الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

المدرسة العليا لأساتذة التعليم التكنولوجي بسكيكدة

قسم التكنولوجيا

تخصص هندسة الطرائق

مذكرة التخرج لنيل شهادة أستاذ التعليم الثانوي

دراسة مقارنة لمنتوجات صيدلانية محلية الصنع و أجنبية بإستعمال مطيافية الأشعة فوق البنفسجية و مطيافية الأشعة تحت الحمراء و كروماتوغرافيا الطور السائل عالية الاداء

من إعداد:

الطالب طاهر احمد

تحت إشراف الأستاذة: علوي امال

لجنة المناقشة:

حسان بن جفال	Prof	رئيسا	م.ع.أ.ت.ت سكيكدة
علوي أمال	MCA	مشرفا	م.ع.أ.ت.ت سكيكدة
سايحي يوسف	MCA	ممتحنا	م.ع.أ.ت.ت سكيكدة

دفعة جوان 2025

شكر وتقدير

الحمد لله أولاً وأخيراً، نحمده ونشكره على توفيقه وفضله، فهو الميسر لكل نجاح ومعين في كل طريق.

أتقدم بأسمى آيات الشكر والتقدير والعرفان إلى الأستاذة المشرفة الدكتورة علوي أمال، التي كانت لي السند والعون، بتوجيهاتها القيمة ونصائحها السديدة. فلها مني خالص الامتنان الإحترام، داعياً الله أن يبارك في علمها وجهودها، وأن يجزيها عني خير الجزاء.

ثم أتوجه بجزيل الشكر والامتنان إلى أعضاء لجنة المناقشة الموقرة، كل من الأستاذ حسان بن جفال والأستاذ سايحي يوسف، لجهودهم في تقييم هذا العمل. أسأل الله أن يبارك لهم في أوقاتهم وجهودهم.

ولا يفوتني أن أتقدم بالشكر الجزيل إلى مدير المدرسة الاستاذ جمال بوجعدار ورئيس قسم التكنولوجيا الأستاذ رحموني صالح. فلهما مني كل التقدير والاحترام على دعمهما وتسهيلاتهم.

كما أتقدم بشكر خاص جداً لكل من ساعدني في إنجاز هذا البحث من جامعة الأخوة منتوري بقسنطينة 1، وأخص بالذكر الأستاذ ساحلي منير الذي قام بتحاليل الأشعة تحت الحمراء، والأستاذة سهام بلعيدي التي قامت بتحاليل الكروماتوغرافيا ذات الطور السائل عالية الأداء. جزاهما الله كل خير على مساعدتهما القيمة.

وفي الختام، جزيل الشكر والعرفان لكل من ساندني وكان لي عوناً للوصول لمبتغاي، وأخص بالذكر الاستاذ خريف نصر الدين عبد المالك و الأستاذ كرايم والأستاذ سايحي يوسف وكل من فريق العمل المخبري: الأستاذ محمد والأستاذ فارس. وكل من ساهم من قريب أو بعيد في إنجاح هذا العمل. أسأل الله أن يجعل هذا العمل خالصاً لوجهه الكريم، وأن يوفقني لما فيه الخير والفلاح.

ملخص

تهدف هذه الدراسة التحليلية الى مقارنة جودة وفعالية دواءين حيويين من الادوية الأكثر استعمالا، هما الباراسيتامول (خافض حرارة ومسكن غير أفيوني) والأتورفاستاتين (من عائلة الستاتينات، ويُستخدم لخفض الكوليسترول)، مع التركيز على مقارنة المنتجات الجزائرية والفرنسية لكل منهما، بالاعتماد على المادة النقية المستوردة من الهند كمرجع معياري. استخدمت الدراسة ثلاث تقنيات تحليلية رئيسة تتمثل في: مطيافية الأشعة فوق البنفسجية–المرئية (UV–Visible) لتقدير التركيز وتحليل الامتصاص الضوئي للعينة ومطيافية الأشعة تحت الحمراء (IR) لتحديد المجموعات الوظيفية وبصمة المركب، وكروماتوغرافيا الطور السائل عالية الأداء (HPLC) لتقييم النقاء وكشف الشوائب والسواغات.

أظهرت نتائج UV–Visible امتصاصية مرتفعة في النسخة الفرنسية لدواء البراسيتمول عند طول موجة بين 245–250 نانومتر مقارنة بالنسخة الجزائرية، ما قد يشير إلى تركيز أعلى أو تأثير مختلف للسوا غات. في حين أظهرت أطياف IR تشابهًا عامًا مع فروقات طفيفة في منطقة البصمة الرقمية للطيف دلالة على اختلاف في السواغات أو الشكل البلوري. أما تحليل HPLC فكشف عن قمة واحدة نقية في كل من النسخة الفرنسية والمادة النقية للدواء، مقابل قمة إضافية وشواذ في النسخة الجزائرية، مما يدل على وجود شوائب أو مواد غير فعالة إضافية. وخلصت الدراسة إلى أن دوليبران الفرنسي يتميز بجودة ونقاوة عاليتين، بينما تثير التركيبة الجزائرية تساؤلات حول النقاوة وتأثير السواغات. أما بالنسبة للأتورفاستاتين، فقد أظهرت المادة النقية أعلى امتصاصية في UV–Vis، تليها النسخة الجزائرية، ثم الفرنسية، ما يدل على تباين في التركيز الفعلي أو تأثير السواغات. وفي تحليلHPLC ، تأثرت النتائج باستخدام عمود غير كرالي، علما أن الأتورفاستاتين مركب كرالي. هذا القيد يحد في الفصل الكرالي من دقة تقييم النقاء الحقيقي للمادة الفعالة.

الكلمات المفتاحية: أتورفاستاتين، باراسيتامول، جودة الأدوية، نقاوة، مركب كرالي، سواغات، كروماتوغرافيا الطور السائل عالية الأداء، مطيافية الأشعة تحت الحمراء، مطيافية الأشعة فوق البنفسجية المرئية.

Abstract

This analytical study aims to compare the quality and effectiveness of two essential and widely used medications, which are paracetamol (a non-opioid antipyretic and analgesic) and atorvastatin (a member of the statin family, used to lower cholesterol levels). The focus is on comparing Algerian and French versions of each drug, using the pure substance imported from India as a standard reference. The study is based on three main analytical techniques : UV-Visible spectrophotometry, used to estimate concentration and analyze optical absorption of the samples, Infrared (IR) spectroscopy, for identifying functional groups and the spectral fingerprint of the compound, and High-Performance Liquid Chromatography (HPLC), to assess purity and detect impurities and excipients.

UV-Visible results showed higher absorbance for the French version of paracetamol (Doli Fr) between 245 and 250 nm compared to the Algerian version (Doli Alg), which could indicate a higher concentration or a differential effect of excipients. IR spectra revealed overall similarity between both versions, with slight differences in the fingerprint region, suggesting variations in excipients or crystalline form. HPLC analysis revealed a single pure peak in the French version and the reference substance, whereas the Algerian version showed an additional peak and anomalies, indicating the presence of impurities or additional inactive substances. The study concludes that (Doli Fr) demonstrates high quality and purity, while the Algerian formulation raises concerns regarding purity and the effect of excipients.

As for atorvastatin (Ator), the pure substance showed the highest absorbance in UV-Visible analysis, followed by the Algerian version (Ator Alg), and then the French version (Ator Fr), reflecting differences in effective concentration or excipient influence. In the HPLC analysis, results were affected by the use of a non-chiral column, considering that atorvastatin is a chiral compound, which limited the accuracy of the actual purity assessment of the active substance.

Keywords :

Atorvastatin, paracetamol, drug quality, purity, chiral compound, excipients, high-performance liquid chromatography, infrared spectroscopy, UV-Visible spectrophotometry.

Résumé

Cette étude analytique vise à comparer la qualité et l'efficacité de deux médicaments essentiels parmi les plus consommés à savoir : **le paracétamol** (antipyrétique et analgésique non opioïde) et **l'atorvastatine** (appartenant à la famille des statines, utilisé pour abaisser le taux de cholestérol). L'accent est mis sur la comparaison entre les produits algériens et français de chacun, en se basant sur la substance pure importée d'Inde comme référence standard. L'étude repose sur trois techniques analytiques principales qui sont la spectrophotométrie UV-Visible, utilisée pour estimer la concentration et analyser l'absorption optique des échantillons, la spectroscopie infrarouge (IR), permettant d'identifier les groupes fonctionnels et l'empreinte spectrale du composé, et la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), utilisée pour évaluer la pureté et détecter les impuretés et les excipients.

Les résultats UV-Visible ont montré une absorbance plus élevée pour le médicament français du paracétamol (Doli fr) entre 245 et 250 nm par rapport à la version algérienne (Doli Alg), ce qui pourrait indiquer une concentration plus élevée ou un effet différentiel des excipients. Les spectres IR ont révélé une similarité globale entre les deux versions, avec de légères différences dans la zone de l'empreinte digitale, suggérant des variations au niveau des excipients ou de la forme cristalline. L'analyse par HPLC a montré un seul pic pur pour la version française et la substance de référence du doliprane, tandis qu'un pic supplémentaire et des anomalies ont été détectés dans la version algérienne, indiquant la présence d'impuretés ou de substances inactives supplémentaires. L'étude conclut que le (Doli fr) présente une haute qualité et pureté, tandis que la formulation algérienne soulève des questions concernant la pureté et l'effet des excipients.

En ce qui concerne de l'atorvastatine (Ator), la substance pure a montré la plus forte absorbance en UV-Visible, suivie de la version algérienne (Ator Alg) puis de la version française (Ator Fr), ce qui reflète une variation de concentration effective ou d'influence des excipients. Dans l'analyse HPLC, les résultats ont été affectés par l'utilisation d'une colonne non chirale, sachant que l'atorvastatine est une molécule chirale, ce qui a limité la précision de l'évaluation réelle de la pureté de la substance active.

Mots-clés :

Atorvastatine, paracétamol, qualité des médicaments, pureté, composé chiral, excipients, chromatographie liquide à haute performance, spectroscopie infrarouge, spectrophotométrie UV-Visible

الفهرس

1الفصل الأول:..... 2
1.1مقدمة:..... 2
1.2.1تسميات الأدوية:..... 2
2.2.1الاسم الكيميائي: 2
3.2.1الاسم غير المسجل الملكية (الاسم الجنيس أو العام) 2
4.2.1الاسم المسجل الملكية (الاسم التجاري أو العلامة التجارية) 3
1.3.1مصادر الأدوية:..... 3
2.3.1المصادر النباتية 4
3.3.1المصادر الحيوانية 4
4.3.1المصادر الميكروبية (الكائنات الدقيقة) 4
5.3.1المصادر البحرية 5
5.3.1المصادر الاصطناعية (الكيميائية) 5
7.3.1المصادر شبه الاصطناعية: 5
8.3.1المصادر الحيوية الاصطناعية (الأدوية المهندسة وراثيًا): 6
1.4.1أشكال الأدوية:..... 6
1.5.1طرق إعطاء الأدوية (Routes of Administration) : 8
1.6.1الحركية الدوائية.....:..... 8
2.6.1الامتصاص (Absorption):..... 8
3.6.1التوزيع (Distribution) :..... 9
4.6.1الأيض (Metabolism) :..... 9
5.6.1الإخراج (Excretion) :..... 9
1.7.1ديناميكية الدواء :..... 9

2.7.1الأساسيات: 9

7.1. 3آليات التأثير الدوائي على الجسم: 10

4.7.1أنواع تأثيرات الأدوية:..... 10

5.7.1النوافذ العلاجية (Therapeutic Window):..... 11

6.7.1الاحتياطي المستقبلاتي (Receptor Reserve) :..... 11

7.7.1بعض المصطلحات المهمة : 11

8.7.1التأثيرات غير المرغوب فيها: 11

1.8.1شروط تخزين الدواء..... 11

2.8.1الموظفون : 12

3.8.1المواقع والمرافق:..... 12

4.8.1متطلبات التخزين (الوثائق والسجلات، الملصقات، الاستلام، التحكم في المخزون): 13

5.8.1الإرسال والنقل:..... 13

1.9.1خاتمة:..... 14

2الفصل الثاني: بطاقة تعريفية للأدوية المستعملة 16

1.2مقدمة:..... 16

2.2بطاقة تعريفية لدواء الدوليبران: 16

3.2من طرق تحضيره:..... 16

1.3.2المرحلة الأولى : 17

2.3.2المرحلة الثانية : 17

3.3.2المرحلة الثالثة والأخيرة : تحقق مخبريا 19

4.2الخصائص الفيزيائية–الكيميائية للمواد المتفاعلة والمركبات..... 20

5.2السوغات الموجودة فيه:..... 21

1.5.2السواغات (Excipients): 21

2.5.2عامل مُنكّه (aromatisant):..... 22

3.5.2سواغات ذات تأثير معروف (Excipients à effet notoire):..... 22

6.2استخدامات الباراسيتامول :... 22

7.2الآثار الجانبية المحتملة (ما يجب الانتباه إليه[4]) 23

8.2بطاقة تعريفية لدواء الأتورفستاتين..... 23

9.2ألية عمل الأتورفستاتين..... 25

10.2الحركية الدوائية للأتورفستاتين 26

1.10.2الامتصاص والانتقال الأولي 26

2.10.2التوزيع في الأنسجة..... 26

3.10.2الأيض والتحول 26

4.10.2الإخراج من الجسم 26

11.2بداية التأثير ومدة الفعالية 26

2 .12نصف عمر الدواء والارتباط بالبروتين 27

13.2دواعي الاستعمال الرئيسية: 27

14.2الجرعات المقترحة لأتورفاستاتين: 29

3الفصل الثالث:..... 30

.1.3 مقدمة :..... 30

2.3مطيافية الأشعة فوق البنفسجية..... 30

1.2.3المبدأ الأساسي: قفزة الإلكترونات وامتصاص الضوء 30

2.2.3قانون بير–لامبرت: العلاقة بين الامتصاص والتركيز 30

3.2.3كيفية عمل جهاز مطيافية الأشعة فوق البنفسجية UV–Vis 31

4.2.3مكونات جهاز UV–Vis 32

5.2.3تطبيقاته..... 34

6.2.3المزايا والقيود..... 34

7.2.3الجهاز المستخدم في التحاليل 35

3.3مطيافية الأشعة تحت الحمراء[5](IR) spectroscopie infrarouge 35

1.3.3مكوناتها..... 36

2.3.3وظيفتها الأساسية[6]: 38

3.3.3طريقة الحصول على النتائج:..... 38

4.3.3مبادئ عمل أجهزة مطيافية الأشعة تحت الحمراء وتحضير العينات[5]..... 39

5.3.3مواصفات جهاز FT-IR المستخدم..... 41

4.3تقنية كروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء 41

1.4.3تعريفHPLC 41

2.4.3مكونات جهازHPLC 42

3.4.3كيفية عملHPLC 43

4.4.3تطبيقات كروماتوغرافيا السائل عالية الأداء(HPLC) 44

5.4.3قيود استخدامHPLC 45

6.4.3تعريف عام للجهاز المعمول به..... 45

5.3خاتمة..... 46

4**الفصل الرابع :** 47

1.4مقدمة..... 47

2.4الجزء الأول: تحليل وتقييم دواء الدوليبران (الباراسيتامول)..... 47

1.2.4التحليل بواسطة مطيافية الأشعة فوق البنفسجية-المرئية:(UV) 47

2.2.4التحليل بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء:(IR) 52

3.2.4التحليل بواسطة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء:(HPLC) 55

3.4الجزء الثاني: تحليل وتقييم دواء الأتورفاستاتين..... 60

1.3.4التحليل بواسطة مطيافية الأشعة فوق البنفسجية-المرئية:(UV) 60

2.3.4التحليل بواسطة الأشعة تحت الحمراء 65

3.3.4التحاليل بواسطة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء: 70

4.4الخاتمة:..... 75

قائمة الأشكال

الشكل 1.1 : مخطط يبين مختلف مصادر الأدوية.....3

الشكل 1.2: علبة دواء دوليبران 1000 ملغ (باراسيتامول) الموجّه للبالغين – إنتاج شركة Sanofi 16

الشكل 2.2 : معادلة نيترة الفينول 17

الشكل 3.2: تحضير البارا-أمينوفينول (p-aminophenol) 17

الشكل 4.2 : تكوين الأميد: تخليق الباراسيتامول.....19

الشكل 5.2 : علبة دواء أتورفاستاتين 10 ملغ.....24

الشكل 6.2 : الصيغة الكيميائية النصف مفصلة للأتورفستاتين.....24

الشكل 1.3 : مكونات جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء.....33

الشكل 2.3 : جهاز مطيافية الأشعة فوق البنفسجية المستعمل.....35

الشكل 3.3: مخطط توضيحي يبين مكونات جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء 36

الشكل 4.3 : جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء FTIR6300.....41

الشكل 5.3 : مكونات تقنية كروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء.....42

الشكل 6,3 : جهاز كروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء 46

الشكل 1.4: طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للبراسيتمول النقي.....48

الشكل 2.4: طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للبراسيتمول الاجنبي 48

الشكل 3.4: طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للبراسيتمول المحلي.....49

الشكل 4.4 : طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للبراسيتمول المحلي.....50

الشكل 5.4: نتائج مطيافية الأشعة تحت الحمراء للدواء الدوليبران بنوعيه.....53

الشكل 6.4 : طيف الاشعة تحت الحمراء للمادة البراسيتمول النقي.....54

الشكل 7.4 : كروماتوغرام للمادة النقية.....56
الشكل 8.4 : كروماتوغرام دوليبران الفرنسي.....56
الشكل 9.4: كروماتوغرام دوليبران الجزائري.....57
الشكل 10.4: طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للمادة الأساس الأتورفستاتين 60
الشكل 11.4: طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للمادة الأساس الأتورفستاتين 61
الشكل 12.4: طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للأتورفستاتين الفرنسي 61
الشكل 13.4: تراكب الأطياف في مطيافية الاشعة فوق الينفسجية.....62
الشكل 14.4: طيف الاشعة تحت الحمراء للمادة النقية للأتورفستاتين.....66
الشكل 15.4: طيفان للأشعة تحت الحمراء لكل من الأتورفستاتين المحلي و الأجنبي.....68
الشكل 16.4 : كروماتوغرام الاتورفستاتين الفرنسي.....70
الشكل 17.4: كروماتوغرام الاتورفستاتين الجزائري 72

قائمة الجداول

جدول 1.1 : تصنيف الأدوية حسب الحالة الفيزيائية.....6
جدول 1.2 : خصائص الفيزيائية–الكيميائية للمواد المتفاعلة والمركبات 21
جدول 1.3 : أمثلة على المواد المستخدمة في تصنيع خلايا عينات الأشعة تحت الحمراء.....40
جدول 1.4 : قيم الامتصاصية ومعامل الامتصاص النوعي (ε) لعينات الدوليبران.....51
جدول 2.4: قيم الامتصاصية ومعامل الامتصاص النوعي (ε) لعينات الدوليبران لضمان صحة المقارنة ..64

قائمة الرموز العلمية

الرمز	الدلالة بالعربية	الدلالة بالإنجليزية
rINN	الاسم الدولي الموحد غير المسجل الملكية	Recommended International Nonproprietary Name
AUC	المساحة تحت المنحنى	Area Under the Curve
Cmax	التركيز الأقصى في البلازما	Maximum Plasma Concentration
F	التوافر الحيوي	Bioavailability
ATP	أدينوسين ثلاثي الفوسفات	Adenosine Triphosphate
QSBR	العلاقة الكمية بين التركيب والبقائية الحيوية	Quantitative Structure–Bioavailability Relationship
TTS	نظام علاجي عبر الجلد	Transdermal Therapeutic System
BBB	حاجز الدم–الدماغ	Blood–Brain Barrier
aVd	حجم التوزيع الظاهري	Apparent Volume of Distribution
Vss	حجم التوزيع في حالة الثبات	Steady–state Volume of Distribution
Css	التركيز في البلازما في حالة الثبات	Steady–state Plasma Concentration
SC	تحت الجلد	Subcutaneous
IM	عضلي	Intramuscular
IV	وريدي	Intravenous
IT	داخل القِراب	Intrathecal

Cytochrome P450	إنزيمات السيتوكروم P450	CYP
Flavin-containing monooxygenases	أحادي الأكسيجيناز المحتوي على الفلافين	FMOs
Monoamine Oxidase	أكسيداز أحادي الأمين	MAOs
UDP-glucuronosyltransferase	غلوكورونوسيل ترانسفيراز	UGT
Sulfotransferase	سلفوترانسفيراز	SULT
N-acetyltransferase	أسيتيل ترانسفيراز	NAT
Glutathione S-transferase	ترانسفيراز-S غلوتاثيون	GST
Methyltransferase	ميثيل ترانسفيراز	MT
N-acetyl-p-benzoquinone imine	بنزوكينون إيمين-p-أسيتيلN-	NAPQI
Potential of Hydrogen	الأس الهيدروجيني	Ph
Acid Dissociation Constant	ثابت تفكك الحمض	Pka
High Performance Liquid Chromatography	كروماتوغرافيا السائل عالية الأداء	HPLC
Ultra High Performance Liquid Chromatography	كروماتوغرافيا السائل ذات الأداء فائق الارتفاع	UHPLC
Gas Chromatography	كروماتوغرافيا الغاز	GC
Pounds per Square Inch	باوند لكل بوصة مربعة	Psi
Ultraviolet-Visible Spectroscopy	التحليل الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية والمرئية	UV-Vis

Infrared Spectroscopy	التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء	IR
Near-Infrared	الأشعة تحت الحمراء القريبة	NIR
Fourier-Transform Infrared Spectroscopy	مطيافية الأشعة تحت الحمراء بتحويل فوريه	FTIR
Attenuated Total Reflectance	الانعكاس الكلي المخفف	ATR
Triglycine Sulfate	كبريتات ثلاثي الغلايسين	TGS
Absorbance	الامتصاصية	A
Molar Absorptivity	الامتصاصية المولية	ϵ
Concentration	التركيز	C
Path Length	طول المسار البصري	L
Deoxyribonucleic Acid	الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين	DNA
Ribonucleic Acid	الحمض النووي الريبوزي	RNA
Wavenumber unit	سنتيمتر مقلوب	cm^{-1}
Micrometer	ميكرومتر	µm
Thin Layer Chromatography	كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة	TLC
Retention Factor	معامل التخلف	Rf
Molecular Weight	الوزن الجزيئي	Mw
Melting Point	نقطة الانصهار	M.p
Boiling Point	نقطة الغليان	B.p
Density	الكثافة	D

Over The Counter	بدون وصفة طبية	OTC
Anatomical Therapeutic Chemical Classification Code	رمز الفهرسة الكيميائية العلاجية التشريحية	ATC Code
HMG-CoA reductase	إنزيم HMG-CoA ريدكتاز	HMG-CoA reductase
Low-Density Lipoprotein	الكوليسترول الضار	LDL
Total Cholesterol	الكوليسترول الكلي	CT
LDL-Cholesterol	الكوليسترول الضار	C-LDL
Apolipoprotein B	الأبوليبروتينB	apo B
HDL-Cholesterol	الكوليسترول الجيد	C-HDL
High-sensitivity C-Reactive Protein	بروتين سي التفاعلي عالي الحساسية	HsCRP
Cytochrome P450 3A4	إنزيم سيتوكروم P450 3A4	CYP3A4
Hydrochloric Acid	حمض الهيدروكلوريك	HCl
Sodium Bicarbonate	بيكربونات الصوديوم	$NaHCO_3$
Sodium Hydroxide	هيدروكسيد الصوديوم	NaOH
Sodium Borohydride	بورهيدريد الصوديوم	$NaBH_4$
Palladium on Carbon	بلاديوم على الكربون	Pd(C)

مقدمة عامة

المقدمة العامة:

تُعد صناعة الأدوية من القطاعات الاستراتيجية التي تؤثر بشكل مباشر وفعال في صحة الأفراد وسلامة المجتمعات. ومع تنامي الحاجة إلى الأدوية على الصعيد العالمي، تبرز تحديات جمة تتعلق بجودة المنتجات الدوائية، وتكلفتها، ومدى توفرها، سواء كانت مصنعة محلياً أو مستوردة. إن الفروقات الملحوظة في هذه الجوانب تستدعي تحليلاً دقيقاً لضمان الأمن الدوائي والاكتفاء الصحي، خاصة وأن المرضى والممارسين الصحيين والمصانع المحلية يمثلون ركائز أساسية للحفاظ على هذه المنظومة. في هذا السياق، تكتسب الأدوية، بفضل مكوناتها الكيميائية الفعالة، مكانة محورية، مدفوعة بالتطورات المستمرة في البحث العلمي الذي يميز هذا المجال. ومن هنا، يبرز هذا الموضوع كمنطلق لمقاربة الجوانب المتعددة المتعلقة بالصناعة الدوائية، وتقييم مدى قدرة كل مكون وخدماته في سبيل الوصول إلى نظام صحي أكثر قوة وكفاءة. يتطلب ذلك تفعيل الاعتماد على الاستثمار في القدرات الوطنية، لا سيما في ظل الأزمات الصحية والاقتصادية المتكررة.

في هذا الإطار، تم إجراء مقارنة بين الأدوية المنتجة محليًا وتلك المستوردة، وذلك باستخدام دواءين مختلفين يتميزان باستهلاك واسع النطاق يتعلق الأمر بكل من البراسيتمول من عائلة العقاقير غير الأفيونية المسكنة والخافضة للحرارة و الأتورفستاتين الذي ينتمي إلى عائلة ستاتينات أو مثبطات الإنزيم الأساسي في تصنيع الكوليسترول في الكبد.

ان الهدف الأساسي من هذه المقارنة هو ضمان جودة الأدوية والتحقق من تطابقها الكيميائي مع المادة الفعالة المرجعية، وتحديد مستوى نقاوتها. لتحقيق ذلك، تم استخدام المادة الفعالة المستوردة من الهند كمعيار مرجعي موحد لكلا الصنفين من الأدوية. تضمنت التحاليل المخبرية المطبقة استخدام مطيافية الأشعة فوق البنفسجية ومطيافية الأشعة تحت الحمراء وكذلك تقنية كروماتوغرافيا الطور السائل عالية الأداء.

وعليه، يطرح هذا العمل تساؤلاً رئيسا مفاده: إلى أي مدى يمكن للصناعة الدوائية المحلية أن تحقق الفعالية المرجوة للعلاج، وتضمن الجودة العالية، وتضاعف من الأثر الإيجابي في توفير احتياجات السوق؟ وما هي أبرز التحديات التي تعيق تطورها في بعض الدول؟

تم توزيع عناصر البحث في هذه المذكرة إلى أربعة فصول حيث أن:

- الفصل الأول كان عبارة عن مدخل في علم الأدوية حيث تطرقنا فيه إلى تسمية الأدوية و مصادرها و طرق إستهلاكها وكذلك ديناميكيتها و حركيتها و شروط تخزينها و كيفية حفظها.
- أما بالنسبة للفصل الثاني فتم فيه تقديم بطاقة تعريفية حول الأدوية المستعملة التي تم ذكرها أعلاه مع تحديد ابرز خصائصها و طرق تحضيرها و دواعي إستعمالها.
- و فيما يخص الفصل الثالث فإشتمل على نظرة عامة حول الأجهزة المستعملة و المتمثلة في مطيافية الأشعة فوق البنفسجية و مطيافية الأشعة تحت الحمراء و كروماتوعرافيا الطور السائل عالية الأداء.
- و أخر فصل تم فيه عرض النتائج المتحصل عليها و تحليلها و مقارنتها ببعضها البعض مع إستنباط أهم النتائج.

طويت هذه المذكرة بخاتمة عامة تجمع جميع الإجراءات والنتائج المتحصل عليها مع ذكر لبعض العوائق وتقديم حلول وبعض التوصيات

1الفصل الأول:

مدخل إلى علم الأنوية

1.1مقدمة:

يُعدّ فهم المبادئ الأساسية المتعلقة بالأدوية أمرًا جوهريًا لكل ممارس في المجال الصحي، إذ يشكل هذا الفهم حجر الأساس للتعامل الصحيح والآمن مع الأدوية بمختلف أنواعها. في هذا الفصل، سنسلط الضوء على مجموعة من الجوانب النظرية التي تمثّل مدخلاً ضرورياً لكل من يرغب في الإلمام بأسس علم الأدوية، يتناول هذا الفصل المبادئ الأساسية التي تشكّل الإطار النظري لفهم الأدوية وطرق التعامل معها. نبدأ بتحديد تسميات الأدوية والتمييز بين الاسم العلمي والتجاري، ثم نعرض مصادر الأدوية التي تتنوع بين الطبيعية والصناعية. كما نستعرض أشكال الأدوية المختلفة ودورها في تحديد كيفية الاستعمال.

يتطرق الفصل أيضًا إلى طرق إعطاء الأدوية وتأثيرها على فعالية الدواء، قبل الانتقال إلى مفهومي الحركية الدوائية، التي تشرح مسار الدواء داخل الجسم، والديناميكا الدوائية، التي تشرح تأثير الدواء على الجسم. ويُختتم الفصل بشروط تخزين الأدوية، التي تضمن الحفاظ على جودتها وفعاليتها.

تهدف هذه المحاور إلى تقديم قاعدة معرفية مبسطة وشاملة تمهّد لفهم أعمق للجانب التطبيقي في الفصول المقبلة.

2.1تسميات الأدوية:

تختلف تسميات الأدوية حسب طبيعتها واستعمالها، وتشمل الاسم العلمي، الاسم التجاري، والاسم الكيميائي. فهم هذه التسميات ضروري لتفادي الأخطاء وضمان الاستخدام الصحيح والآمن للدواء، ولكل دواء ثلاث تسميات مميزة، تُستخدم لأغراض مختلفة:

2.2.1الاسم الكيميائي:

يُعد الاسم الكيميائي بمثابة البصمة الجزيئية للدواء، فهو يصف تركيبته الكيميائية المعقدة بدقة متناهية. ومع ذلك، وبسبب طوله وتعقيده مثل "حمض−2−(RS) (4−(−2−ميثيل بروبيل) فينيل) بروبانويك" للإيبوبروفين، فإنه نادرًا ما يُستخدم في الممارسات اليومية أو في وصفات الأدوية. هو اسم يُفضل الكيميائيون والفنيون استخدامه لوصف الدواء بدقة.

3.2.1الاسم غير المسجل الملكية (الاسم الجنيس أو العام) :

يُعرف هذا الاسم بأنه التسمية المعتمدة رسميًا من قبل هيئة علمية. ولتجنب الارتباك الناجم عن اختلاف الأسماء بين الدول، اتفقت الدول الأعضاء في منظمة الصحة العالمية على استخدام الاسم الدولي الموحد غير المسجل الملكية (rINN) لكل دواء. يُعد هذا الاسم هو الأكثر شيوعًا وتداولًا عالميًا، ويجب أن يظهر على ملصقات الأدوية.

على سبيل المثال، الإيبوبروفين هو الاسم الجنيس المعروف عالميًا. ورغم هذا التوحيد، لا تزال بعض الأدوية القديمة والمستخدمة على نطاق واسع تحتفظ بأكثر من اسم جنيس، مثل "ليجنوكايين–ليدوكايين" و"بيثيدين–ميبريدين."

4.2.1الاسم المسجل الملكية (الاسم التجاري أو العلامة التجارية) :

هو الاسم الذي تُسجّله الشركة المصنعة وتملكه كعلامة تجارية حصرية لها. تُعرف هذه الأسماء بأنها سهلة التذكر، قصيرة، جذابة، وغالبًا ما تُعطي تلميحًا عن مكونات الدواء أو تأثيره .على سبيل المثال، يُسوَّق الإيبوبروفين تحت عدة أسماء تجارية مثل بروفين®، كومبيفلام®، أونافين®، وأدفيل ® ، يهدف هذا الاسم إلى تمييز منتج الشركة عن المنتجات المنافسة في السوق.[1]

1.3.1مصادر الأدوية:

هناك عدة مصادر للأدوية كما يوضح الشكل 1.1 لكن في الغالب تنقسم لنوعين رئيسيان منها ماهو طبيعي ومنها ماهو مصنع .

الشكل 1.1 : مخطط يبين مختلف مصادر الأدوية

تأتي الأدوية التي نستخدمها من مصادر متنوعة، بدءًا من الطبيعة وصولًا إلى المختبرات المتطورة. دعونا نستعرض هذه المصادر الرئيسية:

2.3.1المصادر النباتية

النباتات هي كنز دوائي استخدمته البشرية لقرون. تحتوي أجزاء مختلفة من النباتات مثل الأوراق، اللحاء، الفاكهة، الجذور، وحتى البذور على مواد ذات خصائص علاجية. عندما نستخدم النباتات بشكلها الطبيعي دون معالجة كبيرة (مثل الأوراق المطحونة)، نسمي المادة "العقار الخام."

أمثلة:

- الديجوكسين من أوراق الديجيتال (قفاز الثعلب) لعلاج القلب.
- الأتروبين من نبات البلادونا.
- الكوينين من لحاء الكينا لعلاج الملاريا.

3.3.1المصادر الحيوانية

تُشتق العديد من الأدوية المهمة من الحيوانات، غالبًا من إفرازاتها أو سوائلها أو غددها.

أمثلة2 :

- الأنسولين لعلاج السكري.
- الهيبارين الذي يمنع تجلط الدم.
- الأدرينالين والثيروكسين.
- زيت كبد الحوت الذي يعتبر مصدرًا للفيتامينات.

4.3.1المصادر الميكروبية (الكائنات الدقيقة)

الكائنات الدقيقة مثل البكتيريا والفطريات قدمت لنا أدوية منقذة للحياة، وخاصة المضادات الحيوية.

أمثلة:

- البنسلين من فطر البنسيليوم.
- الستربتومايسين والكلورامفينيكول من بكتيريا الستربتومايسيس.
- مواد مثل الزانثان والدكستران المستخدمة في عدة تطبيقات صيدلانية.

5.3.1المصادر البحرية

البيئة البحرية غنية بالمركبات النشطة بيولوجيًا من الكائنات النباتية والحيوانية. هذه المركبات تظهر خصائص مضادة للالتهابات، مضادة للفيروسات، ومضادة للسرطان.

أمثلة:

- مركبات مثل الكيوراسين A والإليوثروبين التي تُظهر نشاطًا قويًا مضادًا للأورام.

استُخدمت المعادن كأدوية منذ القدم، وجسمنا يحتاج إلى كميات قليلة منها للحفاظ على صحته.

أمثلة:

- كبريتات الحديدوز لعلاج فقر الدم.
- كبريتات المغنيسيوم كملين.
- مضادات الحموضة مثل هيدروكسيد الألومنيوم وبيكربونات الصوديوم.
- أملاح الذهب في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي.
- النظائر المشعة لليود والفسفور في التشخيص والعلاج.

6.3.1المصادر الاصطناعية (الكيميائية)

غالبية الأدوية المستخدمة اليوم تُصنع كيميائيًا بالكامل في المختبرات. يتم ذلك عن طريق إعادة ترتيب المركبات الكيميائية لإنتاج مواد جديدة. هذه الطريقة تسمح بإنتاج كميات كبيرة بجودة عالية وتكلفة منخفضة.

أمثلة:

- (السلفونااميدات) من أقدم الأدوية الاصطناعية الأسبرين.
- الباراسيتامول.
- العديد من مضادات الهيستامين والمخدرات.

7.3.1المصادر شبه الاصطناعية:

هذه الأدوية هي مزيج من الطبيعي والصناعي. يتم الحصول على مركب طبيعي ثم يُعدّل كيميائيًا في المختبر لتحسين فعاليته، أو قوته، أو لتقليل آثاره الجانبية. هذا يكون مفيدًا عندما يكون استخلاص المركب الطبيعي نقيًا صعبًا أو مكلفًا. أمثلة:

- **الهيروين** الذي يُصنع من المورفين.
- **الأمبيسيلين** الذي يُشتق من البنسلين.

8.3.1المصادر الحيوية الاصطناعية (الأدوية المهندسة وراثيًا):

هذا مجال حديث ومتقدم يعتمد على دمج البيولوجيا الجزيئية والهندسة الوراثية. يتم إنتاج هذه الأدوية باستخدام كائنات حية تم تعديلها وراثيًا لتصنيع مواد معينة. تُعرف هذه الأدوية باسم "المستحضرات البيولوجية" أو "المستحضرات الصيدلانية الحيوية، أمثلة:

- **لقاح التهاب الكبد B المؤتلف.**
- **الأنسولين المؤتلف.**

1.4.1أشكال الأدوية:

تتخذ الأدوية أشكالًا متعددة لضمان الاستقرار، سهولة الإعطاء، والامتصاص الفعال. يُلخص الجدول 1.1 الأشكال الصيدلانية الشائعة:

الجدول (1.1): تصنيف الأدوية حسب الحالة الفيزيائية

تعريف مبسط	التصنيف	الشكل الصيدلاني
مستحضر صلب مضغوط يحتوي على المادة الدوائية مع سواغات.	صلب	الأقراص(Tablets)
غلاف جيلاتيني يحتوي مادة دوائية صلبة أو سائلة.	صلب	الكبسولات(Capsules)
شكل قرص مغلف سهل البلع يشبه الكبسولة.	صلب	الكبليت(Caplets)
أقراص تذوب ببطء في الفم لإطلاق الدواء.	صلب	المصات(Lozenges)
مثل المصات، مخصصة للفم لعلاج موضعي.	صلب	التروش(Troches)

مسحوق ناعم يُستخدم داخليًا أو خارجيًا.	صلب	المساحيق(Powders)
تُدخل في المستقيم أو المهبل، وتذوب في حرارة الجسم.	صلب	التحاميل(Suppositories)
مواد فعالة مركزة مستخلصة من مصادر طبيعية.	صلب / سائل	الخلاصات(Extracts)
محلول كحولي لمادة دوائية من نباتات غالبًا.	سائل	الصبغات(Tinctures)
محلول سكري يحتوي دواء، محلى لتقبّل الطعم.	سائل	الشراب(Syrups)
محلول كحولي عطري حلو الطعم.	سائل	الإكسير(Elixirs)
مادة دوائية مذابة بالكامل في الماء.	سائل	المحاليل المائية (Aqueous Solutions)
مادة غير ذائبة بالكامل، تتطلب الرج قبل الاستخدام.	سائل	المعلقات المائية (Aqueous Suspensions)
سائل للاستخدام الموضعي على الجلد، ينتشر بسهولة.	سائل	اللوشنات(Lotions)
مستحضر سائل للتدليك يحتوي كحول أو زيت.	سائل	الدهونات(Liniments)
دواء يُطلق كرذاذ دقيق أو رغوة بضغط غاز.	غازي	البخاخات الهبائية (Aerosol Sprays)
مستحلب زيتي مائي ناعم يُستخدم على الجلد.	شبه صلب	الكريمات(Creams)
مستحضر دهني يُستخدم موضعيًا، يخترق الجلد جيدًا.	شبه صلب	المراهم(Ointments)

شفاف لزج، يتحول لسائل على الجلد.	شبه صلب	الجل / الهلام / (Gels Jellies)
أكثر سمكًا من المراهم، للتأثير الموضعي الوقائي.	شبه صلب	المعاجين(Pastes)
لصقة تطلق الدواء ببطء عبر الجلد إلى الدم.	شبه صلب / صلب	اللصقات عبر الجلد (Transdermal Patches)

1.5.1طرق إعطاء الأدوية (Routes of Administration) :

تُعد طريقة إعطاء الدواء من العوامل الأساسية التي تؤثر على فعاليته وسرعة تأثيره. وتختلف هذه الطرق حسب نوع الدواء وحالة المريض، ويُختار الأنسب منها لتحقيق أفضل استجابة علاجية ونجد:

1. **الفموي :(Oral)** شائع وسهل، لكن امتصاصه أبطأ ويتأثر بالكبد.
2. **تحت اللسان :(Sublingual)** تأثير سريع ويتجنب الكبد.
3. **الشرجي :(Rectal)** بديل في حالات التقيؤ، امتصاصه غير منتظم.
4. **الجلدي والموضعي :(Topical/Transdermal)** تأثير موضعي أو عبر الجلد ببطء.
5. **الاستنشاقي :(Inhalation)** سريع جدًا، خاصة لأدوية التنفس.
6. **الحقن :(Parenteral)** مثل الوريدي (سريع جدًا)، العضلي، تحت الجلد.

1.6.1الحركية الدوائية:

الحركية الدوائية تدرس مسار الدواء داخل الجسم، منذ لحظة إدخاله حتى التخلص منه. وتشمل أربع مراحل رئيسية: الامتصاص، التوزيع، الأيض، والإطراح. يهدف هذا الفرع إلى فهم كيفية تأثير الجسم على الدواء لضمان فعالية العلاج وتقليل الأعراض الجانبية.

1.6.1الامتصاص (Absorption):

هو انتقال الدواء من مكان إعطائه إلى الدم. يتأثر بـ:

- **الـ pH** والتأين.
- **طريقة الإعطاء.**
- **شكل الدواء (ذوبانية، انحلال).**
- **التوافر الحيوي :(Bioavailability)** هو نسبة الدواء التي تصل للدم.

التوزيع (Distribution) :

هو انتقال الدواء من الدم إلى الأنسجة. يتأثر بـ:

- التروية الدموية للأعضاء.
- الارتباط ببروتينات البلازما.
- ذوبانية الدواء.
- حجم التوزيع الظاهري :(aVd) مؤشر على مدى انتشار الدواء في الجسم.

2.6.1الأيض (Metabolism) :

يتم بشكل رئيسي في **الكبد** وأحيانًا في الكلى، الأمعاء، الرئتين، ينقسم إلى:

- المرحلة الأولى : تعديلات بسيطة (أكسدة، اختزال...).
- المرحلة الثانية : ارتباط مع مركبات لتسهيل الإخراج.

3.6.1الإخراج (Excretion) :

الكلية هي العضو الرئيسي للإخراج. طرق أخرى:

- **الصفراوية (عبر الكبد).**
- **الرئوية (للمواد الطيارة).**
- **اللعاب، الحليب، العرق، البراز.**
- **يمكن تعديل حموضة البول لتسريع الإخراج في حالات التسمم.**

7.1ديناميكية الدواء :

الديناميكا الدوائية هي الفرع من علم الأدوية الذي يدرس تأثير الأدوية على الجسم، وتشمل الآليات الجزيئية والفيزيولوجية الحيوية التي تحدث عند تفاعل الدواء مع هدفه البيولوجي. على عكس الحركية الدوائية (Pharmacokinetics)التي تهتم بما يفعله الجسم بالدواء، فإن الديناميكا الدوائية تهتم بما يفعله الدواء بالجسم.

2.7.1الأساسيات:

- يتمركز علم الديناميكا الدوائية حول العلاقة بين التركيز والفعالية أو ما يسمى بـ منحنى الجرعة–الاستجابة.

- النموذج الأبسط لتفاعل الدواء مع المستقبل يُمثل بالمعادلة:

$$L + R \rightleftharpoons LR$$

حيث:

L=الدواء (الليغند)

R=المستقبل

LR=معقد دواء–مستقبل

3.7.1آليات التأثير الدوائي على الجسم :

الأدوية عادةً ما تؤثر على أحد البروتينات الأربعة التالية:

- **الإنزيمات** (كمثبطات أو منشطات)
- **قنوات الأيونات** (مثال: قنوات الكالسيو)
- **الناقلات الغشائية** مثال:(مضادات الاكتئاب الثلاثية)
- **المستقبلات** وتنقسم إلى:
  - مستقبلات مقترنة ببروتين(GPCR)
  - مستقبلات قناة أيونية
  - مستقبلات داخل خلوية (ستيرويدية)
  - مستقبلات مرتبطة بالتيروزين كيناز[2]

4.7.1أنواع تأثيرات الأدوية:

- **تنشيط مباشر** عبر ارتباط ناهض(Agonist)
- **تثبيط مباشر** عبر ارتباط مضاد(Antagonist)
- **تثبيت** (Stabilizing effect)
- **استبدال أو تخزين** مواد فيزيولوجية
- **تفاعل كيميائي مباشر**مثل مضادات الأكسدة

- **تأثير سام مباشر** (Cytotoxicity)

5.7.1النوافذ العلاجية (Therapeutic Window):

- هي المدى بين الجرعة الفعالة والجرعة السامة.
- ضيق النافذة يتطلب مراقبة تركيز الدواء في البلازما بعناية.

6.7.1الاحتياطي المستقبلاتي (Receptor Reserve) :

- يشير إلى وجود عدد من المستقبلات أكثر من المطلوب لإحداث التأثير الكامل.
- يُظهر أن الاستجابة الفسيولوجية لا تتناسب خطيًا مع عدد المستقبلات المرتبطة.

7.7.1بعض المصطلحات المهمة:

- **الناهض التام :(Full agonist)** يُحدث أقصى استجابة.
- **الناهض الجزئي :(Partial agonist)** يُحدث استجابة دون الحد الأقصى.
- **الناهض العكسي :(Inverse agonist)** يُحدث تأثيرًا عكسيًا للمستقبل النشط ذاتيًا.
- **المعدل الألوستيري :(Allosteric modulator)** يُعدِّل استجابة المستقبل للناهض الأساسي.

8.7.1التأثيرات غير المرغوب فيها:

- فرط التحفيز أو التثبيط لمستقبلات معينة.
- تطور التحمل.(Tolerance)
- التأثيرات التداخلية مع أدوية أخرى.
- اضطراب الاتزان الداخلي.(Homeostasis)
- الاستهداف الخاطئ لمسارات حيوية(Functional Selectivity)

1.8.1شروط تخزين الدواء

إن ضمان جودة المستحضرات الصيدلانية وفعاليتها وسلامتها يمثل حجر الزاوية في الرعاية الصحية، ومسؤولية مشتركة تقع على عاتق كل الأطراف المشاركة في سلسلة الإمداد الدوائي، بدءًا من مرحلة التصنيع وحتى وصول الدواء إلى يد المريض. في هذا السياق الحيوي، تبرز الأهمية القصوى للالتزام بمعايير صارمة تُنظم جميع عمليات التعامل مع الأدوية بعد إنتاجها .ويتوجب على كل من له صلة بالدواء، سواء كان مصنعًا يضمن جودة الإنتاج، أو موردًا يلتزم بشروط النقل والتخزين، أو موزعًا يتبع ممارسات التداول الجيد، أو صيدليًا يلتزم بالتخزين الآمن والصرف الصحيح، أن يُدرك دوره المحوري في الحفاظ على سلامة المنتج وفعاليته، لضمان وصول دواء آمن وفعال للمستهلك النهائي.

سنعرض في هذا الجزء ما يتوجب على كل من له صلة بالدواء أن يقوم به لضمان جودة الادوية .

2.8.1 الموظفون:

- **الكفاءة والتأهيل** :يجب توفير عدد كافٍ من الموظفين المؤهلين والمدربين لتحقيق أهداف ضمان الجودة الصيدلانية.
- **التدريب المستمر** :يتلقى جميع الموظفين تدريبًا مناسبًا على ممارسات التخزين الجيدة، اللوائح، الإجراءات، ومعايير السلامة.
- **النظافة الشخصية** :يلتزم جميع الموظفين بمستويات عالية من النظافة الشخصية والصرف الصحي.
- **الملابس الواقية** :يرتدي الموظفون العاملون في مناطق التخزين ملابس واقية أو عملية مناسبة لمهامهم.

3.8.1المواقع والمرافق (أماكن التخزين):

- **التحكم في الدخول** :اتخاذ احتياطات لمنع دخول الأشخاص غير المصرح لهم إلى مناطق التخزين.
- **القدرة التنظيمية** :يجب أن تكون المساحات كافية لتخزين المواد والمنتجات بطريقة منظمة (المواد الأولية، مواد التعبئة، المنتجات النهائية، المنتجات تحت الحجر الصحي، المرفوضة، المرتجعة، أو المسحوبة).
- **الظروف البيئية** :يجب تصميم أماكن التخزين أو تعديلها لضمان ظروف تخزين جيدة، مثل النظافة والجفاف ودرجات الحرارة المقبولة. عند الحاجة لظروف خاصة (حرارة، رطوبة)، يجب توفيرها ومراقبتها وتسجيلها.
- **النظافة ومكافحة الآفات** :يجب أن تكون المناطق نظيفة وخالية من النفايات والآفات، مع وجود برامج مكتوبة للنظافة ومكافحة الآفات تضمن عدم تلوث المنتجات[3].
- **مناطق الاستلام والإرسال** :يجب أن تكون مصممة لحماية المواد من الظروف الجوية وتسهيل تنظيف الحاويات.

- **الفصل والتحديد** :يجب الفصل الواضح والفعال (ماديًا أو إلكترونيًا) للمواد تحت الحجر الصحي، المرفوضة، المنتهية الصلاحية، أو المرتجعة، وتحديد هذه المناطق بوضوح.
- **المواد الخطرة والحساسة** :يجب تخزين المواد عالية الفعالية، المشعة، المخدرات، أو الخطرة في مناطق مخصصة مع تدابير أمن وسلامة إضافية.
- **التداول السليم** :التعامل مع المواد والمنتجات وتخزينها بطريقة تمنع التلوث، الاختلاط، والتلوث المتبادل.
- **دوران المخزون** :تطبيق مبدأ "الأسبقية في انتهاء الصلاحية/الأسبقية في الخروج (FEFO) "لضمان استخدام المنتجات قبل انتهاء صلاحيتها.
- **الإضاءة الكافية** :توفير إضاءة مناسبة لضمان تنفيذ العمليات بدقة وأمان.

4.8.1متطلبات التخزين (الوثائق والسجلات، الملصقات، الاستلام، التحكم في المخزون):

- **التوثيق الشامل** :يجب أن تكون هناك تعليمات وسجلات مكتوبة توثق جميع الأنشطة في مناطق التخزين، بما في ذلك التعامل مع المخزون منتهي الصلاحية وإجراءات سحب المنتج.
- **المعلومات الدائمة** :توفير معلومات دائمة (مكتوبة أو إلكترونية) لكل مادة أو منتج مخزن، تتضمن شروط التخزين الموصى بها، الاحتياطات، وتواريخ إعادة الفحص.
- **سجلات التسليم** :الاحتفاظ بسجلات لكل شحنة مستلمة، تتضمن الوصف والجودة والكمية والمورد وتاريخ الاستلام وتاريخ انتهاء الصلاحية.
- **سجلات شاملة** :الاحتفاظ بسجلات شاملة لجميع الاستلامات والإصدارات للمواد والمنتجات.
- **الملصقات والحاويات** :يجب أن تُخزن جميع المواد والمنتجات في حاويات لا تؤثر سلبًا على جودتها وتوفر حماية كافية، وأن تكون الملصقات واضحة تحتوي على اسم المادة، رقم الدفعة، تاريخ انتهاء الصلاحية، وشروط التخزين.
- **استلام المواد** :فحص كل شحنة مستلمة بدقة مقابل أمر الشراء، والتأكد من عدم وجود تلوث، عبث، أو تلف.
- **الحجر الصحي للمواد المستلمة** :وضع المواد تحت الحجر الصحي حتى يتم التصريح بإطلاقها أو رفضها.
- **التحكم في المخزون** :إجراء مطابقة دورية للمخزون الفعلي مع السجلات، والتحقيق في أي اختلافات كبيرة.

5.8.1الإرسال والنقل:

- **الحفاظ على السلامة** :نقل المواد والمنتجات بطريقة تضمن عدم تضررها والحفاظ على ظروف التخزين المحددة.
- **مراقبة الظروف** :يوصى باستخدام أجهزة لمراقبة الظروف (مثل درجة الحرارة) أثناء النقل.
- **التوثيق** :يجب توثيق استلام أمر التسليم وإرسال البضائع.

9.1خاتمة:

الفصل الأول يُعتبر هذا الفصل بمثابة أرضية معرفية أساسية لفهم المفاهيم الصيدلانية المرتبطة بالأدوية، حيث تناولنا فيه المبادئ العامة لتسمية الأدوية وطرق استخدامها وأشكالها الصيدلانية المتعددة، إضافةً إلى استكشاف الآليات الديناميكية والحركية التي تحكم تفاعل الدواء داخل الجسم. كما سلّط الضوء على أهمية شروط التخزين المثلى، لما لها من دور أساسي في الحفاظ على فعالية الدواء وجودته طوال فترة صلاحيته.

2الفصل الثاني: بطاقة تعريفية للأدوية المستعملة

1.2 مقدمة:

يتناول هذا الفصل الجوانب التعريفية والتقنية الخاصة بالدواءين موضوع الدراسة :الباراسيتامول (المعروف تجاريًا بدوليبران) والأتورفاستاتين، وذلك من خلال تقديم بطاقة تعريفية لكل دواء تشمل بنيته الكيميائية، خصائصه الفيزيائية، وطرق تحضيره الصناعية. كما نستعرض في هذا الفصل الاستخدامات الطبية لكل من المركبين ودواعي وصفهما في الممارسات العلاجية.

يهدف هذا الفصل إلى توفير خلفية علمية دقيقة وشاملة عن كل دواء، تمهيدًا للتحليل المقارن في الفصول اللاحقة، وذلك من خلال إبراز الخصائص التي قد تؤثر على جودتهما وتركيبهما الصيدلاني.

2.2بطاقة تعريفية لدواء الدوليبران:

الأسماء التجارية الموجودة في السوق والمنتشرة بكثرة Perflagan Efferalgan, dafalgan, Doliprane المادة الأساس: البراسيتمول، و تم تصنيعه اول مرة من طرف joseph von mering في عام 1893 و لم يطرح في السوق حتى عام 1953 .[4]

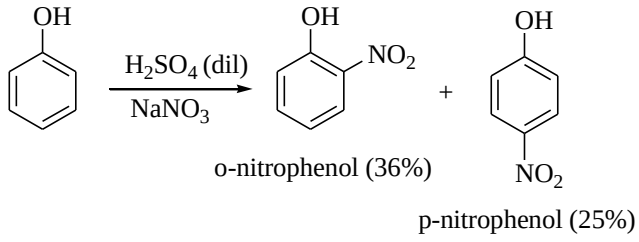
الشكل 1.2: علبة دواء دوليبران 1000 ملغ (باراسيتامول) الموجّه للبالغين – إنتاج شركة Sanofi

3.2من طرق تحضيره:

تصنيعه إنطلاقا من الفينول عبر ثلاث مراحل كالأتي:

2 .3.1المرحلة الأولى:

نيترة الفينول ومن ثم تفصل المتصاوغات الناتجة كما يوضح الشكل 2.2



الشكل 2.2: معادلة نيترة الفينول

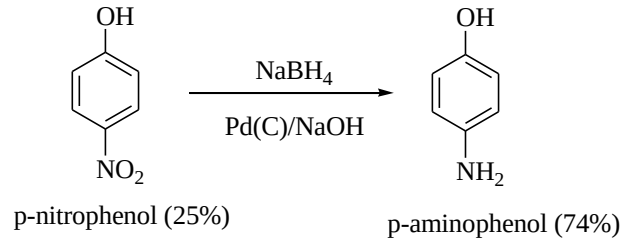
البرتكول التجريبي لتحقيق الخطوة الأولى:

تُجرى نيترة الفينول في ثلاث خطوات:

1. **تحضير خليط النيترة** :في دورق مُبرّد، يُضاف نترات الصوديوم والماء، ثم حمض الكبريتيك المركز تدريجيًا.
2. **إضافة الفينول** :يُضاف الفينول ببطء مع الحفاظ على درجة حرارة أقل من 20 درجة مئوية.
3. **تكوين الأيزومرات** : بعد ساعتين من التحريك، يتكون خليط من الأورثو–نيتروفينول والبارا–نيتروفينول.

2.3.2المرحلة الثانية :

اختزال مجموعة النيترو إلى أمين: تحضير البارا–أمينوفينول (p–aminophenol) حسب الشكل 2.3



الشكل2 .3: تحضير البارا–أمينوفينول (p–aminophenol)

1. **تحضير الوسط القاعدي:**

- في دورق إرلنماير بسعة 100 مل، يُضاف 4 غرام من هيدروكسيد الصوديوم (NaOH) و 10 مل من الماء منزوع الأيونات.
- يُحرك الخليط حتى يذوب هيدروكسيد الصوديوم تمامًا وتُبرّد المحلول إلى درجة حرارة الغرفة.

2. **إضافة العوامل المختزلة:**

- يُضاف 0.56 غرام (14.7 ملي مول) من بورهيدريد الصوديوم (NaBH4) و 50 مليغرام من بلاديوم على الكربون (Pd(C) %5).

3. **تفاعل الاختزال:**

- يُبرّد الخليط الناتج في حمام ثلج/ملح (حوالي −12 درجة مئوية).
- بمجرد تبريد الخليط، يُضاف 1 غرام (7.2 ملي مول) من البارا−نيتروفينول (p−nitrophenol) مع التحريك المغناطيسي المستمر لمدة 30 دقيقة.
- تُحافظ درجة حرارة التفاعل عند حوالي 15 درجة مئوية خلال هذه المدة

خطوات معالجة وتنقية البارا−أمينوفينول بعد الاختزال

1. **التحميض:**

يُحمّض خليط التفاعل الخام (الناتج عن خطوة الاختزال) باستخدام حمض الهيدروكلوريك (HCl) بتركيز 6 مول.

2. **إزالة العامل المساعد (البلاديوم على الكربون):**

يُفصل العامل المساعد (البلاديوم على الكربون) بالترشيح تحت التفريغ.(vacuum filtration)

3. **تعديل الأس الهيدروجيني (pH) وترسيب المنتج:**

يُعدّل الأس الهيدروجيني للراشح (filtrate) إلى 8 بإضافة بيكربونات الصوديوم ($NaHCO_3$) على دفعات صغيرة .

يؤدي هذا التعديل إلى ترسيب المنتج المطلوب (البارا–أمينوفينول).

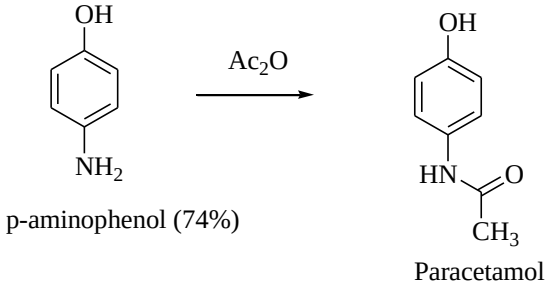
4. عزل المنتج وتجفيفه:

يُفصل الراسب المتكون (المنتج) بالترشيح تحت التفريغ.

يُجفف الراسب ويُوزن للاستخدام في الخطوة التالية من التصنيع.

3.3.2المرحلة الثالثة والأخيرة : تحقق مخبريا

الموضوع :تكوين الأميد: تخليق الباراسيتامول(Amide Formation: Synthesis of Paracetamol)



الشكل 4.2: تكوين الأميد: تخليق الباراسيتامول

1. **بدء التفاعل:**

في دورق إرلنماير، يُضاف 3.3 غرام من البارا–أمينوفينول و 9 مل من الماء.

يُضاف 3.6 مل من أنهيدريد الأسيتيك قطرة تلو الأخرى بحذر مع التحريك المستمر للخليط.

2. **التسخين وتشكيل الأميد:**

يُسخن الخليط بعد ذلك في حمام مائي عند 60 درجة مئوية حتى يذوب البارا–أمينوفينول تمامًا.

يستمر التحريك لمدة 10 دقائق إضافية لضمان اكتمال تكوين الأميد (الباراسيتامول).

3. **عزل المنتج:**

يُبرّد المحلول الناتج في حمام ثلجي، مما يؤدي إلى ظهور منتج بلوري ذي لون وردي خفيف.

تُفصل هذه البلورات المتكونة في الخليط الخام عن طريق الترشيح تحت التفريغ باستخدام قمع بوخنر (Büchner funnel)

تحليل المنتج النهائي:

- **كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة :(TLC)** يمكن تحليل المنتج النهائي باستخدام هذه التقنية، وقد وُجد أن قيمة معامل التخلف (Rf) للمنتج هي 0.50.
- **نقطة الانصهار** :تم قياس نقطة انصهار المنتج ووجدت تتراوح بين 169–171 درجة مئوية، وهي تتطابق مع نقطة انصهار الباراسيتامول النقي[6].

4.2الخصائص الفيزيائية–الكيميائية للمواد المتفاعلة والمركبات

يُقدم هذا الجدول بيانات شاملة تتضمن **الوزن الجزيئي (Mw)**، **نقطة الانصهار (M.p.)**، **نقطة الغليان (B.p.)**، و**الكثافة** لكل من المواد المتفاعلة والمركبات التي تم استخدامها وتحضيرها في هذه التجربة المخبرية.

جدول 1.2: خصائص الفيزيائية–الكيميائية للمواد المتفاعلة والمركبات

name الإسم	الكتلة المولية Mw	نقطة الإنصهار Mp	نقطة الغليان Bp	الكثافة d
Acetic anhydride	102.09	73.1-	139.8	1.080
Benzoic acid	122.12	125	249	1.08
Phenol	94.11	42-40	182	1.07
o-Nitrophenol	139.11	45	214	-
p-Acetamidophenol	151.16	172-168	-	-
p-Nitrophenol	139.11	115-110	279	1.480
Aminophenol-4	109.13	189-185	-	-

5.2السوغات الموجودة فيه:

.1.5.2السواغات (Excipients):

- بيكربونات الصوديوم (bicarbonate de sodium)
- حمض الستريك (acide citrique)
- سكارين الصوديوم (saccharine sodique)
- ليوسين (leucine)
- حمض الأسكوربيك (acide ascorbique)

2.5.2عامل مُنكّه (aromatisant):

- نكهة الليمون (citron arôme)
- خلاصة الليمون (citron essence)
- ألفا-توكوفيرول (alpha-tocophérol)
- مالتوديكسترين (maltodextrine)

3.5.2سواغات ذات تأثير معروف (Excipients à effet notoire):

- **سواغات ذات تأثير معروف بدون جرعة عتبة (EEN sans dose seuil):**
  - سوربيتول (sorbitol)
  - لاكتوز أحادي الهيدرات (lactose monohydrate)
  - جلوكوز (glucose)
- **سواغات ذات تأثير معروف بجرعة عتبة (EEN avec dose seuil):**
  - صوديوم (sodium)

6.2استخدامات الباراسيتامول :

الباراسيتامول متوفر بدون وصفة طبية (OTC) وأيضاً كدواء بوصفة طبية. يُستخدم لتخفيف[1]:

- الصداع
- الصداع الناتج عن التوتر
- الصداع النصفي (الشقيقة)
- آلام الظهر
- الآلام الروماتيزمية والعضلية
- التهاب المفاصل الخفيف/هشاشة العظام
- آلام الأسنان
- آلام الدورة الشهرية (عسر الطمث)
- أعراض نزلات البرد والإنفلونزا

- التهاب الحلق[7]
- آلام الجيوب الأنفية
- الآلام بعد العمليات الجراحية
- الحمى (ارتفاع درجة الحرارة)

معلومات هامة: يتوفر الباراسيتامول (أسيتامينوفين) في العديد من أدوية البرد والإنفلونزا المختلفة المتاحة بدون وصفة طبية .**لا تتناول الباراسيتامول إذا كنت تتناول أي أدوية أخرى بوصفة طبية أو بدون وصفة طبية تحتوي على الباراسيتامول أو الأسيتامينوفين.**

7.2 الآثار الجانبية المحتملة (ما يجب الانتباه إليه)

الآثار الجانبية نادرة عند الاستخدام الصحيح، ولكن انتبه لـ:

- **تفاعلات تحسسية (نادرة وخطيرة)** :طفح جلدي شديد، تورم الوجه/الحلق/اللسان، صعوبة في التنفس. توقف عن الدواء واطلب المساعدة الطارئة فورًا.
- **مشاكل في الكبد** :غثيان، فقدان وزن مفاجئ، اصفرار الجلد أو العينين. هذه علامات خطيرة تتطلب عناية طبية فورية.
- **مشاكل في الدم** :كدمات غير مبررة، نزيف، تعب غير عادي، زيادة في الالتهابات.
- **الاستخدام طويل الأمد** :الاستخدام اليومي لأشهر طويلة قد يؤثر على الكبد والكلى.

- ✓ **الحمل والرضاعة الطبيعية** :يمكن استخدام الباراسيتامول بأمان أثناء الحمل والرضاعة، مع الالتزام بأقل جرعة فعالة ولأقصر فترة ممكنة، بعد استشارة الطبيب
- ✓ **لتفاعلات الدوائية** :أخبر طبيبك/الصيدلي عن جميع الأدوية الأخرى التي تتناولها (مثل مميعات الدم، بعض المضادات الحيوية كالفلوكلوكساسيلين، أدوية الغثيان، أدوية الصرع، إلخ)، لتجنب التفاعلات الضارة.

8.2 بطاقة تعريفية لدواء الأتورفستاتين

الاسم :أتورفاستاتين (Atorvastatin)

رمز الفهرسة الكيميائية العلاجية التشريحية (ATC Code): C10AA05

المجموعة التشريحية الرئيسية :أدوية القلب والأوعية الدموية (CARDIOVASCULAR SYSTEM)

المجموعة العلاجية :أدوية تعديل إنتاج الدهون (LIPID MODIFYING AGENTS)

المجموعة الدوائية الفرعية :أدوية معدلة لإنتاج الدهون (LIPID MODIFYING AGENTS, PLAIN)

المجموعة الكيميائية الفرعية :مثبطات إنزيم HMG-CoA reductase (HMG CoA reductase inhibitors)

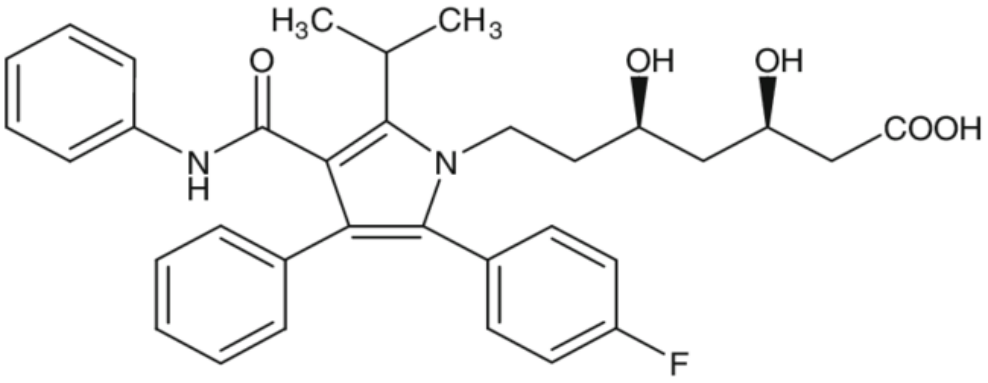
العلامة التجارية :ليبيتور (Lipitor)

الشكل 5.2: علبة دواء أتورفاستاتين 10 ملغ [10]

الأسماء الموجودة والمنتشرة بكثرة في السوق

ليبيتور", "أتور", "ليبيكول", "ليبوماكس", "تورفاست"[8]

المادة الأساس :الأتورفستاتين



الشكل6.2 : الصيغة الكيميائية النصف مفصلة للأتورفستاتين

طريقة الإعطاء: فموي

الشكل: أقراص: أتورفاستاتين بجرعات 10، 20، 40، و 80 مجم.

السواغات :كربونات الكالسيوم، لاكتوز أحادي الهيدرات، سليلوز دقيق التبلور، كروسكارميلوز الصوديوم، هيدروكسي بروبيل سليلوز، بولي سوربات 80، ستيرات المغنيسيوم، وأوبادري أبيض .YS-1-7040 يحتوي عامل الطلاء الأبيض أوبادري YS-1-7040 على هيدروكسي بروبيل ميثيل السليلوز، بولي إيثيلين جلايكول، ثاني أكسيد التيتانيوم، والتلك

9.2 ألية عمل الأتورفستاتين

يعمل **أتورفاستاتين** بشكل أساسي عن طريق استهداف إنزيم رئيسي في جسم يسمى **HMG-CoA ريدكتاز** .هذا الإنزيم هو المسؤول عن خطوة حاسمة في تصنيع الكوليسترول في الكبد. عندما يثبط أتورفاستاتين هذا الإنزيم، فإنه **يقلل من إنتاج الكوليسترول.**

نتيجة لذلك، يستجيب الكبد بزيادة عدد **مستقبلات الكوليسترول الضار (LDL)** على سطح خلاياه. هذه المستقبلات تشبه "أذرع" تلتقط المزيد من الكوليسترول الضار من الدم، مما يؤدي إلى **تكسيره وإزالته من الجسم** .هذا يساعد في خفض مستويات الكوليسترول الضار في الدم.

بالإضافة إلى ذلك، لا يقتصر عمل أتورفاستاتين على خفض الكوليسترول فحسب، بل يمتلك أيضًا **تأثيرات مفيدة متعددة على صحة القلب والأوعية الدموية** .تشمل هذه التأثيرات:

- **تحسين وظيفة الأوعية الدموية** :يساعد على جعل الأوعية الدموية أكثر مرونة وتعمل بشكل أفضل.
- **تقليل الالتهاب** :يخفض الالتهاب في الشرايين، وخاصة في أماكن تراكم الترسبات الدهنية (اللويحات).
- **تثبيط التصاق الصفائح الدموية** :يقلل من ميل الصفائح الدموية للتجمع، مما يقلل من خطر تكون الجلطات الدموية.
- **تأثيرات مضادة للتخثر** :يساهم في سيولة الدم بشكل عام.
- **خفض بروتين سي التفاعلي عالي الحساسية :(hsCRP)** هذا البروتين هو علامة على الالتهاب في الجسم، وخفض مستواه يشير إلى تقليل الالتهاب الجهازي، والذي يرتبط بأمراض القلب.

10.2الحركية الدوائية للأتورفستاتين

1.10.2 الامتصاص والانتقال الأولي

عندما تتناول الأتورفاستاتين، يمتصه جسمك **بسرعة** عبر الجهاز الهضمي. ومع ذلك، لا يصل الدواء بالكامل إلى مجرى الدم مباشرةً. يخضع جزء كبير منه لـ"أيض العبور الأول"، وهي عملية يتم فيها تكسير الدواء جزئيًا في جدار الأمعاء والكبد قبل أن يدخل الدورة الدموية العامة.

2.10.2 التوزيع في الأنسجة

يُظهر الأتورفاستاتين انتشارًا **واسعًا جدًا** في الجسم، حيث يصل حجم توزيعه النظري إلى حوالي 381 لترًا. هذا الرقم الكبير يعني أن الدواء لا يقتصر وجوده على مجرى الدم فقط، بل ينتشر بفعالية إلى مختلف أنسجة الجسم وخلاياه، بما في ذلك الأنسجة الدهنية والأعضاء الأخرى.

3.10.2 الأيض والتحول

يتم تحليل الأتورفاستاتين بشكل رئيسي في الكبد بمساعدة إنزيم يُدعى **CYP3A4** تُنتج هذه العملية مركبات نشطة بيولوجيًا تسمى "مشتقات هيدروكسيلية" (مثل أورثو وبارا هيدروكسي)، بالإضافة إلى منتج آخر غير نشط. من المهم معرفة أن تركيزات الأتورفاستاتين قد تكون **أعلى** في الدم لدى الأشخاص المصابين بأمراض الكبد المزمنة، خاصةً تلك المرتبطة بالكحول أو المصنفة ضمن الفئتين A و B حسب نظام تشايلد–بوغ لتصنيف أمراض الكبد.

4.10.2 الإخراج من الجسم

يُطرح الأتورفاستاتين، بعد تحوله الأيضي، من الجسم بشكل أساسي عن طريق **الصفراء** ولا يبدو أنه يعاد امتصاصه إلى الدم من الأمعاء. كمية قليلة جدًا (أقل من 2%) من الدواء تُفرز دون تغيير عبر البول.

11.2بداية التأثير ومدة الفعالية

تظهر علامات التحسن الأولية في مستويات الدهون خلال **3إلى 5 أيام** من بدء العلاج. للحصول على أقصى تأثير في خفض الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية، يتطلب الأمر عادةً من **2إلى 4 أسابيع** .فيما يتعلق بالكوليسترول الضار(LDL) ، تقلل جرعة 10 مجم يوميًا مستوياته بنسبة تقارب 39%. ومن المثير للاهتمام أن مضاعفة الجرعة

(على سبيل المثال، من 10 مجم إلى 20 مجم) تؤدي إلى خفض إضافي يقدر بـ 6% تقريبًا في الكوليسترول الضار. يصل تركيز الدواء في الدم إلى أعلى مستوياته بعد **ساعة إلى ساعتين** من تناول الجرعة.

12.2.نصف عمر الدواء والارتباط بالبروتين

يبقى الدواء الأصلي (أتورفاستاتين) في الجسم لمدة تبلغ حوالي **14ساعة** (نصف عمره). أما المستقلبات النشطة التي ينتجها الجسم منه، فتبقى لفترة أطول تتراوح بين 20 إلى 30 ساعة. يرتبط الأتورفاستاتين بدرجة عالية جدًا ببروتينات الدم

13.2 دواعي الاستعمال الرئيسية:

- **خفض الكوليسترول والدهون الثلاثية** :يُستخدم لخفض المستويات المرتفعة من الكوليسترول الكلي(CT) ، الكوليسترول الضار (C–LDL) ، الدهون الثلاثية، والأبوليبروتين(B (apo B ، مع زيادة الكوليسترول الجيد (C–HDL) يشمل ذلك أنواعًا مختلفة من فرط شحميات الدم واضطراب شحميات الدم، مثل :
  - فرط كوليسترول الدم الأولي والمختلط.
  - اعتلال بيتا ليبروتين الدم.
  - فرط ثلاثي غليسيريد الدم.
  - فرط كوليسترول الدم العائلي (بأنواعه المتجانسة والمغايرة الزيجوت)، حيث يمكن استخدامه كعلاج مساعد أو أحادي.
- **الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية** :يُشار إليه لتقليل خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب (النوبة القلبية) والسكتة الدماغية في الحالات التالية :
  - لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم بدون أعراض مرض الشريان التاجي، ولكن لديهم 3 عوامل خطر أخرى على الأقل .
  - لدى مرضى السكري من النوع 2 وارتفاع ضغط الدم بدون أعراض مرض الشريان التاجي، ولكن لديهم عوامل خطر إضافية (مثل اعتلال الشبكية، البيلة الألبومينية).
  - لدى المرضى الذين لديهم بالفعل علامات سريرية لمرض الشريان التاجي.

✓ يُعد أتورفاستاتين دواءً فعالاً في إدارة مستويات الكوليسترول ودهون الدم المرتفعة، ولكنه ليس العلاج الوحيد. فبعد تشخيص ارتفاع الكوليسترول، يوصى الأطباء عادةً ببرنامج شامل يتضمن تغييرات في النظام الغذائي

وزيادة النشاط البدني. إذا لم تحقق هذه التغييرات وحدها النتائج المرجوة بعد بضعة أشهر، عندها يمكن أن يصف الطبيب الأتورفاستاتين كعلاج دوائي. إن دمج الأتورفاستاتين مع نظام غذائي صحي، الإقلاع عن التدخين، وزيادة التمارين الرياضية يُعزز بشكل كبير الوقاية من ارتفاع الكوليسترول والمضاعفات المرتبطة به.

أسس النظام الغذائي :يلعب النظام الغذائي دورًا حاسمًا في التحكم بمستويات الكوليسترول. يُنصح بالتركيز على نظام غذائي متوازن قليل الدهون المشبعة، والتي تساهم في ارتفاع "الكوليسترول الضار". يجب الحد من أو تجنب الأطعمة الغنية بالدهون المشبعة مثل:

- اللحوم الدهنية ومنتجاتها المصنعة (مثل النقانق والفطائر).
- الوجبات السريعة (مثل الهمبرغر، الشاورما، والمقليات).
- الزبدة والأجبان عالية الدسم.
- أنواع الكريمة والآيس كريم.
- الحلويات والبسكويت.
- الشوكولاتة بالحليب.
- زيوت جوز الهند والنخيل، والزيوت المهدرجة الأخرى.

يُوصي الخبراء بأن لا تتجاوز نسبة الدهون المشبعة في النظام الغذائي 11% من إجمالي السعرات الحرارية اليومية، بما يعادل حوالي 30 جرامًا يوميًا للرجال و20 جرامًا يوميًا للنساء. ويجب أن يتناول الأطفال كميات أقل. يُنصح بقراءة ملصقات الأطعمة للتحقق من محتواها من الدهون المشبعة.

أحماض أوميغا 3 الدهنية :تُعتبر الدهون الموجودة في الأفوكادو والأسماك الدهنية (مثل الماكريل، السلمون، والتونة) دهونًا صحية تُعرف بأحماض أوميغا 3 الدهنية. يمكن للجرعات العالية منها أن تساهم في تحسين (خفض) مستويات الدهون الثلاثية لدى بعض الأفراد. ومع ذلك، يجب الانتباه إلى أن الإفراط في تناولها قد يؤدي إلى زيادة الوزن. يُعتقد أن تناول حصتين على الأقل من الأسماك الدهنية أسبوعيًا مفيد للأشخاص الذين يعانون من ارتفاع الدهون الثلاثية، ولكن لا توجد أدلة كافية على أن مكملات أحماض أوميغا 3 الدهنية توفر نفس الفائدة.

الأسبرين بجرعة منخفضة (أسبرين الأطفال) :في بعض الحالات، قد يصف الطبيب جرعة يومية منخفضة من الأسبرين (حوالي 75 إلى 100 ملليجرام). يعتمد هذا القرار عادةً على عمر المريض (فوق 40 عامًا في الغالب)

ووجود عوامل خطر أخرى لأمراض القلب. يساعد الأسبرين بجرعته المنخفضة في منع تكون الجلطات الدموية، خاصة لدى الأشخاص الذين أصيبوا بنوبة قلبية، أو لديهم أمراض في الأوعية الدموية، أو لديهم مخاطر متزايدة للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. من الأمثلة على الأسماء التجارية الشهيرة للأسبرين منخفض الجرعة: أسبرين بروتكت، ديسبرين، أسبوسيد أطفال، وجوسبرين.

كيفية تناول أتورفاستاتين :يُفضل تناول جرعة أتورفاستاتين مرة واحدة يوميًا، عادةً في المساء، وفي نفس الوقت كل يوم للمساعدة على تذكر الجرعة بانتظام. يمكن تناول الدواء مع الطعام أو بدونه، ولكن من المهم الالتزام بنفس الطريقة يوميًا لضمان امتصاص ثابت للدواء في الجسم[9].

14.2الجرعات المقترحة لأتورفاستاتين:

- **جرعة البالغين لعلاج ارتفاع دهون الدم :**
  - الجرعة الأولية: 20 مجم مرة واحدة يوميًا عن طريق الفم مع وجبة العشاء.
  - جرعة المداومة: تتراوح بين 10 إلى 60 مجم مرة واحدة يوميًا عن طريق الفم، بعد استقرار الحالة وعودة مستويات الكوليسترول إلى معدلها الطبيعي. يمكن تقسيم الجرعة اليومية على جرعتين.
- **جرعة الأطفال من 10 إلى 17 سنة :**
  - الجرعة الأولية: 10 مجم بالفم مرة واحدة يوميًا.
  - جرعة المداومة: تتراوح بين 10 إلى 20 مجم بالفم مرة واحدة يوميًا[11].

3الفصل الثالث:

نظرة عامة حول الأجهزة المستعملة

1.3 مقدمة :

تُعدّ التقنيات التحليلية أدوات أساسية في الكيمياء الحديثة، وتلعب دورًا حيويًا في تحديد هوية المواد، وفصلها، وتحديد كميتها. من بين هذه التقنيات، تبرز **كروماتوغرافيا السائل عالية الأداء(HPLC)** ، و**التحليل الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية والمرئية(UV–Vis)** ، و**التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (IR)** كأعمدة أساسية للتحليل الكيميائي. تتيح لنا هذه التقنيات معًا الحصول على معلومات شاملة ومتكاملة حول التركيب الكيميائي للعينة، مما يدعم البحث والتطوير، ومراقبة الجودة، والعديد من التطبيقات الصناعية والعلمية الأخرى.

2.3 مطيافية الأشعة فوق البنفسجية

تُعد **مطيافية الأشعة فوق البنفسجية–المرئية(UV–Vis Spectroscopy)** ، والتي تُعرف اختصارًا بـ **UV–Vis**، تقنية تحليلية بالغة الأهمية وبسيطة الاستخدام في الكيمياء والعديد من المجالات الأخرى. إنها أداة فعالة من حيث التكلفة، غير مُتلفة للعينات، وتوفر تحليلًا كميًا ونوعيًا سريعًا. تُعرف هذه التقنية أيضًا بـ "مطيافية الامتصاص" أو "مطيافية الإلكترونات"، حيث تركز على كيفية تفاعل الضوء مع الجزيئات.

1.2.3المبدأ الأساسي: قفزة الإلكترونات وامتصاص الضوء

يعتمد جوهر عمل UV–Vis على مبدأ بسيط: عندما يسقط **ضوء ذو طول موجي محدد** على جزيء، تمتص الإلكترونات الموجودة في هذا الجزيء الطاقة وتنتقل من حالة طاقة أقل (الحالة الأرضية) إلى حالة طاقة أعلى (الحالة المثارة). هذه الانتقالات تحدث فقط عندما تتوافق طاقة الفوتونات الضوئية تمامًا مع فرق الطاقة بين مستويات الجزيء المكممة. بمعنى آخر، الجزيء "يختار" ويمتص فقط الأطوال الموجية التي يستطيع استخدام طاقتها لقفز إلكتروناته.

2.2.3 قانون بير–لامبرت: العلاقة بين الامتصاص والتركيز

تُفسر كمية الضوء الممتصة من خلال **قانون بير–لامبرت .(Beer–Lambert Law)** هذا القانون المحوري ينص على أن **امتصاصية (Absorbance) المحلول تتناسب طرديًا مع تركيز المادة (c) وطول المسار البصري (l)**

الذي يقطعه الضوء عبر العينة. بعبارة أخرى، كلما زاد تركيز المادة أو طالت المسافة التي يقطعها الضوء داخلها، زاد امتصاص الضوء. هذا المبدأ هو ما يمكّن العلماء من تحديد تركيز المواد بدقة باستخدام هذه التقنية.

يمكن التعبير عن القانون بالصيغة الرياضية التالية $A = \varepsilon lC$ حيث:

- **A**:هي الامتصاصية.
- **ϵ**:هي الامتصاصية المولية (ثابتة لمادة معينة عند طول موجي محدد).
- **c**: هي التركيز.
- **l**: هو طول المسار الضوئي

3.2.3 كيفية عمل جهاز مطيافية الأشعة فوق البنفسجية[8] UV–Vis

يعتمد عمل جهاز مطياف الأشعة فوق البنفسجية–المرئية (UV–Vis Spectrophotometer) الحديث على مبدأ بسيط لكنه قوي يعتمد على قياس كيفية تفاعل الضوء مع العينة عند أطوال موجية مختلفة. هذا التفاعل يكشف لنا عن خصائص كيميائية وفيزيائية فريدة للمادة[12].

إضاءة العينة بالضوء

يبدأ كل شيء بـ **مصدر للضوء** .يقوم هذا المصدر بإرسال حزمة ضوئية تغطي نطاقًا واسعًا من الأطوال الموجية، عادةً ما يكون هذا النطاق من **الأشعة فوق البنفسجية (UV) إلى الأشعة المرئية(Vis) ، أي من 190 إلى 900 نانومتر** .تجدر الإشارة إلى أن بعض أجهزة المطياف المتقدمة يمكن أن تمد هذا النطاق إلى **الأشعة تحت الحمراء القريبة(NIR) ، من 800 إلى 3200 نانومتر**، مما يوسع من قدراتها التحليلية.

قياس التفاعل الضوئي للعينة

بعد أن يُضيء الضوء العينة، يقوم الجهاز بـ **قياس كمية الضوء** التي تم:

- **امتصاصها :(Absorbed)** وهي كمية الضوء التي تحتفظ بها الجزيئات داخل العينة.
- **نقلها :(Transmitted)** وهي كمية الضوء التي تمر عبر العينة دون أن يتم امتصاصها.
- **انعكاسها :(Reflected)** وهي كمية الضوء التي ترتد عن سطح العينة (يُستخدم هذا بشكل خاص لتحليل المواد الصلبة أو الأسطح).

يتم إجراء هذا القياس **عند كل طول موجي على حدة** ضمن النطاق المحدد.

توليد الطيف: بصمة العينة الضوئية

النتائج التي يتم الحصول عليها من هذه القياسات تُعرض على شكل **طيف .(Spectrum)** على سبيل المثال، قد يظهر **طيف امتصاص للأشعة فوق البنفسجية (UV absorbance spectrum)** (كما في الشكل 5 الذي يظهر ذروة امتصاص عند حوالي 269 نانومتر). يمثل هذا الطيف "بصمة" فريدة للعينة، حيث أن كل مادة تمتص الضوء بطريقة مميزة عند أطوال موجية معينة.

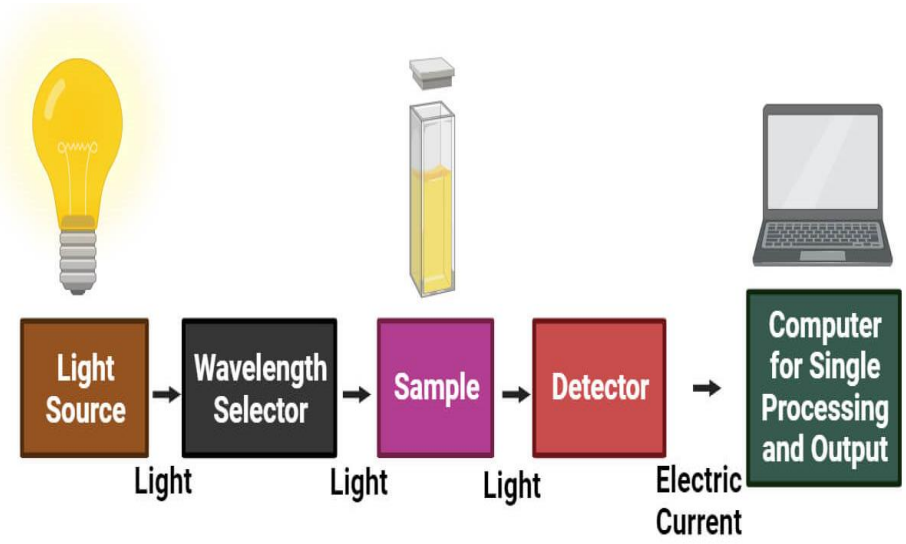
إستخلاص المعلومات من الطيف

من الطيف الذي يتم الحصول عليه، يمكن تحديد العديد من **الخصائص الكيميائية أو الفيزيائية للعينة** .بشكل عام، تسمح هذه التقنية بما يلي:

- **تحديد الجزيئات** :التعرف على أنواع الجزيئات الموجودة في العينات الصلبة أو السائلة.
- **تحديد التركيز** :قياس تركيز جزيء معين في محلول بدقة عالية.
- **توصيف الخصائص البصرية** :فهم كيفية امتصاص أو نفاذية الضوء عبر السوائل أو المواد الصلبة على مدى واسع من الأطوال الموجية.
- **تحليل الأسطح والألوان** :توصيف خصائص انعكاس السطح أو قياس لون مادة معينة.
- **دراسة العمليات** :متابعة ودراسة التفاعلات الكيميائية أو العمليات البيولوجية بمرور الوقت.

4.2.3 مكونات جهاز[9]UV–Vis

تُعد مطيافية الأشعة فوق البنفسجية والمرئية (UV–Vis) من التقنيات الأساسية والمهمة في التحليل الكيميائي، حيث تعتمد على امتصاص المواد للأشعة الكهرومغناطيسية في نطاق الطيف فوق البنفسجي والمرئي. ولتحقيق هذا التحليل بدقة، يعتمد الجهاز على مجموعة من المكونات المتكاملة التي تعمل بتناغم لضمان قياس صحيح وموثوق. وفيما يلي، سنتطرق إلى المكونات الأساسية لجهاز مطيافية UV–Vis ودور كل منها في سير العملية التحليلية



الشكل1.3: مكونات جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء

مصدر الضوء :يبدأ النظام بمصدر يولد ضوءًا في نطاق واسع من الأطوال الموجية. تُستخدم عادةً مصابيح الديوتيريوم لإنتاج الأشعة فوق البنفسجية (UV) ومصابيح الهالوجين أو التنجستن للضوء المرئي .(Vis) تُغطي هذه المصادر معًا النطاق الطيفي من حوالي 190 إلى 800 نانومتر، مع انتقال سلس بين المصدرين عادةً بين 300 و 350 نانومتر .

محدد الطول الموجي (المونوكروماتور) :هذا الجزء يعمل كـ "مرشح" ضوئي. يستقبل الضوء واسع النطاق من المصدر ويفصله إلى أطوال موجية فردية (أو نطاقات ضيقة جدًا من الأطوال الموجية). يسمح المونوكروماتور فقط للطول الموجي المطلوب بالمرور عبر العينة، مما يضمن أننا نقيس امتصاصية العينة عند طول موجي محدد.

حاوية العينة (الكوفيت) :هي الوعاء الشفاف الذي تُوضع فيه العينة السائلة. توجد تصميمات مختلفة لأجهزة UV–Vis؛ في الأجهزة ذات الحزمة المزدوجة، تُقسم حزمة الضوء بعد خروجها من المونوكروماتور إلى مسارين: أحدهما يمر عبر العينة والآخر عبر محلول مرجعي (الفراغ). هذا يسمح للجهاز بمقارنة شدة الضوء المار عبر العينة بتلك المارة عبر المرجع، مما يزيد من دقة القياس ويعوض أي تقلبات في شدة المصدر. عادةً ما تُصنع الكوفيتات المستخدمة في نطاق UV–Vis من الكوارتز أو السيليكا المصهورة لضمان الشفافية عند هذه الأطوال الموجية

الكاشف :الجزء الأخير من السلسلة. بعد مرور الضوء عبر العينة، يصل إلى الكاشف الذي يحوله إلى إشارة كهربائية. تتناسب قوة هذه الإشارة طرديًا مع شدة الضوء الواصل. إذا امتصت العينة الكثير من الضوء، فستكون الإشارة الكهربائية ضعيفة، والعكس صحيح. يقوم نظام جمع البيانات بعد ذلك بتحويل هذه الإشارات إلى طيف الامتصاص، والذي غالبًا ما يتم رسمه كامتصاصية مقابل الطول الموجي.

5.2.3 تطبيقاته

بفضل مرونتها ودقتها، تُستخدم مطيافية UV–Vis في مجموعة متنوعة من المجالات:

- **التحليل البيوكيميائي** :تعد أداة أساسية في قياس تركيزات الحمض النووي DNA و RNA والبروتينات، وتقييم نقائها، وهو أمر حيوي لتطبيقات
- **الصناعات الدوائية** :تُستخدم على نطاق واسع في اكتشاف الأدوية، مراقبة نقاء المكونات النشطة، واختبار ذوبان الأشكال الصيدلانية، بالإضافة إلى التحديد الكمي للمركبات الدوائية.
- **الأغذية والمشروبات** :تُستخدم لتقييم المكونات الغذائية، مثل الكافيين، ومراقبة جودة المنتجات، واكتشاف الغش أو الملوثات لضمان سلامة المستهلك وجودة المنتج النهائي .

تطبيقات أخرى :تمتد استخداماتها لتشمل مراقبة نمو المزارع البكتيرية (عبر قياس الكثافة البصرية)، وتقييم عوامل الثبات الضوئي في مستحضرات التجميل، وتوصيف الجسيمات النانوية في علوم المواد، ومراقبة إزالة الأصباغ في معالجة مياه الصرف الصحي، وتقدير الهيموجلوبين في الأبحاث الطبية، وغيرها الكثير[13].

6.2.3 المزايا والقيود

مثل أي تقنية تحليلية، لـ UV–Vis Spectroscopy نقاط قوة وضعف:

- **المزايا** :تتميز بكونها غير مدمرة للعينة (مما يسمح بإعادة استخدام العينة)، سهلة التشغيل، سريعة في إعطاء النتائج، وغير مكلفة نسبيًا مقارنة بتقنيات أخرى
- .**القيود** :قد تستغرق عملية تحضير العينة بعض الوقت. كما أن دقة القياس يمكن أن تتأثر بسهولة بالعوامل الخارجية مثل الضوضاء الإلكترونية، الضوء الشارد (الذي ينتج عن عيوب في تصميم الجهاز)، أو وجود ملوثات في العينة، مما قد يقلل من النطاق الخطي للقياس

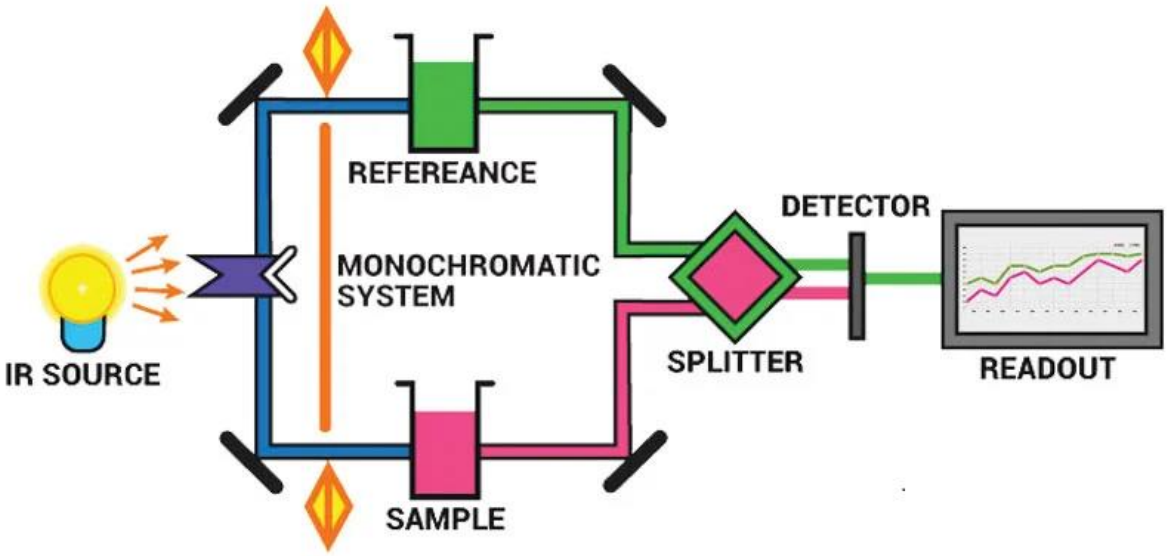
***7.2.3الجهاز المستخدم في التحاليل**

الشكل 2.3: جهاز مطيافية الأشعة فوق البنفسجية المستعمل

3.3 مطيافية الأشعة تحت الحمراء Spectroscopie Infrarouge (IR)

هي أداة تحليل قوية تستفيد من حركات الجزيئات الداخلية – اهتزازاتها. تُعد هذه التقنية من بين الأكثر استخداماً وشيوعاً في عالم الكيمياء، سواء في الكيمياء العضوية أو غير العضوية. يُقبل عليها الكيميائيون بشكل خاص لقدرتها الفائقة على كشف تركيب المركبات الكيميائية وتحديد هويتها بدقة.

يتم إجراء هذا التحليل باستخدام جهاز خاص يُسمى **مطياف الأشعة تحت الحمراء** (أو مقياس الطيف الضوئي)، والذي يقوم بدوره بإنتاج ما نُطلق عليه **طيف الأشعة تحت الحمراء**، وهو بمثابة بصمة فريدة للجزيء.[14]



الشكل3.3 : مخطط توضيحي يبين مكونات جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء

1.3.3 مكوناتها

تتألف أجهزة مطيافية الأشعة تحت الحمراء بشكل رئيسي من المكونات التالية:

مصدر الإشعاع(Radiation Source)

- **الوظيفة** :توليد إشعاع الأشعة تحت الحمراء اللازم للتحليل.
- **المتطلبات** :
  - يجب أن يكون مستقراً.
  - بشدة كافية لضمان الكشف الفعال.
  - يغطي النطاق الطولي الموجي المطلوب للقياس.
- **أمثلة على المصادر** :
  - مصباح نيرنست المتوهج(Nernst glower)
  - المصباح المتوهج(Incandescent lamp)
  - قوس الزئبق(Mercury arc)
  - مصباح التنجستن(Tungsten lamp)

- مصدر غلوبر(Glober source)
- سلك النيكروم(Nichrome wire)

خلايا العينات وطرق التحضير(Sample Cells and Sampling)

- **الاستخدام** :تحليل العينات في حالاتها الصلبة، السائلة، أو الغازية.
- **طرق تحضير العينات :**
  - **للعينات الصلبة :**
    - تقنية القرص المضغوط.(Pressed pellet technique)
    - تحضير العينات الصلبة في محلول.(Solid run in solution)
    - تشكيل أفلام صلبة.(Solid films)
    - تقنية الطحن الزيتي.(Mull technique)
  - **للعينات السائلة :**
    - تُحفظ العينات في خلايا سائلة مصنوعة من هاليدات القلويات.
    - يجب تجنب استخدام المذيبات المائية، لأنها تذيب هذه الهاليدات.
    - يُسمح فقط باستخدام المذيبات العضوية مثل الكلوروفورم.
  - **للعينات الغازية :**
    - طريقة تحضير عينات الغاز مماثلة لتحضير العينات السائلة.

أحاديات اللون(Monochromators)

- **الوظيفة** :فصل إشعاع الأشعة تحت الحمراء إلى مكوناته الطولية الموجية.
- **الأنواع :**
  - الموشورات :(Prisms) تُصنع عادة من بروميد البوتاسيوم، كلوريد الصوديوم، أو يوديد السيزيوم.
  - المحزوزات :(Gratings) تُصنع من هاليدات القلويات.
  - المرشحات :(Filters) تُصنع من فلوريد الليثيوم.

الكواشف(Detectors)

- **الوظيفة** :قياس شدة إشعاع الأشعة تحت الحمراء الذي لم يتم امتصاصه بواسطة العينة (أي الضوء المنقول).

- **أمثلة على الكواشف المستخدمة :**
  - المزدوجات الحرارية.(Thermocouples)
  - البولومترات.(Bolometers)
  - الثرمستورات.(Thermistors)
  - خلية جولاي.(Golay cell)
  - الكواشف الكهروحرارية.(Pyro-electric detectors)

المسجلات(Recorders)

- **الوظيفة** :تسجيل طيف الأشعة تحت الحمراء الناتج عن عملية التحليل

2.3.3 وظيفتها الأساسية:

هي طريقة لتحليل المواد عبر قياس تفاعل إشعاع الأشعة تحت الحمراء معها.

- يتضمن هذا التفاعل امتصاص الضوء أو انبعاثه أو انعكاسه.
- هدفها الرئيسي هو التعرف على المواد الكيميائية المختلفة والمجموعات الوظيفية الموجودة فيها.
- يمكن استخدامها مع المواد في أي من حالاتها: الصلبة، السائلة، أو الغازية.
- تساعد في توصيف المواد الجديدة والتحقق من العينات، سواء كانت معروفة أو مجهولة[15].

3.3.3 طريقة الحصول على النتائج:

- تُجرى هذه العملية باستخدام جهاز خاص يُسمى "مطياف الأشعة تحت الحمراء" (أو مقياس الطيف الضوئي).
- ينتج هذا الجهاز "طيف الأشعة تحت الحمراء" الذي يمثل بصمة مميزة للمادة.
- يُعرض الطيف على شكل رسم بياني :
  - المحور الرأسي يوضح كمية الضوء الممتص أو المنقول.
  - المحور الأفقي يمثل التردد، أو العدد الموجي، أو الطول الموجي للأشعة.
- الوحدات الشائعة للعدد الموجي هي "سنتيمتر مقلوب(cm^{-1}) "، وللطول الموجي هي "ميكرومتر.(µm) "

- أكثر الأجهزة المخبرية شيوعاً التي تستخدم هذه التقنية هو مطياف الأشعة تحت الحمراء بتحويل فورييه (FTIR).
- توجد أيضاً تطبيقات متقدمة مثل مطيافية الأشعة تحت الحمراء ثنائية الأبعاد.

أقسام طيف الأشعة تحت الحمراء

- يُقسم طيف الأشعة تحت الحمراء، وهو جزء من الطيف الكهرومغناطيسي، إلى ثلاث مناطق رئيسية بناءً على علاقتها بالطيف المرئي وخصائصها الطاقية:
- **الأشعة تحت الحمراء القريبة:(Near-IR)**
  - تتميز بأعلى طاقة ضمن نطاق الأشعة تحت الحمراء.
  - تتراوح ترددتها تقريباً بين 14,000 و 4,000 سم$^{-1}$ (أو أطوال موجية من 0.7 إلى 2.5 ميكرومتر).
  - تُستخدم لإثارة أنماط اهتزازية معينة للجزيئات تُعرف بـ"أنماط الارتداد" أو "أنماط التوليف."
- **الأشعة تحت الحمراء المتوسطة:(Mid-IR)**
  - تمتلك طاقة متوسطة.
  - تتراوح ترددتها تقريباً بين 400 و 4000 سم$^{-1}$ (أو أطوال موجية من 2.5 إلى 25 ميكرومتر).
  - هي المنطقة الأكثر استخداماً لدراسة الاهتزازات الأساسية للجزيئات وتراكيبها الدورانية-الاهتزازية.
- **الأشعة تحت الحمراء البعيدة:(Far-IR)**
  - تمتلك طاقة منخفضة.
  - تتراوح ترددتها تقريباً بين 10 و400 سم$^{-1}$ (أو أطوال موجية من 25 إلى 1000 ميكرومتر).
  - قد تُستخدم لدراسة المطيافية الدورانية والاهتزازات الجزيئية ذات الترددات المنخفضة جداً

4.3.3مبادئ عمل أجهزة مطيافية الأشعة تحت الحمراء وتحضير العينات

تعتمد مطيافية الأشعة تحت الحمراء على مبدأ بسيط وفعال: عندما يمر شعاع من ضوء الأشعة تحت الحمراء عبر عينة، فإن جزيئات هذه العينة تمتص جزءاً من طاقة هذا الضوء إذا تطابق تردد الضوء مع تردد اهتزازات الروابط الكيميائية داخل الجزيء. إن تحليل الضوء الذي ينجح في اختراق العينة يكشف لنا بدقة عن كمية الطاقة الممتصة عند كل تردد (أو طول موجي معين).

لإجراء هذا القياس، توجد طريقتان رئيسيتان:

- **المسح الطيفي** :يتم فيها استخدام جهاز يُعرف بـ"مُفَرِّق الألوان (monochromator) "لفلترة الأشعة وتمريرها بترددات متتالية عبر العينة، مع تسجيل الامتصاص عند كل تردد.
- **تحويل فوريه :(FTIR)** تسمح هذه التقنية المتقدمة بقياس التفاعل الطيفي عبر نطاق واسع من الترددات في وقت واحد، ثم تُعالج البيانات بواسطة خوارزمية تحويل فوريه لاستخلاص طيف الامتصاص أو النفاذية.

تُعد هذه التقنية ذات قيمة خاصة في دراسة وتحليل المركبات التي تحتوي على روابط تساهمية. ومن المثير للاهتمام أن عدد القمم أو النطاقات المميزة التي تظهر في الطيف يمكن أن يعطي مؤشراً تقريبياً على درجة التماثل والتعقيد البنيوي للجزيء.

عند التحليل، تُوضع العينة في جهاز خاص يُعرف بـ"خلية العينة" تقع في مسار شعاع الأشعة تحت الحمراء. ويتم اختيار مادة هذه الخلية بعناية فائقة بناءً على صفتين أساسيتين:

- **الشفافية للإشعاع**

جدول1.3: أمثلة على المواد المستخدمة في تصنيع خلايا عينات الأشعة تحت الحمراء

المادة	نطاق الشفافية ($سم^{-1}$)	ملاحظات حول الاستخدام
كلوريد الصوديوم	650–5000	يتأثر (ويذوب) بوجود الماء، والكحوليات ذات السلاسل القصيرة، وبعض أنواع الأمينات، مما يحد من استخدامه مع هذه المذيبات.
فلوريد الكالسيوم	1300–4200	يتميز بمقاومته للذوبان في معظم المذيبات، مما يجعله خياراً جيداً لمجموعة واسعة من العينات.
كلوريد الفضة	500–5000	يتأثر (ويذوب) بوجود الأمينات ومركبات الكبريت العضوية

- :يجب أن تسمح هذه المادة بمرور الأشعة تحت الحمراء دون امتصاصها في المنطقة الطيفية قيد الدراسة.

الخمول الكيميائي :يجب أن تكون المادة غير متفاعلة مع العينة لضمان عدم تأثيرها على النتائج.

5.2.3 مواصفات جهاز FT-IR المستخدم

- **الجهاز:** Jasco FT/IR-6300
- **الشركة المصنعة:** Jasco Analytical Instruments, Easton, MD, USA
- **الغرض من الاستخدام** :تحديد المجموعات الوظيفية
- **نطاق التردد** 4000-400 :سم$^{-1}$
- **الدقة:** 4 سم$^{-1}$
- **سرعة المسح:** 2 مم/ثانية
- **التقنية المستخدمة** :الانعكاس الكلي المخفف(ATR)
- **نوع الكاشف(Detector)** :TGS (Triglycine Sulfate)

الشكل 3.3: جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء FTIR6300

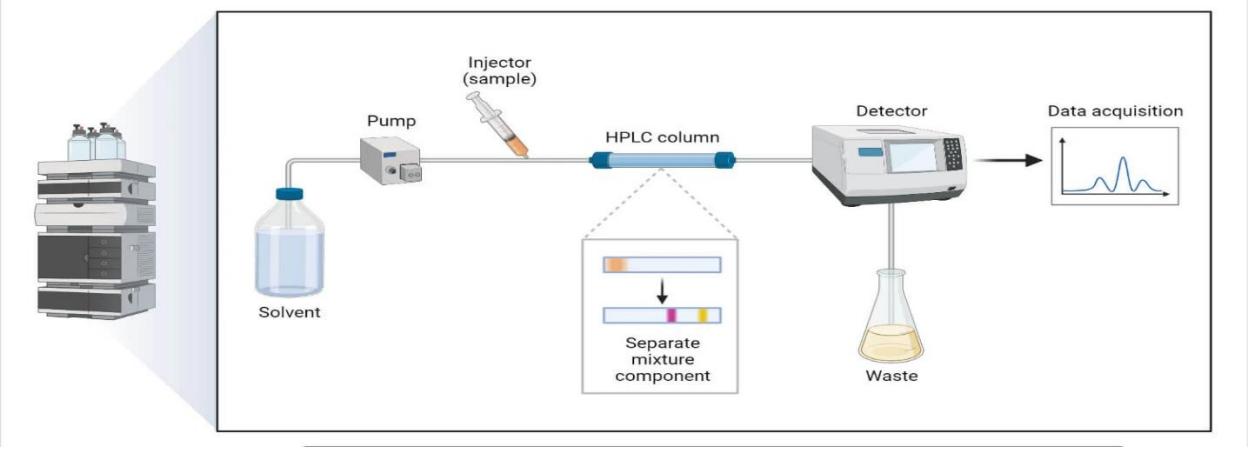
4.3 تقنية كروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء

1.4.3تعريفHPLC

تتعدد أنواع الكروماتوغرافيا بتعدد أنواع الطورين الثابت والمتحرك. تُسمى كروماتوغرافيا السائل عالية الأداء (HPLC) بهذا الاسم لأنها تعتمد على طور متحرك سائل في عملها. تُستخدم هذه التقنية لتحديد هوية المركبات والسوائل ذات درجات الغليان المرتفعة (أي تلك التي تمتلك وزنًا جزيئيًا مرتفعًا نسبيًا). تعتمد آلية الفصل في HPLC على درجة توزيع المحلول المحتوي على المركب المراد دراسته بين الطور المتحرك (السائل) والطور الثابت الموجود داخل العمود. تتطلب كروماتوغرافيا HPLC ضغطًا عاليًا يتراوح بين 5000 إلى 6000 باوند لكل بوصة مربعة(psi) ، وقد يصل

إلى 18000 psi في كروماتوغرافيا السائل ذات الأداء فائق الارتفاع .(UHPLC) في المقابل، تحتاج كروماتوغرافيا الغاز إلى ضغوط منخفضة تتراوح بين 150 إلى 200.psi

شهد جهاز HPLC تطورًا كبيرًا في أواخر السبعينيات، ولقي إقبالًا واسعًا من الباحثين كوسيلة فعالة لتحليل وفصل المواد الكيميائية في العديد من المجالات. يوضح الشكل التالي نموذجًا مبسطًا لجهاز HPLC [16].



الشكل 4.3:مكونات تقنية كروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء

2.4.3مكونات جهاز HPLC

يتألف جهاز HPLC من سبعة مكونات أساسية:

- **نظام توصيل المذيب :(Pumpe)** وهو مضخة تضمن تدفقًا حرًا ودقيقًا ومستمرًا للطور المتحرك.
- **نظام إدخال العينة :(Injector)** يمكن أن يكون يدويًا أو آليًا ويستخدم صمامات. عند فتح الصمامات، يمكن ملء تجويف العينة بحجم يتراوح من 10 إلى 50 ميكرولتر. عند إغلاق الصمامات، تنتقل العينة إلى مسار الطور المتحرك ذي الضغط العالي، حيث تُرسل إلى العمود لتحليلها.
- **وعاء الطور المتحرك** :يجب أن يكون هذا الوعاء نظيفًا ونقيًا ومفرغًا من الغازات والهواء لتجنب الأخطاء في التحليل.
- **العمود :(Column)** يُعد العمود قلب الجهاز حيث تحدث عملية الفصل. عادةً ما يُصنع من الفولاذ المقاوم للصدأ والتآكل، وينقسم إلى نوعين: أعمدة تحليلية وأخرى تحضيرية[17].

- **الكاشف :(the detector)** وظيفته مراقبة المواد المذابة المراد استخلاصها عند خروجها من العمود. يبعث الكاشف إشارات كهربائية تتناسب مع مستوى خاصية معينة للمادة في الطور المتحرك .
  - **من الكواشف المستخدمة في :HPLC**
    - **كاشف الأشعة فوق البنفسجية :(UV)** يعتبر الأكثر شيوعًا بين الكواشف.
    - **الصمام الثنائي الضوئي.(Photodiode)**
    - **كاشف الفلورة :(Fluorescence)** عالي الحساسية والانتقائية، ويُستخدم عادةً للكشف عن المركبات المتكونة أثناء حدوث تفاعلات متسلسلة.
    - **كاشف معامل الانكسار :(Refractive index)** كاشف عام يمتلك حساسية محدودة.
    - **كاشف التوصيلية :**يتميز بحساسية وانتقائية جيدة.
- **جهاز الحاسوب :**يتصل بالحاسوب الكاشف حيث يلتقط الإشارات الإلكترونية الواردة منه، ثم يقوم بتحليلها وإخراجها على شكل رسوم بيانية تُسمى كروماتوغرام.

3.4.3 كيفية عملHPLC

تتم إذابة المركبات الكيميائية المراد فصلها في مذيب، ثم تُدخل إلى الطور المتحرك. وبناءً على طبيعة الجزيئات، تتفاعل بشكل أكبر أو أقل مع الطور الثابت الموجود في الأنبوب المسمى **عمود الكروماتوغرافيا.**

تُعد تقنية HPLC مثيرة للاهتمام لأنها تجمع بين الجانب الكيميائي والفيزيائي. تعتمد آلية الفصل بشكل أساسي على التنوع والاختلاف في التفاعلات بين المذاب والطور المتحرك والطور الثابت. ونتيجة لهذه التفاعلات، يحدث الفصل المطلوب.

تبدأ عملية الضخ للوسط المتحرك داخل العمود باستخدام مضخة قادرة على توليد ضغط عالٍ. بعد ذلك، تُحقن العينة المراد فصلها عبر حقنة، لتنتقل إلى العمود حيث تتم عملية الفصل. يقوم الكاشف بإعطاء إشارة لكل مكون من مكونات العينة، لتظهر النتيجة على هيئة كروماتوغرام. تمثل كل قمة (pic) في الكروماتوغرام مكونًا من مكونات الخليط المراد فصله، وتسمى جميع القمم المسجلة بـ "كروماتوغرام". للحصول على نتيجة ممتازة، يجب تطبيق ضغط عالٍ يتجاوز 100 بار.

على مستوى العمود، يتم توزيع المركبات في المحلول وفقًا لتناسبها بين الطور الثابت والطور المتحرك. لقد عرفنا سابقًا أن جهاز HPLC يقوم بفصل مكونات العينة ثم التعرف عليها عن طريق توزيع العينة بين الوسط المتحرك (الذي يكون سائلًا) والآخر الثابت (الذي يمكن أن يكون صلبًا أو سائلًا). يمكن تقسيم الكروماتوغرافيا حسب نوع القوى المسؤولة عن الفصل إلى ثلاثة أنواع، سنتناول تعريف كل منها:

- **كروماتوغرافيا التبادل الأيوني :(Ion-exchange chromatography)** يتميز هذا النوع بأن الطور الثابت يكون عبارة عن مبادل للأيونات، سواء كانت كاتيونات أو أنيونات. يتفاعل المحلول الأيوني مع الشحنات الموجودة في الطور الثابت لجهاز HPLC ، وتتم عملية الكشف عبر قياسات التوصيلية.
- **كروماتوغرافيا الاستبعاد الحجمي :(Excluding chromatography)** ينطبق هذا النوع على الأنواع ذات الحجم الجزيئي الكبير، حيث يكون المحلول المراد فصل مكوناته مرتبطًا بالكتلة المولية (يُشترط أن تكون الكتلة المولية .($> 10{,}000\ g.mol^{-1}$
- **كروماتوغرافيا الألفة :(Affinity chromatography)** تعتمد هذه التقنية على وجود طور ثابت يتكون من أجسام أو مثبتات أو أي مواد أخرى تستطيع الارتباط بشكل انتقائي مع الجزيئات المراد تحليلها من العينة عند مرورها. تستطيع هذه الجزيئات الارتباط أو التجاذب مع تلك المثبتات أو الأجسام، ويتم احتجازها في العمود تبعًا لدرجة تجاذبها[13].

4.4.3 تطبيقات كروماتوغرافيا السائل عالية الأداء(HPLC)

تُعد تقنية الـ **HPLC** أداة متعددة الاستخدامات وقوية، تمكننا من **فصل المركبات الكيميائية وتحديدها وتقدير كميتها،** بالإضافة إلى المساعدة في تنقيتها. تمتد تطبيقاتها عبر العديد من المجالات الحيوية:

- **الصناعات الدوائية :**تُستخدم الـ HPLC بشكل واسع في مراقبة **استقرار الأدوية،** دراسة **ذوبان الأقراص الصيدلانية،** وضمان **جودة المنتجات الصيدلانية.**
- **المجال البيئي :**تلعب دورًا مهمًا في **الكشف عن المركبات الفينولية في مياه الشرب** و**الرصد البيولوجي للملوثات.**

- **علوم الطب الشرعي** :تُستخدم في **تقدير كمية الأدوية في العينات البيولوجية**، و**تحديد الستيرويدات في الدم والبول**، والتحليل الجنائي لصبغات النسيج، و**الكشف عن الكوكايين وغيرها من المواد المخدرة** في سوائل الجسم.
- **الغذاء والنكهات** :تساهم في **قياس جودة المشروبات الغازية والمياه**، تحليل السكريات في عصائر الفاكهة، تحليل المركبات متعددة الحلقات في الخضروات، و**تحليل المواد الحافظة**.
- **الاختبارات السريرية** :تُمكن من **تحليل البول**، و**تحليل المضادات الحيوية في الدم**، و**تحليل البيليروبين والبيلفيردين** في حالات اضطرابات الكبد، بالإضافة إلى الكشف عن الببتيدات العصبية الداخلية في السائل خارج الخلوي للدماغ.

5.4.3 قيود استخدامHPLC

على الرغم من فوائدها العديدة، إلا أن استخدام الـ HPLC يأتي مع بعض القيود:

- **التكلفة العالية** :تُعتبر الـ HPLC تقنية مكلفة نسبيًا، حيث تتطلب عددًا كبيرًا من المذيبات العضوية باهظة الثمن.
- **حساسية منخفضة لبعض المركبات** :قد تكون حساسية الـ HPLC منخفضة لبعض المركبات، وقد لا يمكن الكشف عن بعضها على الإطلاق بسبب امتصاصها بشكل غير قابل للإزالة.
- **التعقيد** :تتسم التقنية ببعض التعقيد في التشغيل والصيانة.
- **البدائل للمواد المتطايرة** :يُفضل فصل المواد المتطايرة باستخدام كروماتوغرافيا الغاز (GC) نظرًا لكونها أكثر ملاءمة وفعالية في هذه الحالات

تعريف عام للجهاز المعمول به

العلامة التجارية للجهاز:shimadsu

بعض الموصفات لتلك العلامة: تُقدم أجهزة الكروماتوغرافيا السائلة من شركة شيمادزو (Shimadzu) العديد من الميزات الجديدة والمبتكرة للتحليل الكمي (تحديد الكميات) والنوعي (تحديد الأنواع). تُسهم هذه الأجهزة في تبسيط

عملية تحضير العينات، وتُتيح التحليل المستمر بشكل آلي، وتُمكنكم من مراقبة الرسوم البيانية للتحاليل عن بُعد، مما يوفر نظام عمل جديد في الكروماتوغرافيا السائلة يمنحكم المرونة وراحة البال و هذه صورة للجهاز المعمول به[18]

الشكل 5.3: جهاز كروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء

5.3خاتمة

في هذا الفصل، قمنا باستعراض للأجهزة والتقنيات التحليلية الأساسية التي تُعد حجر الزاوية في تقييم جودة المستحضرات الصيدلانية. لقد تناولنا بشرح تفصيلي مبادئ عمل الأجهزة مثل **مطيافية الأشعة فوق البنفسجية-المرئية(UV-Vis)** ، و**مطيافية الأشعة تحت الحمراء(IR)** ، و**كروماتوغرافيا الطور السائل عالية الأداء (HPLC)** أوضحنا كيف تُسهم كل تقنية منها، من خلال قدرتها الفريدة على تحديد التركيز، وكشف المجموعات الوظيفية، وفصل المكونات، في بناء فهم شامل للتركيب الكيميائي ونقاء المواد الدوائية.

4الفصل الرابع :

عرض النتائج وتحليلها

1.4مقدمة

يُعد ضمان جودة وفعالية الأدوية تحديًا أساسيًا في مجال الصناعات الدوائية والصحة العامة. مع تزايد تنوع المصادر الدوائية، سواء كانت محلية أو مستوردة، يصبح من الضروري تطبيق منهجيات تحليلية صارمة لتقييم مدى تطابق هذه المنتجات مع المعايير الدوائية العالمية والمواصفات الخاصة بالمادة الفعالة النقية. يهدف هذا التقرير إلى تقديم دراسة مقارنة شاملة لجودة دواءين شائعين وذوي أهمية علاجية :**الدوليبران** (الباراسيتامول) و **الأتورفاستاتين**، وذلك من خلال تحليل عينات محلية (جزائرية) وأجنبية (فرنسية) لكل منهما، بالإضافة إلى المادة الفعالة النقية المستوردة من الهند .

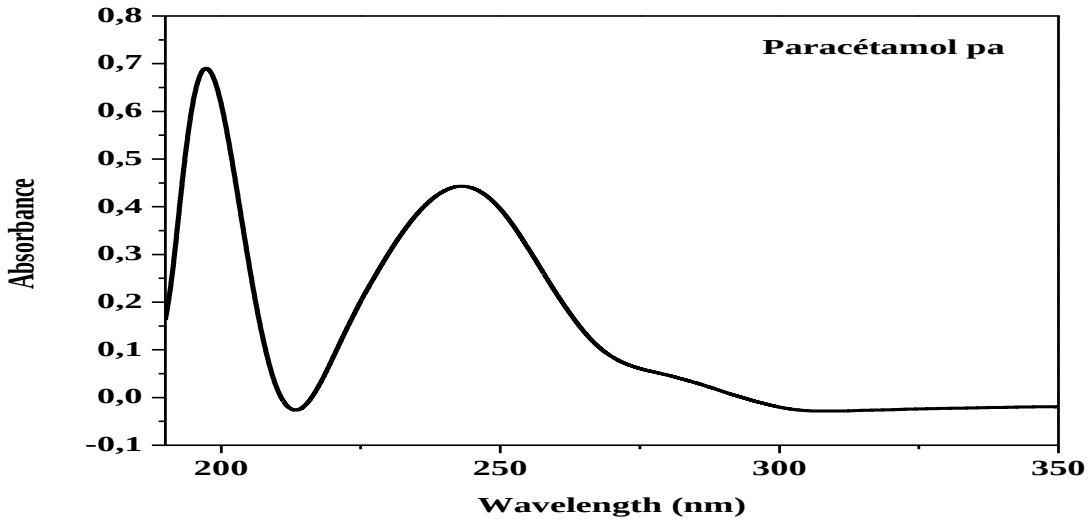
سوف يتم الاعتماد على ثلاث تقنيات تحليلية أساسية ومتكاملة، وهي:

1. **مطيافية الأشعة فوق البنفسجية–المرئية :(UV–Visible Spectroscopy)** تُستخدم لتقدير التركيز والتحقق من وجود الكروموفورات (المجموعات الممتصة للضوء) في العينات، بالإضافة إلى حساب معاملات الامتصاص النوعية التي تعكس قدرة المادة على امتصاص الضوء عند أطوال موجية معينة.
2. **مطيافية الأشعة تحت الحمراء :(Infrared Spectroscopy – IR)** تُستخدم لتحديد المجموعات الوظيفية الكيميائية المميزة للمواد الدوائية والسواغات، مما يوفر "بصمة" فريدة لكل مركب ويسمح بالتحقق من التركيب الكيميائي ومقارنة نقاوة العينات.
3. **الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (High Performance Liquid Chromatography) HPLC** تُعتبر تقنية فصل قوية تسمح بفصل المكونات المختلفة للعينات (المادة الفعالة، الشوائب، منتجات التحلل، والسواغات)، وتحديد نقاء المادة الفعالة وتقدير كميتها بدقة.

2.4الجزء الأول: تحليل وتقييم دواء الدوليبران (الباراسيتامول)

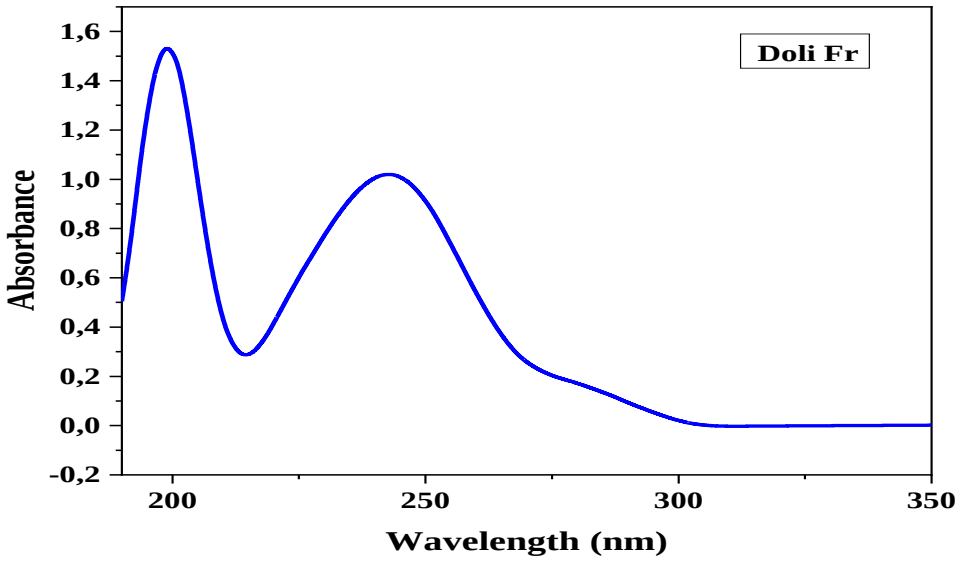
1.4التحليل بواسطة مطيافية الأشعة فوق البنفسجية–المرئية:(UV)

1.2.4عرض الأطياف الفردية لدوليبران الجزائري، دوليبران الفرنسي، وباراسيتامول نقي.



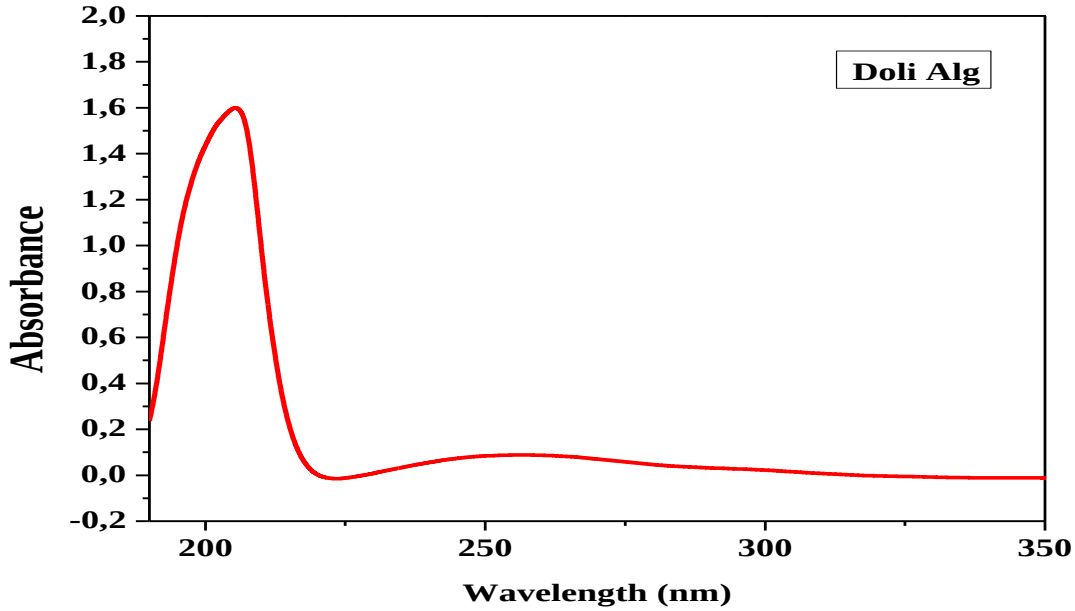
الشكل : 1.4 طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للبراسيتمول النقي

الملاحظات: طيف الباراسيتامول النقي :(Paracétamol p.a) يُظهر هذا الطيف ذروة امتصاص قوية عند حوالي 200 نانومتر (بامتصاصية حوالي 0.7)، وذروة امتصاص أخرى ملحوظة عند حوالي 245 نانومتر (بامتصاصية حوالي 0.45)



الشكل 2.4: طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للبراسيتمول الاجنبي

الملاحظات: **طيف دوليبران الفرنسي (Doli Fr):** يُظهر الطيف ذروة امتصاص رئيسية عند حوالي 200–205 نانومتر (بامتصاصية حوالي 1.5) .كما توجد ذروة ثانية واضحة عند حوالي 245–250 نانومتر (بامتصاصية حوالي 1.0)



الشكل 3.4: طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للبراسيتمول المحلي

الملاحظات: **طيف دوليبران الجزائري (Doli Alg):** يُظهر الطيف ذروة امتصاص رئيسية حادة جدًا عند حوالي 200–205 نانومتر (بامتصاصية تصل إلى حوالي 1.55) .في المقابل، تظهر ذروة ثانية عند حوالي 245–250 نانومتر لكنها ضعيفة جدًا (بامتصاصية حوالي 0.05).

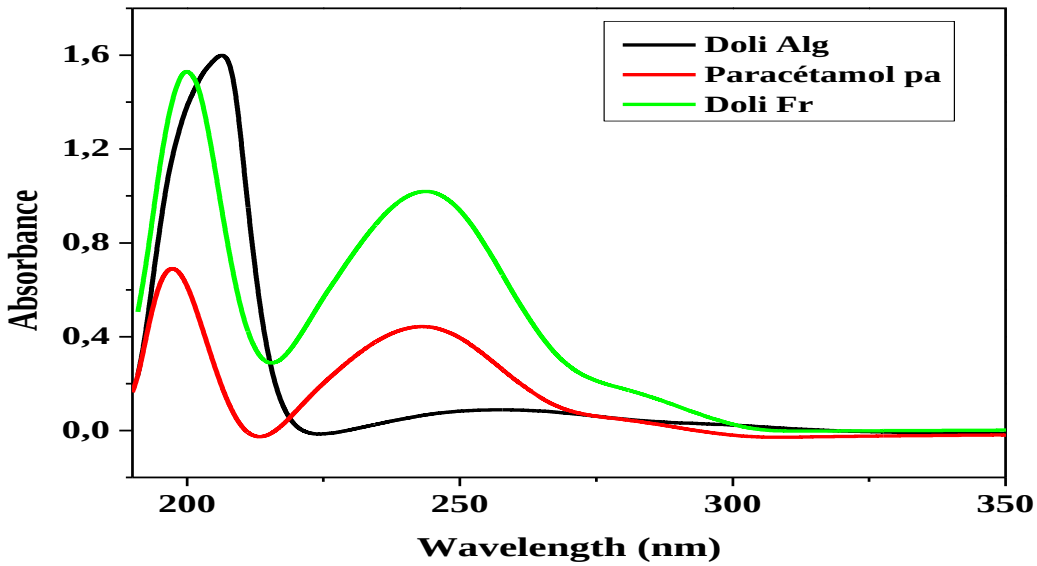
2.2.4عرض تراكب الأطياف ومناقشة أوجه التشابه والاختلاف

يوضح تراكب أطياف Doli Alg، Paracétamol p.a، Doli Frاختلافات واضحة بين العينات.

الباراسيتامول النقي (Paracétamol p.a): يتميز طيفه بذروة مهيمنة عند 245 نانومتر وذروة أصغر عند 200 نانومتر.

الدوليبران الفرنسي :(Doli Fr) يُظهر طيفه **تطابقًا وثيقًا في شكل الذروتين ومواقعهما** مع طيف الباراسيتامول النقي .تظهر الذروتان عند 200–205 نانومتر وعند 245–250 نانومتر .ومع ذلك، فإن **شدة الامتصاصية الكلية أعلى بكثير** من الباراسيتامول النقي .هذا يشير إلى أن الدواء الفرنسي يحافظ على الخصائص الطيفية الأساسية للباراسيتامول، وأن الامتصاصية الأعلى قد تكون بسبب تركيز أعلى للمادة الفعالة في المحلول مقارنة بالمادة النقية، أو بسبب مساهمة سواغات شفافة في هذا النطاق الطيفي.

الدوليبران الجزائري :(Doli Alg) يختلف طيفه بشكل ملحوظ عن كل من الباراسيتامول النقي والدوليبران الفرنسي . على الرغم من وجود ذروة قوية عند 200–205 نانومتر (بشدة مماثلة للدوليبران الفرنسي) ، إلا أن **الذروة المميزة عند 245–250 نانومتر (التي تظهر بوضوح في الباراسيتامول النقي والدوليبران الفرنسي) تكاد تكون غائبة أو منخفضة جداً** في طيف دوليبران الجزائري .هذا الانحراف في شكل الطيف قد يشير إلى تأثير كبير من السواغات في تركيبته التي قد تداخل أو تمتص بشكل مختلف في هذا النطاق، أو وجود شوائب تؤثر على المظهر الطيفي



الشكل 4.4: طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للبراسيتمول المحلي

3.2.4 عرض القانون وحساب معامل الامتصاص النوعي (ε) لكل عينة في جدول:

يُحسب معامل الامتصاص النوعي (ε) باستخدام قانون بير–لامبرت، والذي يُعطى بالصيغة التالية: $A = \varepsilon lC$

حيث كان التركيز الكتلي يساوي عشرة قوى ناقص إثنين مليغرام على مليلتر $c_m = 10^{-2}$ mg/ml

مع العلم أن $l = 1cm$

- فيما يلي جدول يلخص قيم الامتصاصية القصوى (Amax) عند الأطوال الموجية المعنية، وقيم معامل الامتصاص النوعي (ε) المحسوبة لكل من الباراسيتامول النقي، دوليبران الجزائري، ودوليبران الفرنسي:

الجدول 1.4: قيم الامتصاصية ومعامل الامتصاص النوعي (ε) لعينات الدوليبران

العينة	λmax (بالنانومتر)	Amax (الإمتصاصية)	c_m (ملغ/مل)	(ε) مل/ملغ·سم
براسيتمول النقي	200	0.7	10^{-2}	70
	245	0.45	10^{-2}	45
براسيتمول الاجنبي	200–205	1.5	10^{-2}	150
	245–250	1.0	10^{-2}	100
براسيتمول المحلي	200–205	1.55	10^{-2}	155
	245–250	0.05	10^{-2}	5

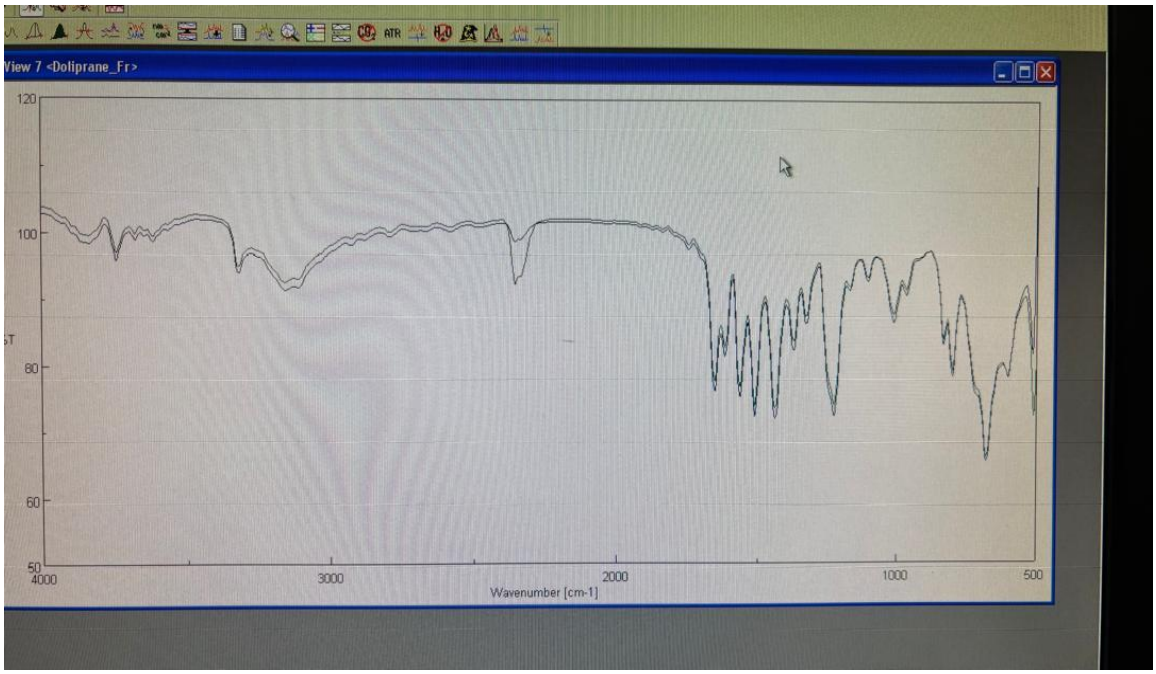
4.2.4 مقارنة وتفسير قيم معاملات الامتصاص وعلاقتها بتركيز المادة الفعالة ووجود السواغات الممتصة:

- **الذروة عند 200–205 نانومتر** :تُظهر كلتا عينات دوليبران (الجزائري والفرنسي) قيم امتصاصية ومعاملات امتصاص نوعية أعلى بكثير (1.55 و 155؛ 1.5 و 150 على التوالي) مقارنة بالباراسيتامول النقي (0.7 و 70). هذا الاختلاف الكبير يُشير بقوة إلى أن السواغات (المواد غير الفعالة) الموجودة في تركيبات الدواء تمتص الضوء بشكل فعال في هذه المنطقة من الطيف فوق البنفسجي، مما يرفع من الامتصاصية الكلية للعينة عند نفس التركيز الظاهري.
- **الذروة عند 245–250 نانومتر** :تظهر اختلافات حاسمة هنا :

- **دوليبران الفرنسي** :يمتلك امتصاصية قصوى (1.0) ومعامل امتصاص نوعي (100 مل/ملغ·سم) أعلى بشكل ملحوظ من الباراسيتامول النقي (0.45 و 45 مل/ملغ·سم) عند هذا الطول الموجي. هذا يُشير إلى أن تركيز الباراسيتامول في المحلول المحضر من الدواء الفرنسي قد يكون أعلى فعليًا من التركيز المُستخدم للمادة النقية، أو أن السواغات لا تمنع امتصاص الباراسيتامول وتساهم بشكل طفيف. الأهم هو أن شكل الذروة وموقعها يتطابقان جيدًا مع الباراسيتامول النقي.
- **دوليبران الجزائري** :تُظهر امتصاصية قصوى منخفضة جدًا (0.05) ومعامل امتصاص نوعي منخفض للغاية (5 مل/ملغ·سم) عند 245–250 نانومتر. هذه القيمة أقل بكثير من الباراسيتامول النقي والدوليبران الفرنسي. هذا الانخفاض الحاد في الامتصاصية عند هذا الطول الموجي المميز للباراسيتامول يُعد مؤشرًا قويًا على :
  - **تركيز أقل بكثير للباراسيتامول** :قد يكون التركيز الفعلي للباراسيتامول في الدواء الجزائري أقل مما هو متوقع.
  - **تداخل السواغات** :قد تكون بعض السواغات في التركيبة الجزائرية تتداخل بطريقة تقلل من امتصاص الباراسيتامول عند هذا الطول الموجي، أو أن السواغات نفسها لا تمتص في هذه المنطقة، مما يجعل الذروة ضعيفة جداً.
  - **وجود شوائب** :قد تكون هناك شوائب تمتص بقوة عند 200 نانومتر، لكنها لا تمتص أو تتداخل سلبًا عند 245 نانومتر، مما يُفسر الذروة العالية جدًا عند 200 نانومتر والذروة الضعيفة عند 245 نانومتر في طيف دوليبران الجزائري.

الخلاصة من تحليل UV للدوليبران :بينما تشير الأطياف إلى وجود الباراسيتامول في كلتا التركيبتين، فإن الاختلافات في شكل الطيف وقيم الامتصاصية (خاصة عند 245 نانومتر) تُثير تساؤلات حول التركيبة الدقيقة لدوليبران الجزائري مقارنة بالفرنسي، وتُشير إلى فروقات محتملة في تركيز المادة الفعالة أو طبيعة وتأثير السواغات المستخدمة.

2.2.4التحليل بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء :(IR)

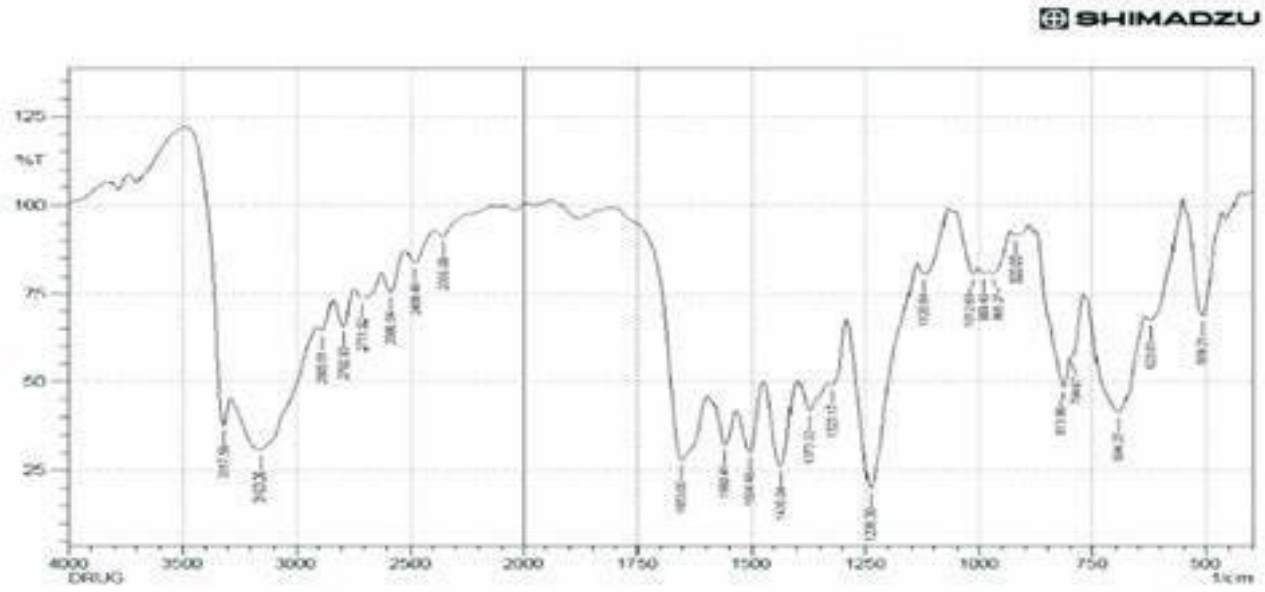


الشكل5.4: نتائج مطيافية الأشعة تحت الحمراء للدواء الدوليبران بنوعيه

بالنظر إلى طيف الأشعة تحت الحمراء لدوليبران الفرنسي، يمكننا تحديد العديد من نطاقات الامتصاص المميزة التي تتوافق مع المجموعات الوظيفية المتوقعة في جزيء الباراسيتامول(N-(4-hydroxyphényl)acétamide) وهو المادة الفعالة الرئيسية:

- **نطاق واسع حول 3300 سم$^{-1}$** :يشير هذا النطاق الواسع والقوي إلى وجود اهتزازات إطالة روابط O-H (للمجموعة الهيدروكسيلية الفينولية) و N-H (لمجموعة الأميد الثانوية). غالبًا ما تتداخل هذه النطاقات في هذه المنطقة .
- **نطاق قوي حول 1650 سم$^{-1}$** :هذا النطاق القوي هو مؤشر مميز لوجود مجموعة الكربونيل (C=O) الخاصة بمجموعة (الأميد) تسمى نطاق الأميد
- **نطاقات حول 1600، 1515 سم$^{-1}$** :هذه النطاقات تُشير إلى اهتزازات إطالة روابط C=C الحلقية للمجموعة العطرية (حلقة البنزين) في جزيء الباراسيتامول .

- **نطاقات :C–H** تظهر اهتزازات إطالة C–H (الأليفاتية والعطرية) في مناطق مختلفة، عادةً فوق 3000 سم$^{-1}$ للحلقات العطرية، وتحت 3000 سم$^{-1}$ للمجموعات الأليفاتية (مثل مجموعة الميثيل في جزء الأسيتاميد). كما توجد نطاقات انحناء C–H في منطقة بصمة الإصبع .
- **نطاقات في منطقة بصمة الإصبع (أقل من 1500 سم$^{-1}$)** :هذه المنطقة غنية بالنطاقات التي تعكس الاهتزازات المعقدة للجزيء بأكمله، وتُعد فريدة لكل مركب. وجود العديد من النطاقات الشديدة في هذه المنطقة يعكس تركيبًا جزيئيًا معقدًا، وهو أمر متوقع في الأدوية التي تحتوي على مادة فعالة بالإضافة إلى سواغات



الشكل 6.4 : طيف الاشعة تحت الحمراء للمادة البراسيتمول النقي

المقارنة والنتائج:

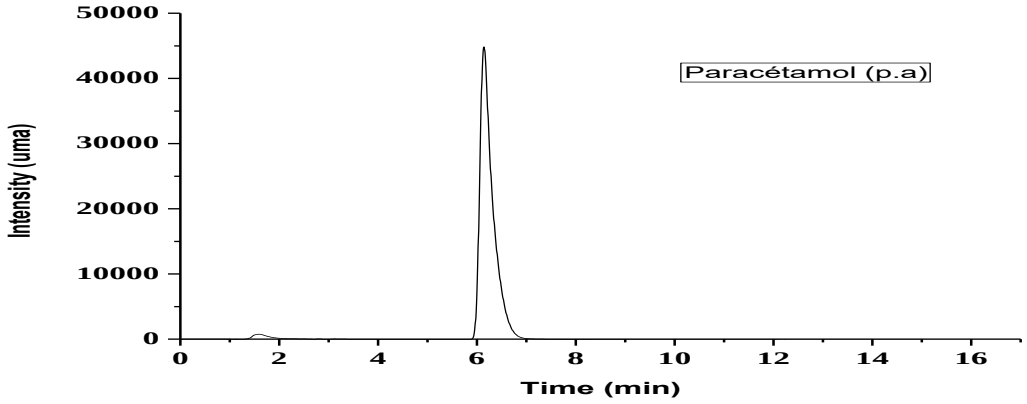
- **التطابق مع الباراسيتامول النقي** :تُظهر أطياف دوليبران الفرنسي والجزائري **تطابقًا جيدًا مع طيف الباراسيتامول النقي** في مواقع النطاقات الامتصاصية الرئيسية. هذا يُؤكد أن المادة الفعالة في كلا الدواءين هي الباراسيتامول وأن بنيتها الكيميائية الأساسية محفوظة.
- **مقارنة دوليبران الفرنسي والجزائري :**

- **تشابهات ملحوظة** :بشكل عام، يُظهر طيفا دوليبران الفرنسي (الأسود) والجزائري (الأخضر) **تشابهًا كبيرًا جدًا** في النطاقات الامتصاصية الرئيسية. هذا يُشير إلى أن المجموعات الوظيفية الأساسية للباراسيتامول موجودة بنفس الشكل في كلتا التركيبتين.
- **فروقات طفيفة في منطقة بصمة الإصبع** :عند التدقيق في منطقة بصمة الإصبع أقل من 1500 يمكن ملاحظة **اختلافات طفيفة جدًا في شدة أو شكل بعض القمم الفرعية بين الطيفين الأسود والأخضر** .هذه الفروقات، وإن كانت بسيطة، قد تُعزى إلى :
  - **اختلافات في نوع أو نسبة السواغات (المواد غير الفعالة)** :حتى لو كانت المادة الفعالة هي نفسها، فإن الشركات المختلفة تستخدم سواغات مختلفة في تركيباتها، مما يؤثر على النمط الدقيق للامتصاص في منطقة بصمة الإصبع.
  - **الاختلافات في بلورة الباراسيتامول** :قد تكون هناك فروقات في الشكل البلوري للباراسيتامول بين التركيبتين، مما يمكن أن يؤثر بشكل طفيف على أطياف.IR

- **النتائج النهائية لـ :IR** تُشير نتائج مطيافية الأشعة تحت الحمراء بوضوح إلى أن كلا من دوليبران الفرنسي والجزائري يحتويان على الباراسيتامول كمادة فعالة. الفروقات الطفيفة الملاحظة في منطقة بصمة الإصبع بينهما من المرجح أن تكون نتيجة للاختلافات في السواغات، وليس في المادة الفعالة نفسها.

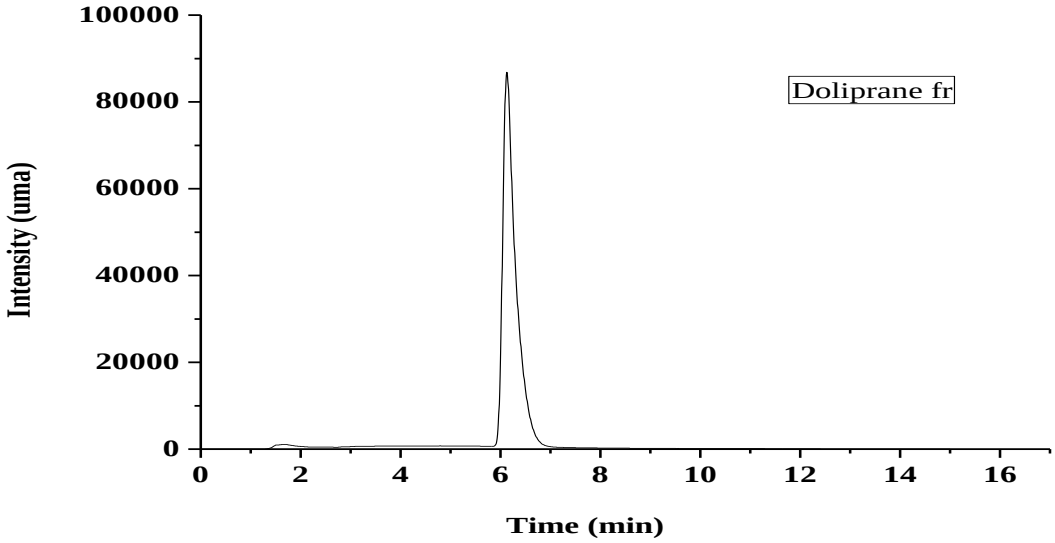
3.2.4 التحليل بواسطة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء :(HPLC)

- تُعد تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC) أداة قوية لفصل المكونات المختلفة في عينة، وتحديد نقاء المادة الفعالة، وتقدير كميتها. في هذا القسم، سنقوم بتحليل الكروماتوغرامات الخاصة بالباراسيتامول النقي، ودوليبران الجزائري، ودوليبران الفرنسي.



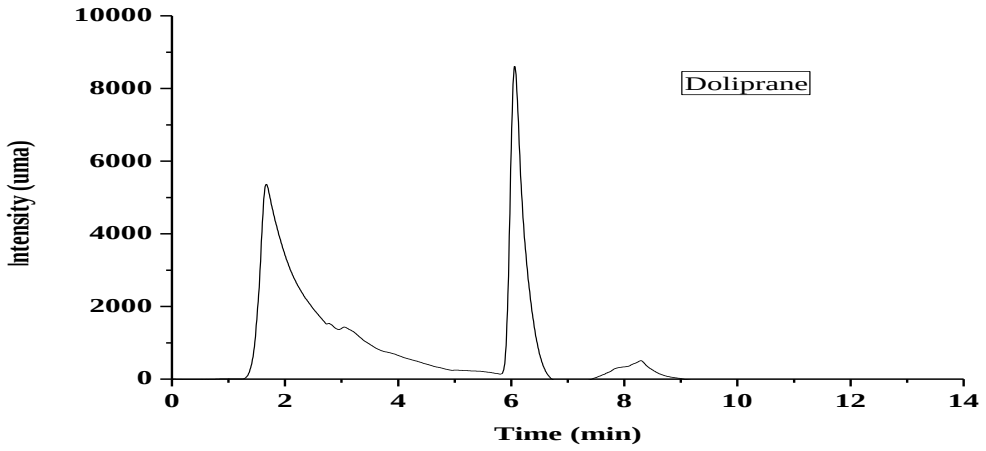
الشكل 7.4: كروماتوغرام للمادة النقية

الباراسيتامول النقي :(Paracétamol p.a) يُظهر كروماتوغرام الباراسيتامول النقي قمة حادة وكبيرة تتركز عند زمن احتجاز (Retention Time, RT) يبلغ حوالي **6.0 دقيقة** .هذه القمة تمثل الباراسيتامول النقي وتشير إلى نقاوة عالية للمادة، حيث لا توجد قمم أخرى ذات دلالة تشير إلى شوائب أو مواد أخرى في العينة



الشكل 8.4: كروماتوغرام دوليبران الفرنسي

- **دوليبران الفرنسي :(Doliprane fr)** يُظهر كروماتوغرام دوليبران الفرنسي قمة رئيسية حادة جدًا عند زمن احتجاز يتطابق تقريبًا مع الباراسيتامول النقي، أي حوالي **6.03 دقيقة** .هذه القمة تمثل المادة الفعالة (الباراسيتامول) في الدواء .القمة وحيدة وكبيرة جدًا، مما يدل على أن الباراسيتامول هو المكون الرئيسي والمهيمن في الدواء .يُشير النمط الحاد لهذه القمة إلى نقاء المادة الفعالة في التركيبة.



الشكل 9.4: كروماتوغرام دوليبران الجزائري

دوليبران الجزائري :(Doliprane) يُظهر كروماتوغرام دوليبران الجزائري قمة رئيسية عند زمن احتجاز يقارب **6.05 دقيقة،** وهو قريب جدًا من زمن احتجاز الباراسيتامول النقي والدوليبران الفرنسي .هذه القمة الكبيرة تمثل المادة الفعالة (الباراسيتامول) .**ملاحظة هامة** :على عكس دوليبران الفرنسي والباراسيتامول النقي، يُظهر كروماتوغرام دوليبران الجزائري **قمة إضافية كبيرة وواسعة عند زمن احتجاز مبكر، حوالي 1.76 دقيقة** .كما توجد قمم صغيرة أخرى متفرقة، و"حدبة (hump) "واسعة تمتد من حوالي 1.5 دقيقة إلى 5.5 دقيقة قبل القمة الرئيسية للباراسيتامول .

المقارنة والنتائج:

- **تأكيد وجود الباراسيتامول** :تُؤكد نتائج HPLC وجود الباراسيتامول كمادة فعالة رئيسية في كل من دوليبران الجزائري والفرنسي، حيث تظهر قمم رئيسية في كليهما عند زمن احتجاز مقارب لزمن احتجاز الباراسيتامول النقي (حوالي 6.01 – 6.05 دقيقة) .

- **مقارنة النقاء والتركيب :**
  - **الباراسيتامول النقي ودوليبران الفرنسي** :يُظهر كروماتوغرام الباراسيتامول النقي والدوليبران الفرنسي قمة رئيسية حادة جدًا وقليلة، أو لا يوجد قمم أخرى ذات دلالة .هذا يدل على نقاء عالٍ للمادة الفعالة في هذه العينات .
  - **دوليبران الجزائري** :يُظهر كروماتوغرام دوليبران الجزائري اختلافات واضحة وكبيرة .وجود القمة الكبيرة والواسعة عند زمن احتجاز حوالي 1.76 دقيقة، بالإضافة إلى "الحدبة" الواسعة والقمم المتفرقة قبل القمة الرئيسية للباراسيتامول، يُشير إلى وجود **شوائب أو مكونات إضافية** لم يتم فصلها بشكل جيد، أو سواغات تتفاعل مع العمود الكروماتوغرافي وتظهر في الكروماتوغرام .هذه القمم الإضافية غير مرغوبة وتُشير إلى أن درجة نقاء المادة الفعالة في التركيبة النهائية لدوليبران الجزائري قد تكون أقل، أو أن هناك مكونات أخرى غير الباراسيتامول في العينة تؤثر على الكروماتوغرام .قد تكون هذه المكونات شوائب تصنيعية، مواد تحلل، أو سواغات لها استجابة في الكاشف.
- **التأثير على الجودة** :إن وجود هذه القمم الإضافية في دوليبران الجزائري يمكن أن يكون مؤشرًا على أن تركيبته الكيميائية النهائية تحتوي على مكونات أخرى بخلاف الباراسيتامول النقي أو سواغات قياسية، مما قد يؤثر على فعالية الدواء، أو ثباتيته، أو حتى سلامته على المدى الطويل إذا كانت هذه المكونات غير معروفة أو سامة. يتطلب هذا التحليل المزيد من التحقق لتحديد طبيعة هذه القمم الإضافية.

استنتاج عام حول التحاليل الثلاثة للعينات المختلفة لدواء الدوليبران

بناءً على نتائج التحاليل الثلاثة UV–Vis Spectrophotometry و IR Spectroscopy و HPLC التي أُجريت على عينات الباراسيتامول النقي، دوليبران الفرنسي، ودوليبران الجزائري، يمكن صياغة الاستنتاجات العامة التالية:

- **تأكيد وجود الباراسيتامول كمادة فعالة رئيسية:**
  - أكدت جميع التقنيات (UV–Vis ، IR، و HPLC) أن الباراسيتامول هو المادة الفعالة الرئيسية الموجودة في كل من دواء دوليبران الفرنسي والجزائري.
  - أطياف UV لكلا الدواءين تتشابه في النمط مع طيف الباراسيتامول النقي، مع ذروة امتصاص مميزة حول 245–250 نانومتر.

- أطياف IR لكلا الدواءين تظهر النطاقات الامتصاصية المميزة للباراسيتامول) مثلO–H ، N–H، C=Oفي نفس الترددات تقريبًا كما في الباراسيتامول النقي.
- كروماتوغرامات HPLC لكلا الدواءين تظهر قمة رئيسية عند زمن احتجاز يتطابق تقريبًا مع زمن احتجاز الباراسيتامول النقي (حوالي 6.01 – 6.05 دقيقة).

- **اختلافات في التركيب بين دوليبران الفرنسي والجزائري (خاصة السواغات):**

- على الرغم من أن المادة الفعالة هي نفسها، إلا أن هناك أدلة على اختلافات في التركيب الكيميائي الكلي للدواءين، يُرجح أنها تعود إلى السواغات (المواد غير الفعالة).
- **في تحليل :UV–Vis** لوحظ فرق في شدة الامتصاص عند حوالي 245–250 نانومتر بين دوليبران الفرنسي والجزائري .هذا يمكن أن يُعزى إلى اختلافات في تركيز الباراسيتامول أو، الأكثر ترجيحًا، وجود سواغات لها استجابة امتصاص في نفس المنطقة الطيفية أو تُؤثر على امتصاص الباراسيتامول.
- **في تحليل :IR** أظهرت أطياف IR لدوليبران الفرنسي والجزائري تشابهًا كبيرًا، لكن لوحظت فروقات طفيفة في شدة أو شكل بعض القمم في منطقة "بصمة الرقمية أقل من 1500 هذه الفروقات هي مؤشر قوي على اختلاف أنواع أو نسب السواغات المستخدمة في كل تركيبة.
- **في تحليل :HPLC** هذا هو التحليل الذي أظهر الفروقات الأكثر وضوحًا .بينما أظهر دوليبران الفرنسي والباراسيتامول النقي قمة رئيسية واحدة نقية، أظهر دوليبران الجزائري قمة رئيسية للباراسيتامول بالإضافة إلى قمة كبيرة وواسعة عند زمن احتجاز مبكر (حوالي 1.76 دقيقة) و"حدبة" واسعة ومكونات أخرى متفرقة .هذه المكونات الإضافية تُشير بوضوح إلى وجود شوائب أو مواد أخرى (غالباً سواغات) في تركيبة دوليبران الجزائري تختلف عن تلك الموجودة في دوليبران الفرنسي.

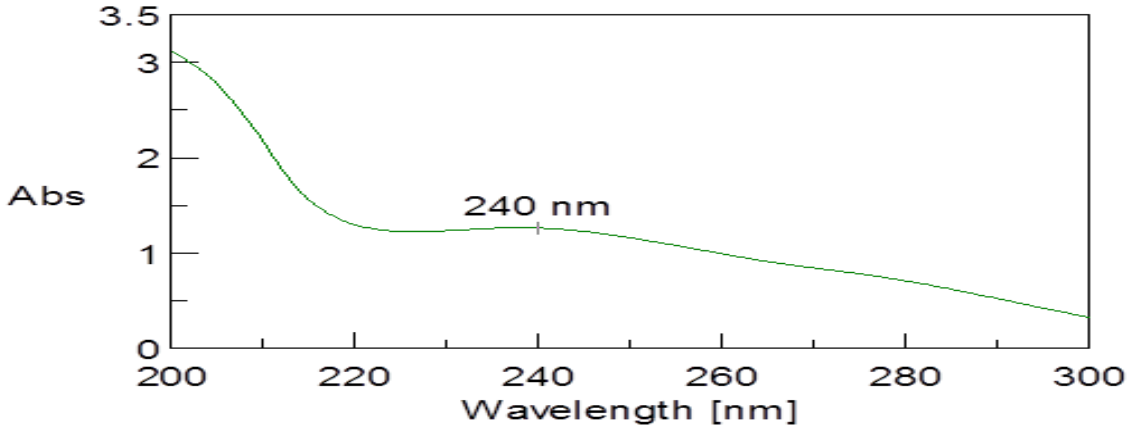
- **تأثير الشوائب او السواغات الإضافية في دوليبران الجزائري:**

- تثير القمم الإضافية الواضحة في كروماتوغرام HPLC لدوليبران الجزائري تساؤلات حول طبيعة هذه المكونات الإضافية وتأثيرها على جودة وسلامة الدواء. قد تكون هذه شوائب ناتجة عن عملية التصنيع، أو منتجات تحلل، أو سواغات لها استجابة كروماتوغرافية قوية.
- من الضروري تحديد هوية هذه المكونات الإضافية وتقييم مدى تأثيرها على فعالية الباراسيتامول، واستقرار الدواء بمرور الوقت، وأيضًا على سلامة المستهلك.

3.4 الجزء الثاني: تحليل وتقييم دواء الأتورفاستاتين

1.3.4التحليل بواسطة مطيافية الأشعة فوق البنفسجية-المرئية:(UV)

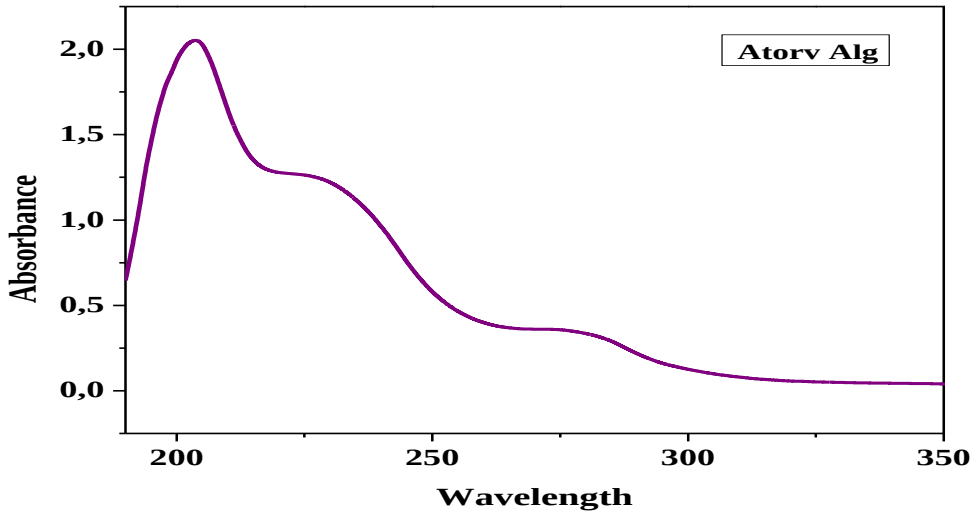
عرض الأطياف الفردية للمادة النقية الأتورفستاتين (Atorva pa),الأتورفستاتين الفرنسي Atorvafr و الأتورفستاتين الجزائري (Atorva alg)



الشكل 10.4: طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للمادة الأساس الأتورفستاتين

الملاحظات طيف الأتورفاستاتين النقي (المادة الأساسية) :

- يُظهر هذا الطيف ذروة امتصاص قوية عند حوالي **(200 نانومتر)** بامتصاصية تبلغ حوالي **3.1** عند 200 نانومتر وفقًا للرسم البياني و ذروة امتصاص أخرى ملحوظة عند حوالي(**240 نانومتر)** بامتصاصية تبلغ حوالي **1.3**عند 240 نانومتر وفقًا للرسم البياني.
- هذه الذروات تمثل الخصائص الامتصاصية المميزة لجزيء الأتورفاستاتين النقي، وتشير إلى وجود المجموعات الكروموفورية في تركيبته.

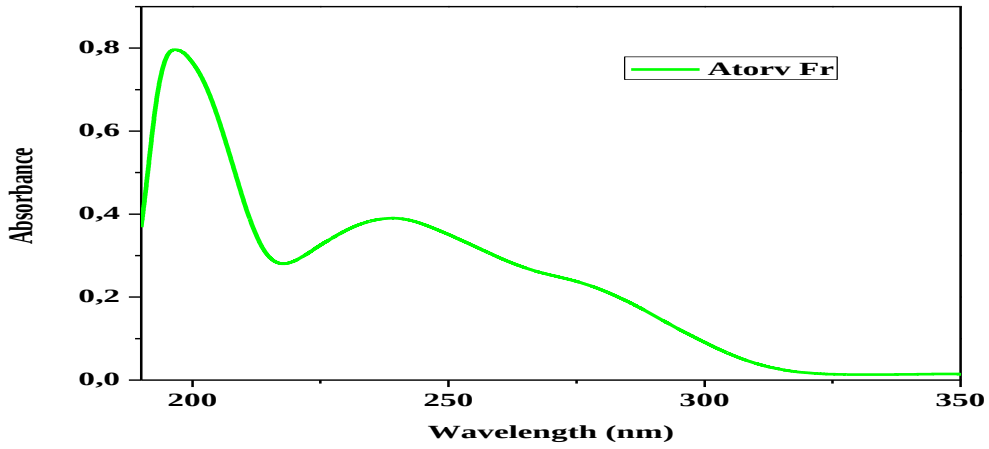


الشكل 11.4: طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للمادة الأساس الأتورفستاتين

الملاحظات:

طيف أتورفاستاتين الجزائري :(Atorv Alg)

- يُظهر هذا الطيف ذروة امتصاص قوية عند حوالي **200نانومتر** بامتصاصية قصوى تبلغ حوالي **2.0**
- وذروة امتصاص أخرى ملحوظة عند حوالي **245نانومتر** بامتصاصية قصوى تبلغ حوالي **1.25**
- شكل الطيف يشبه إلى حد كبير طيف الأتورفاستاتين النقي.



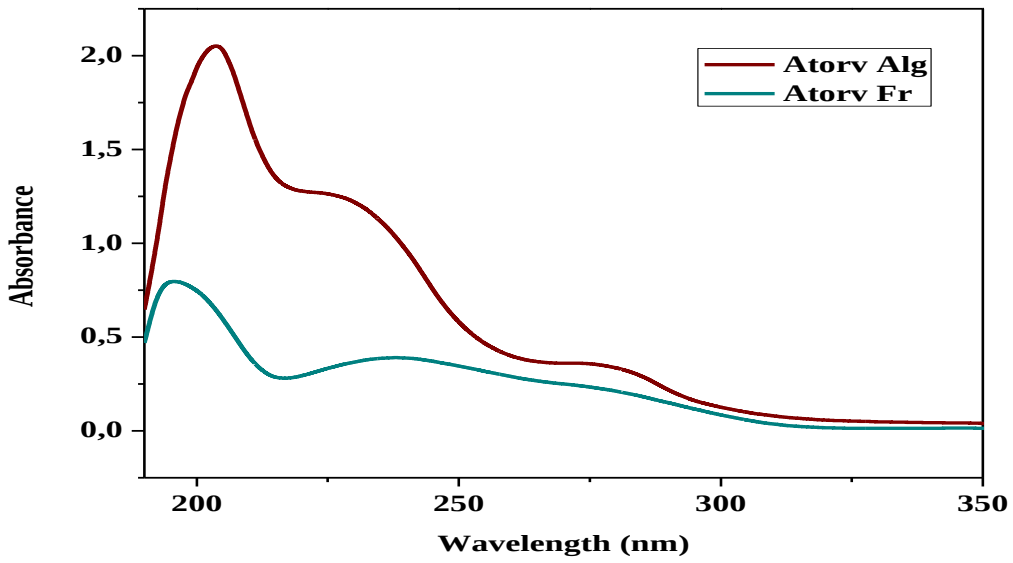
الشكل 12.4 :طيف الإمتصاص للاشعة فوق البنفسجية للأتورفستاتين الفرنسي

الملاحظات:

طيف أتورفاستاتين الفرنسي(Atorv fr)

- يُظهر هذا الطيف ذروة امتصاص قوية عند حوالي **200 نانومتر** بامتصاصية قصوى تبلغ حوالي **0.8**
- وذروة امتصاص أخرى ملحوظة عند حوالي **245 نانومتر** بامتصاصية قصوى تبلغ حوالي **0.4**
- شكل الطيف العام يتطابق مع الأتورفاستاتين النقي والجزائري.

2.2.4 تراكب الأطياف في مطيافية الاشعة فوق الينفسجية:



الشكل 13.4: تراكب الأطياف في مطيافية الاشعة فوق الينفسجية

الملاحظات التفصيلية لأطياف الأتورفاستاتين (UV) ومقارنتها:

- **مواضع الذروات :**
  - جميع الأطياف الثلاثة تُظهر ذروتي امتصاص رئيسيتين عند نفس الأطوال الموجية التقريبية، مما يؤكد أن المادة الفعالة في كل من الدواءين هي الأتورفاستاتين، وأن بنيتها الكيميائية الأساسية متشابهة :

- ذروة قوية حول **200نانومتر**.
- ذروة أخرى ملحوظة حول **245–240نانومتر**.

- **شكل الذروات والنمط العام :**
  - أشكال الذروات ومنحنيات الامتصاص العامة متطابقة بشكل كبير عبر العينات الثلاث. هذا التجانس في الشكل يُشير إلى عدم وجود شوائب كبيرة أو مواد ممتصة للضوء تغير من النمط الطيفي المميز للأتورفاستاتين بشكل جوهري.
- **شدة الامتصاص (الاختلاف الأبرز)** :هذا هو الفارق الأهم بين الأطياف الثلاثة عند مقارنتها على نفس المقياس :
  - **أتورفاستاتين النقي** :يُظهر أعلى امتصاصية. عند 200 نانومتر، تصل الامتصاصية إلى حوالي **3.1** وعند 240 نانومتر، تصل إلى حوالي **1.3**هذه القيم هي المرجعية للأتورفاستاتين النقي عند التركيز المستخدم.
  - **أتورفاستاتين الجزائري** :**(Atorv Alg)** يُظهر امتصاصية أقل من الأتورفاستاتين النقي ولكنها أعلى من الفرنسي. عند 200 نانومتر، تبلغ الامتصاصية حوالي **2.0** وعند 245 نانومتر، تبلغ حوالي **1.25**
  - **أتورفاستاتين الفرنسي** :**(Atorv fr)** يُظهر أقل امتصاصية بين العينات الثلاث. عند 200 نانومتر، تبلغ الامتصاصية حوالي **0.8** وعند 245 نانومتر، تبلغ حوالي **0.4**

التفسير :الاختلافات في شدة الامتصاص بين العينات الثلاث، بافتراض تحضير المحاليل بنفس التركيز الاسمي (10^{-2} ملغ/مل)، تُشير إلى عدة احتمالات:

1. **اختلافات في تركيز المادة الفعالة الفعلية** :قد يكون هناك تباين في محتوى الأتورفاستاتين الفعلي بين الأقراص الجزائرية والفرنسية مقارنة بالمادة النقية. بشكل خاص، يبدو أن التركيز الفعلي للأتورفاستاتين (أو المادة الممتصة) في العينة الجزائرية أعلى منه في العينة الفرنسية، مع الأتورفاستاتين النقي كأعلى مرجع.

2. **تأثير السواغات** :يمكن للسواغات الموجودة في الأقراص أن تمتص الضوء في منطقةUV ، مما يُسهم في الامتصاصية الكلية. قد تكون السواغات في التركيبة الجزائرية تُساهم بشكل أكبر في الامتصاصية مقارنة بالفرنسية، أو أن السواغات في التركيبة الفرنسية تُقلل بطريقة ما من الامتصاصية الظاهرية.
3. **دقة التحضير** :يجب التأكد من أن جميع المحاليل قد تم تحضيرها بدقة شديدة بنفس التركيز الاسمي (2−10)ملغ/مل

عرض القانون وحساب معامل الامتصاص النوعي (ε) لكل عينة في جدول:

يُحسب معامل الامتصاص النوعي (ε) باستخدام قانون بير−لامبرت، والذي يُعطى بالصيغة التالية: $A = \varepsilon lC$

حيث كان التركيز الكتلي يساوي عشرة قوى ناقص إثنين مليغرام على مليلتر $c_m = 10^{-2}\ mg/ml$

مع العلم أن $l = 1cm$

- فيما يلي جدول يلخص قيم الامتصاصية القصوى (Amax) عند الأطوال الموجية المعنية، وقيم معامل الامتصاص النوعي (ε) المحسوبة لكل من الباراسيتامول النقي، دوليبران الجزائري، ودوليبران الفرنسي:

الجدول2.4: قيم الامتصاصية ومعامل الامتصاص النوعي (ε) لعينات الدوليبران لضمان صحة المقارنة.

العينة	Λmax بالنانومتر	Amax الإمتصاصية	C_m (ملغ/مل)	ε(مل/ملغ·سم)
أتورفاستاتين النقي	200	3.1	10−2	310
	240	1.3	10−2	130
أتورفاستاتين الجزائري	200	2.0	10−2	200
	245	1.25	10−2	125
أتورفاستاتين الفرنسي	200	0.8	10−2	80
	245	0.4	10−2	40

2.2.4مقارنة وتفسير قيم معاملات الامتصاص وعلاقتها بتركيز المادة الفعالة و وجود السواغات الممتصة:

- **الذروة عند 200 نانومتر** :يُظهر الأتورفاستاتين النقي أعلى معامل امتصاص نوعي .(ε =310) يليه أتورفاستاتين الجزائري(ε =200) ، ثم أتورفاستاتين الفرنسي .(ε =80) هذا الترتيب يُشير إلى اختلافات كبيرة في الامتصاصية الكلية للعينة.
- **الذروة عند 240–245 نانومتر** :نفس النمط يتكرر. الأتورفاستاتين النقي(ε =130) ، ثم الجزائري (ε=125)، ثم الفرنسي .(ε =40) هذه الذروة تُعد أكثر دلالة على تركيز الأتورفاستاتين نفسه.

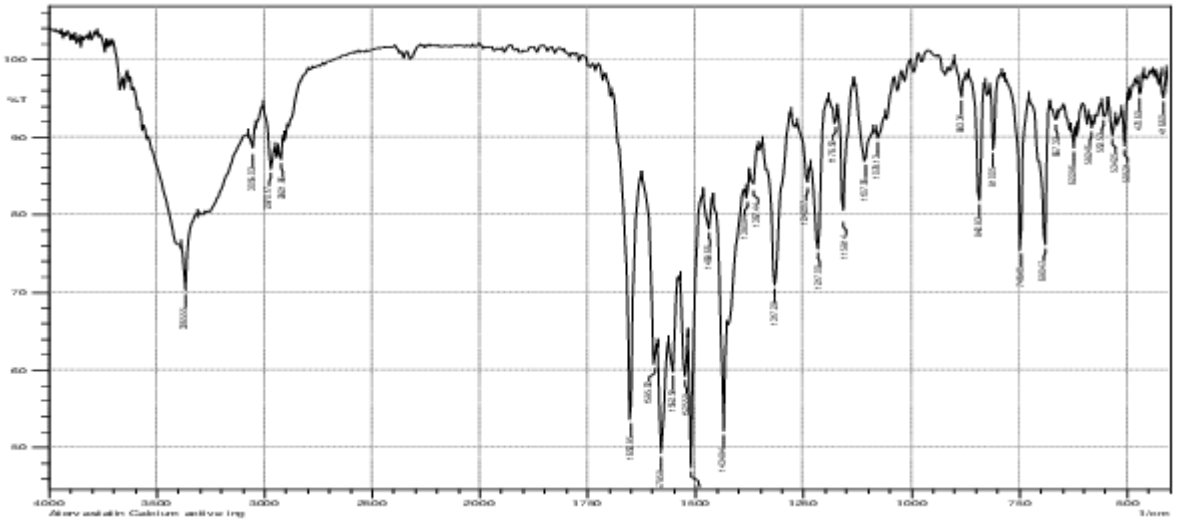
التفسير :

- **أتورفاستاتين النقي** :يُظهر أعلى قيم لـ ε ، وهو أمر متوقع لأنه مادة نقية دون سواغات.
- **أتورفاستاتين الجزائري** :يُظهر قيم ε قريبة جدًا من المادة النقية، خاصة عند 245 نانومتر. هذا يمكن أن يُشير إلى أن تركيز المادة الفعالة في هذه العينة قريب من التركيز النظري، أو أن السواغات الموجودة لا تساهم بشكل كبير في الامتصاص عند هذا الطول الموجي، أو أن الكمية الكلية للمادة الفعالة في التحضير النهائي أعلى.
- **أتورفاستاتين الفرنسي** :يُظهر قيم aأقل بكثير من الأتورفاستاتين النقي والجزائري. هذا قد يعني أن تركيز المادة الفعالة الفعلية في القرص الفرنسي أقل نسبيًا (بافتراض نفس التركيز الأولي للمحلول المحضر)، أو أن هناك سواغات في تركيبته تُقلل من استجابة الامتصاص، أو أن هناك عوامل أخرى تؤثر على الامتصاصية.

2.3.4التحليل بواسطة الأشعة تحت الحمراء

تحليل طيف الأشعة تحت الحمراء للأتورفاستاتين النقي المرجع(STD)

الطيف الذي قدمته، المعنون"Atorvastatin Calcium active ing" ، هو طيف الأشعة تحت الحمراء النموذجي للأتورفاستاتين (على شكل ملح الكالسيوم). سنقوم بتحليله منطقة بمنطقة لتحديد النطاقات المميزة.



الشكل 14.4 :طيف الاشعة تحت الحمراء للمادة النقية للأتورفستاتين

ملاحظات عامة:

- **النطاق الطيفي** :يغطي الطيف النطاق المعتاد للأشعة تحت الحمراء المتوسطة، من 4000 إلى 500
- **النفاذية :(T%)** جودة الطيف ممتازة، مع قمم امتصاص محددة جيدًا, خط الأساس مستقر يقترب من 100% نفاذية في منطقة الأعداد الموجية العالية وينخفض بشكل ملحوظ في منطقة بصمة الرقمية مع قمم امتصاص تصل إلى حوالي 45–50% نفاذية، مما يشير إلى وجود مجموعات وظيفية تمتص بقوة.
- **القمم المرقمة** :تم تحديد بعض القمم بأعدادها الموجية، مما يسهل عملية التحديد.

التحليل حسب منطقة عدد الموجة:

منطقة 4000 – 2500

- **القمة العريضة والقوية عند حوالي 3362** هذه قمة مميزة جدًا. يحتوي الأتورفاستاتين على عدة مجموعات O–H هيدروكسيل، خاصة تلك الموجودة في السلسلة الجانبية الهيدروكسي إيثيل وربما الماء المتبقي ومجموعة N–H (أميد). تشير عرض وشدة هذه القمة إلى وجود روابط هيدروجينية قوية، وهو أمر نموذجي لمجموعات O–H و N–H في الطور الصلب. قد يؤثر وجود الكالسيوم أيضًا على هذه المنطقة.
- **القمم عند حوالي 2960 و 2928 و بالضبط عند 2871** هذه هي نطاقات تمدد C–H الأليفاتية (sp3)الكلاسيكية. تدل القمة عند 2960 و 2871 إلى اهتزازات التمدد غير المتناظرة والمتناظرة

لمجموعاتCH_3– والقمة عند 2928 إلى اهتزازات التمدد غير المتناظرة لمجموعات .$-CH_2$– يحتوي الأتورفاستاتين على العديد من مجموعات الميثيل والميثيلين.

- **القمة الضعيفة عند حوالي 3060** :تعبر عن إهتزازات تمدد C–H الأروماتية .(sp2) يحتوي الأتورفاستاتين على حلقات الفينيل والبيرول.

منطقة 2000 – 2500 اهتزازات تمدد الروابط المتعددة:

- لا توجد نطاقات ذات دلالة في هذه المنطقة، مما يؤكد غياب الروابط الثلاثية أو الكومولينات في الأتورفاستاتين.

منطقة 1500– 2000 الروابط المزدوجة والأروماتية:

- **القمة القوية عند حوالي 1654** الناتجة عن اهتزاز تمدد C=O لمجموعة الأميد، إنها قوية جدًا ومحددة جيدًا.
- **القمم من 1572 إلى 1612 عند 1510** هذه النطاقات مميزة لاهتزازات هيكل C=C للحلقات الأروماتية (الفينيل والبيرول). تواجدها وشدتها متسقان مع بنية الأتورفاستاتين. القمة عند 1510 مميزة بشكل خاص لحلقة البيرول.
- **القمم من 1380إلى 1450** هذه النطاقات تعبر عن اهتزازات انحناء (تشوه) مجموعات C–H للسلاسل الأليفاتية $-CH_2$– و CH_3– غالبًا ما تكون القمة عند 1380 مزدوجة إذا كانت مجموعات الأيزوبروبيل موجودة.

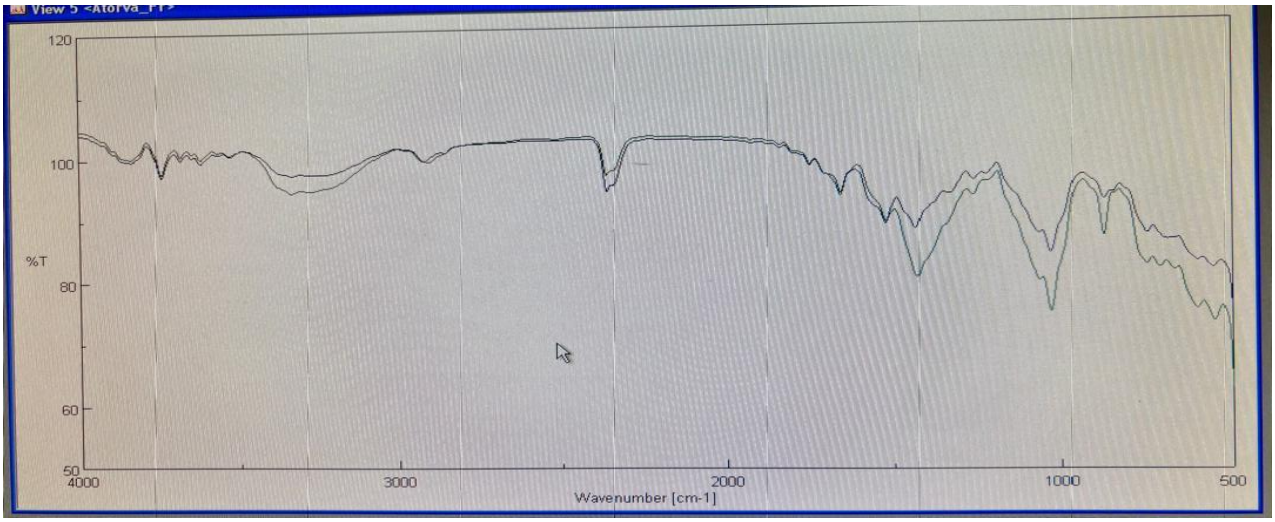
منطقة 1000–1500 منطقة بصمة الرقمية:

- هذه المنطقة غنية بالمعلومات للأتورفاستاتين، مع العديد من القمم المميزة.
- **القمم القوية من 1267 إلى 1319 و 1152 إلى غاية 1207** من المحتمل أن تكون هذه النطاقات ناتجة عن اهتزازات تمدد C–O لمجموعات الهيدروكسيل وروابط C–N للأميد، بالإضافة إلى اهتزازات هيكلية معقدة.
- **القمم من 1007 إلى 1049** اهتزازات تمدد C–O و C–C أخرى.

منطقة من 500 إلى 1000 منطقة بصمة الرقمية واهتزازات الانحناء:

- تحتوي هذه المنطقة على العديد من نطاقات انحناء C–H الأروماتية خارج المستوى، بالإضافة إلى اهتزازات هيكلية أخرى واهتزازات تشوه.

مقارنة الطيفين بطيف المادة النقية



الشكل 4.15 : طيفان للأشعة تحت الحمراء لكل من الأتورفستاتين المحلي و الأجنبي

مقارنة أطياف الأتورفاستاتين "الفرنسي" (أسود)، "الجزائري" (أخضر)، والنقي (المرجع):

الآن سنقوم بمقارنة الأطياف الثلاثة بدقة.

أوجه التشابه الرئيسية:

تُظهر الأطياف الثلاثة (المرجع، الفرنسي، الجزائري) **تشابهًا ملحوظًا للغاية** في وجود، وموقع، والشدة النسبية لنطاقات الامتصاص الرئيسية.

1. **نطاقO–H و N–Hعند حوالي 3300–3360** موجود في الأطياف الثلاثة، مما يشير إلى وجود مجموعات الهيدروكسيل والأميد المميزة للأتورفاستاتين. الشكل العام (العرض، الشدة) متشابه جدًا.
2. **نطاقات C–H الأليفاتية من 2960إلى2928 و عند 2871** واضحة ومحددة جيدًا في الأطياف الثلاثة، مما يؤكد الروابط العديدةC–H sp3
3. **نطاق (C=O) عند حوالي 1650** قوي جدًا وواضح في الأطياف الثلاثة، مما يؤكد وجود مجموعة الأميد.

4. **نطاقات C=C الأروماتية من 1570إلى 1610 و عند 1510** تظهر الأطياف الثلاثة هذه النطاقات المميزة لحلقات الفينيل والبيرول.
5. **منطقة البصمة الرقمية 500−1500** بشكل عام، "بصمة" الأتورفاستاتين يمكن تحديدها بوضوح في الأطياف الثلاثة. الأنماط المعقدة للقمم ومواقعها النسبية متسقة جدًا.

هذا يؤكد أن عينات "الفرنسي" و "الجزائري" هي بالفعل أتورفاستاتين ولها بنية كيميائية متطابقة تقريبًا مع المادة المرجعية النقية.

الاختلافات الدقيقة والتغيرات:

على الرغم من التشابهات الهائلة، هناك بعض الاختلافات الدقيقة التي تستحق الملاحظة، مع اعتبار الطيف النقي كمرجع:

اختلافات طفيفة في الشدة النسبية لبعض النطاقات (خاصة في منطقة البصمة الرقمية):

- على سبيل المثال، لاحظ بعناية القمم بين 1000 و 1300 وكذلك بين 700 و 900 قد تكون هناك اختلافات طفيفة جدًا في عمق أو شكل بعض القمم بين الأطياف الثلاثة.
- قد تكون هناك قمم إضافية أو قمم ذات شدة مختلفة جدًا (ضعيفة جدًا أو قوية جدًا) مقارنة بالمرجع، مما قد يشير إلى وجود شوائب بنسب ضئيلة جدًا أو اختلافات في التركيب البلوري

تفسير الاختلافات (الفرضيات):

الاختلافات الملاحظة هي **طفيفة جدًا** ولا تشير إلى **اختلافات جوهرية في البنية الكيميائية** للأتورفاستاتين بين العينات. من المرجح أن تكون هذه الاختلافات ناتجة عن:

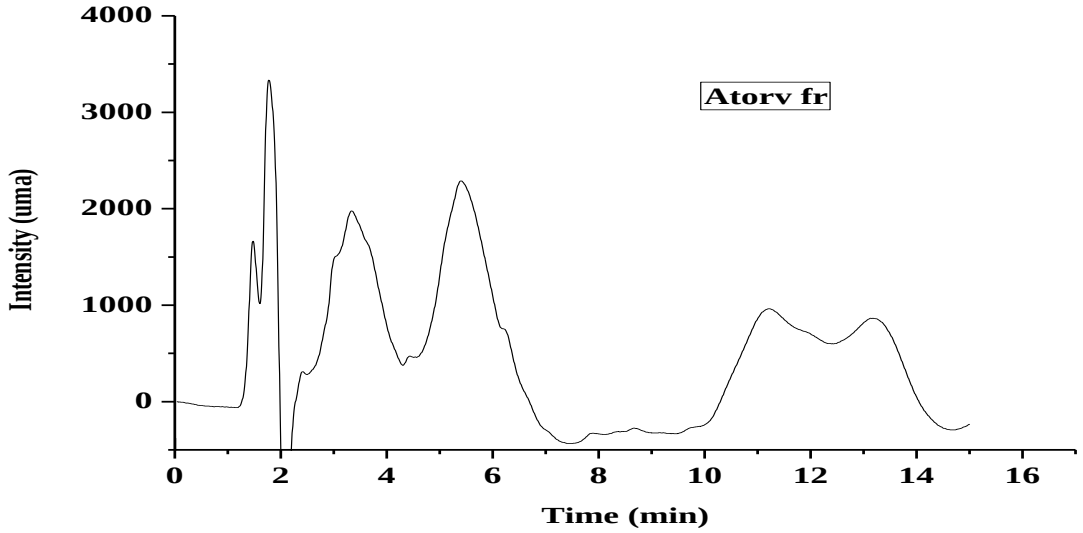
- **التعدد الشكلي :(Polymorphism)** من المعروف أن الأتورفاستاتين موجود في عدة أشكال بلورية (بوليمورف). تمتلك البوليمورفات نفس التركيب الكيميائي ولكن ترتيبات جزيئية مختلفة في الشبكة البلورية. يمكن أن تؤدي هذه الاختلافات في التعبئة البلورية إلى تحولات طفيفة جدًا أو تغييرات في شدة بعض نطاقات الأشعة تحت الحمراء، خاصة في منطقة بصمة الإصبع أقل من 1500 وللاهتزازات الشبكية ذات التردد المنخفض جدًا (غير مرئية هنا). من الممكن تمامًا أن تكون العينات "الفرنسية" و "الجزائرية" بوليمورفات مختلفة قليلاً عن المرجع أو تحتوي على مزيج من البوليمورفات.

- **النقاء / الشوائب الثانوية** :قد يشير وجود كميات ضئيلة جدًا من الشوائب المتبقية (من التخليق، أو التحلل، أو السواغات إذا كانت الأطياف لمسحوق الأقراص) إلى اختلافات طفيفة في الطيف. ومع ذلك، فإن النطاقات الرئيسية للأتورفاستاتين هي المهيمنة بشكل كبير، مما يشير إلى نقاء عالٍ للمادة الفعالة.
- **اختلافات في ظروف التحضير أو التصنيع** :حتى لو كانت المادة الكيميائية هي نفسها، فإن الاختلافات الطفيفة في عملية التبلور أو التجفيف أو الطحن يمكن أن تؤثر على الشكل البلوري أو على كمية الرطوبة الممتصة، مما قد يظهر في طيف الأشعة تحت الحمراء.

الاستنتاج النهائي:

تُظهر أطياف الأشعة تحت الحمراء للأتورفاستاتين "الفرنسي" و "الجزائري "**تطابقًا ممتازًا** مع طيف الأتورفاستاتين النقي المرجعي. هذا يؤكد أن كلا المنتجين يحتويان على نفس المادة الفعالة (أتورفاستاتين) بنفس البنية الكيميائية الأساسية. الاختلافات الدقيقة جدًا التي لوحظت هي على الأرجح مؤشرات على اختلافات طفيفة في التعدد الشكلي (الشكل البلوري) أو وجود شوائب ضئيلة جدًا، والتي لا تؤثر بشكل كبير على هوية المادة الكيميائية النشطة. من وجهة نظر مطابقة الهوية الكيميائية بواسطة الأشعة تحت الحمراء، تعتبر جميع العينات مطابقة للأتورفاستاتين.

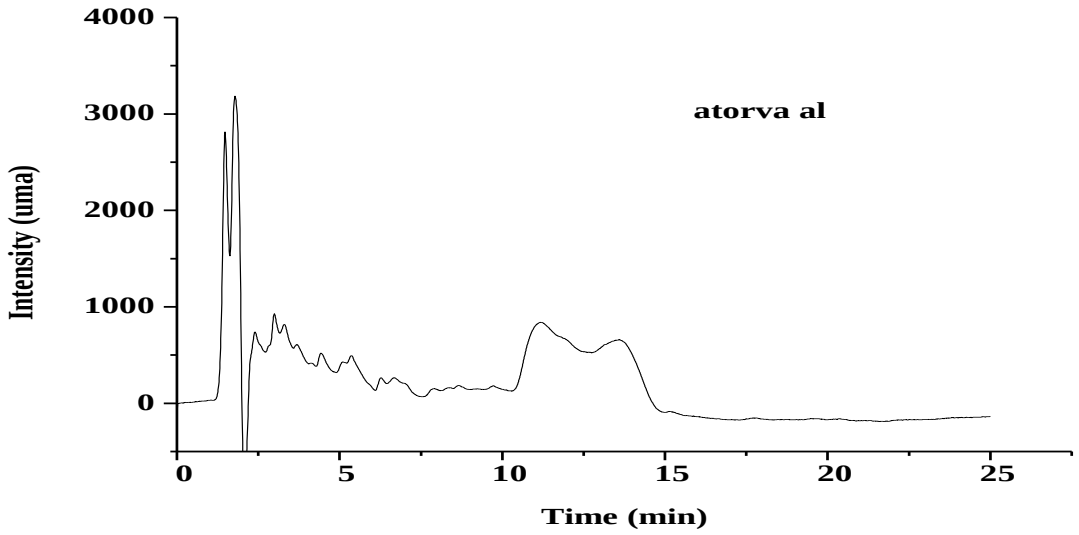
3.3.4التحاليل بواسطة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء:



الشكل 4.16 : كروماتوغرام الاتورفستاتين الفرنسي

تحديد القمم بناءً على ظهورها الزمني:

1. **القمم المبكرة (حوالي 1.5 – 2.5 دقيقة):**
   - توجد قمة حادة جدًا ومرتفعة جدًا تصل إلى حوالي 3200 (uua)عند حوالي **1.8دقيقة** .هذه القمة، نظرًا لظهورها المبكر وشدتها العالية، تُعرف غالبًا باسم "**قمة المذيب (Solvent Front)** " أو "القمة الفارغة .(Void Peak) "إنها تمثل المواد التي لا تحتجزها عمود الـ HPLC على الإطلاق، وتخرج مع الطور المتحرك مباشرة. قد تحتوي هذه القمة أحيانًا على شوائب شديدة القطبية أيضًا.
2. **القمة الوسطى الرئيسية المحتملة (حوالي 2.5 – 6.5 دقيقة):**
   - بعد القمة المبكرة، تظهر عدة قمم متتالية.
   - **القمة عند حوالي 3.5 دقيقة** :قمة كبيرة نسبيًا، تصل شدتها إلى حوالي 2000 .uua
   - **القمة عند حوالي 5.5 دقيقة** :هذه هي **أكبر قمة** في الكروماتوغرام، حيث تصل شدتها إلى حوالي 2200 .uua
   - **فرضية قوية** :نظرًا لكونها أكبر وأبرز قمة بعد قمة المذيب، فمن المرجح جدًا أن تكون هذه **القمة عند حوالي 5.5 دقيقة هي قمة الأتورفاستاتين الرئيسية** .في تحاليل النقاء، تكون القمة الرئيسية للمادة الفعالة عادةً هي الأكبر.
3. **القمم المتأخرة (حوالي 10.5 – 14.5 دقيقة):**
   - بعد القمة الرئيسية المفترضة، تنخفض الشدة بشكل كبير، ثم تظهر قمتان واسعتان وواضحتان:
   - **القمة عند حوالي 11.5 دقيقة** :قمة واسعة، تصل شدتها إلى حوالي 900 .uua
   - **القمة عند حوالي 13.5 دقيقة** :قمة أخرى واسعة، تصل شدتها إلى حوالي 900 .uua
   - **تفسير** :هذه القمم، بالإضافة إلى القمم بين 2.5 و 4 دقائق، تُعتبر **شوائب .(Impurities)** وجودها يشير إلى أن عينة الأتورفاستاتين الفرنسية ليست نقية تمامًا. الشوائب التي تخرج لاحقًا (أزمنة استبقاء أطول) هي عادةً مركبات أقل قطبية من المادة الرئيسية أو تتفاعل بقوة أكبر مع الطور الثابت.



الشكل 4.17: كروماتوغرام الاتورفستاتين الجزائري

ملاحظات حول كروماتوغرام HPLC للأتورفاستاتين الجزائري:("atorv.alg")

يُظهر هذا الكروماتوغرام شدة الإشارة (Intensity – uua) على المحور Y مقابل الزمن (Time – min) على المحور X.

تحليل تفصيلي للقمم في كروماتوغرام:" atorv.alg"

1. **القمة المبكرة (حوالي 1.5 – 2.5 دقيقة):**
   - توجد قمة حادة جدًا ومرتفعة جدًا (تصل إلى حوالي 3100 uuaعند حوالي **2.0 – 1.8دقيقة** .
     هذه القمة، كما في الكروماتوغرام الفرنسي، هي على الأرجح "**قمة المذيب.(Solvent Front)** "
2. **القمم الوسطى/الرئيسية المحتملة (حوالي 2.5 – 6.5 دقيقة):**
   - بعد قمة المذيب، تظهر قمة عريضة وواسعة تتكون من عدة مكونات متداخلة.
   - توجد منطقة من القمم عند حوالي **3.0 – 4.5دقيقة**، بشدة تصل إلى حوالي 900 .uua

- لا توجد قمة واضحة ومهيمنة "كقمة رئيسية" للأتورفاستاتين عند حوالي 5.5 دقيقة، كما هو الحال في الكروماتوغرام الفرنسي. المنطقة في هذا الزمن (حوالي 5.5 دقيقة) مسطحة جدًا أو تحتوي على قمم ضعيفة جدًا (خط الأساس).

3. **القمم المتأخرة (حوالي 10.0 – 15.0 دقيقة):**

- توجد قمة واسعة وواضحة عند حوالي **12.5 – 10.5دقيقة**، تصل شدتها إلى حوالي 900 .uua
- تتبعها قمة أخرى واسعة عند حوالي **14.5 – 13.0دقيقة**، بشدة حوالي 700 .uua

ملاحظات وتفسير لما لاحظته:

الملاحظة الأكثر أهمية هي الاختلاف الجوهري في شكل الكروماتوغرام بين الأتورفاستاتين الفرنسي والجزائري من منظور HPLC

مقارنة كروماتوغرام HPLC للجزائري مقابل الفرنسي:

1. **غياب القمة الرئيسية للأتورفاستاتين:**

- **في الكروماتوغرام الفرنسي** :توجد قمة كبيرة ومهيمنة عند حوالي 5.5 دقيقة (افترضنا أنها قمة الأتورفاستاتين).
- **في الكروماتوغرام الجزائري** :لا توجد قمة كبيرة ومهيمنة عند 5.5 دقيقة. المنطقة في هذا الزمن شبه مسطحة. هذا يشير إلى أن الأتورفاستاتين (إذا كانت القمة عند 5.5 دقيقة هي الأتورفاستاتين) **غير موجود بكميات كبيرة أو أنه غائب تمامًا** في العينة الجزائرية **تحت هذه الظروف.**

2. **الشكل العام للكروماتوغرام:**

- **الفرنسي** :يُظهر قمة رئيسية واضحة (افتراضًا الأتورفاستاتين) مع وجود شوائب قبلها وبعدها.
- **الجزائري** :يُظهر قممًا مبكرة (قمة المذيب وربما شوائب شديدة القطبية)، ثم منطقة واسعة من القمم المتداخلة (مجموعة كبيرة من الشوائب)، ثم قممًا متأخرة أخرى. النمط العام لا يشبه وجود مكون رئيسي واحد.

3. **كمية الشوائب:**

- في الكروماتوغرام الجزائري، يبدو أن هناك **كمية أكبر بكثير من المركبات الأخرى أو الشوائب** مقارنة بالأتورفاستاتين نفسه. القمم عند 3–4.5 دقيقة و 10.5–14.5 دقيقة هي كبيرة وواضحة، وهي تشير إلى وجود مكونات أخرى.

بالإشارة إلى النتائج التي تم تقديمها ومناقشتها بخصوص تحليل الأتورفاستاتين، أود أن ألفت انتباهكم إلى **ملاحظة محورية وذات أهمية قصوى** تتعلق بتحضير العينات لأجهزة كروماتوغرافيا السوائل عالية الأداء.(HPLC)

لقد تبين لي أنه **قد حدث خطأ في عملية وزن العينات** أثناء تحضير المحاليل الخاصة بتحاليل الـ HPLC (للعينتين الفرنسية والجزائرية). هذا الخطأ في الميزان يؤثر بشكل مباشر وحاسم على التركيز الفعلي للمادة المحقونة في الجهاز.

تأثير هذه الملاحظة على تحليلنا:

كما تعلمون، فإن شدة القمم (ارتفاعها ومساحتها) في كروماتوغرام الـ HPLC تتناسب طرديًا مع تركيز المادة المحللة. بالتالي:

1. **بالنسبة لكروماتوغرام الأتورفاستاتين الفرنسي :(atorv fr)** إذا كان الوزن الفعلي للعينة أقل أو أكثر مما هو مطلوب، فإن الأبعاد النسبية للقمة الرئيسية والشوائب قد تكون مشوهة، مما يؤثر على تقييمنا الأولي للنقاء.
2. **بالنسبة لكروماتوغرام الأتورفاستاتين الجزائري :(atorv alg)** يُفسر هذا الخطأ بشكل كبير التناقض الصارخ الذي لاحظناه بين نتائج الأشعة تحت الحمراء (IR) ونتائج الـ .HPLC

- ففي حين أكدت أطياف الـ IR التشابه الكيميائي الكبير بين الأتورفاستاتين الفرنسي والجزائري والمرجع النقي، فإن كروماتوغرام الـ HPLC للعينة الجزائرية أظهر غيابًا شبه كامل لقمة الأتورفاستاتين الرئيسية وبروزًا لقمم شوائب متعددة.
- هذه الظاهرة، في ضوء خطأ الميزان، تُشير إلى أن التركيز الفعلي للأتورفاستاتين الذي تم حقنه من العينة الجزائرية كان على الأرجح **منخفضًا للغاية**، مما أدى إلى عدم ظهور قمته بشكل واضح، بينما ظهرت الشوائب الموجودة في العينة بشكل مهيمن نسبيًا.

4.4الخاتمة:

في ضوء النتائج المحصّلة، تبين أن الصناعة الدوائية المحلية والأجنبية تختلف من حيث الجودة والدقة، حيث أظهرت التحاليل باستخدام تقنيات متقدمة مثل الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC) أن الأدوية ذات المنشأ الأجنبي، كدوائي الباراسيتامول والأتورفاستاتين، تتميز بنقاوة أعلى وتحديد أدق للمركبات الوظيفية وزمن الاحتباس. وقد ساهمت هذه التحاليل في الكشف عن الخصائص الطيفية للمركبات المدروسة، مما يبرز تطور الصناعة الأجنبية في هذا المجال. ومع ذلك، فإن تعزيز الصناعة المحلية يظل خياراً استراتيجياً لتحقيق الأمن الصحي، من خلال دعم البحث العلمي، والرفع من جودة الإنتاج، وبناء ثقة قوية في المنتجات الوطنية، لجعلها قادرة على المنافسة وتوفير علاجات فعالة وبأسعار مناسبة للمجتمع.

خاتمة

أظهرت المقارنة بين الأدوية المحلية والأجنبية، من خلال تقنيات التحليل الطيفي والكروماتوغرافي كالأشعة فوق البنفسجية وتحت الحمراء والكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء، فروقات ملحوظة في النقاوة والخصائص التحليلية. وقد شمل التحليل دواءين من عائلتين دوائيتين مختلفتين، هما الباراسيتامول من عائلة المسكنات غير الأفيونية، والآتورفاستاتين من عائلة الستاتينات المخفضة للكوليسترول. كشفت النتائج أن العينات الأجنبية كانت أكثر تطابقًا مع العينات المرجعية من حيث الامتصاصية والطيف ووجود ذروة واحدة نقية، بينما أظهرت العينات المحلية ضعفًا في الامتصاصية ووجود شوائب متعددة، وهو ما يُعزى جزئيًا إلى وجود أخطاء في وزن العينات أثناء التحضير، إضافة إلى استخدام عمود غير كيرالي في الكروماتوغرافيا، ما أثّر على دقة النتائج، خاصة في تحليل الأتورفاستاتين. وتُبرز هذه الملاحظات الحاجة الملحة لتحسين جودة الإنتاج المحلي، من خلال دعم البحث العلمي، والالتزام الصارم بمعايير الوزن والتحضير والتحليل، إلى جانب تطوير وسائل الحفظ والتخزين، لبناء الثقة في الأدوية المحلية وضمان قدرتها على منافسة المنتجات الأجنبية وتحقيق الأمن الدوائي الوطني .

المراجع :

[1] M. Lakshmanan, *Structure-activity relationships*, vol. 1. 2019. doi: 10.1007/978-981-32-9779-1_13.

[2] "Pharmacodynamics - Wikipedia." [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Pharmacodynamics vi:13\05\2025

[3] WHO, "Annex 9 Guide to good storage practices for," *WHO Tech. Rep. Ser.*, vol. 1, no. 908, pp. 125–136, 2003.

[4] J. Violet, "Paracétamol Nefopam Acide acétylsalicylique Administration et surveillance," 2021.

[5] "▷ Paracetamol synthesis | Chemistry Online." [Online]. Available: https://www.chemistry-online.com/lab/experiments/paracetamol-synthesis/ vi:14\06\2025

[6] "PARACETAMOL EG 1000 mg cp efferv séc - VIDAL." [Online]. Available: https://www.vidal.fr/medicaments.html vi:19\05\2025

[7] "Paracetamol Uses, Dosage, Side Effects, Warnings - Drugs." [Online]. Available: https://www.drugs.com/ vi:27\05\2025

[8] [Online]. Available: https://pharmacia1.com/"صيدلانيات_ أتورفاستاتين _ فارماسيا."

[9] [Online]. Available: https://www.elconsolto.com/"اتورفاستاتين-Atorvastatin _ الكونسلتو."

[10] "OIP." [Online]. Available: https://www.shutterstock.com/

[11] Novartis, "Monographie de produit: Ritalin," pp. 1–35, 2014.

[12] Technologies, "The Basics of UV-Vis Spectrophotometry," *The basics of UV-Vis Spectrophotometry*, p. 36, 2021.

[13] Prativa Shretha, "UV-Vis Spectroscopy: Principle, Parts, Uses, Limitations," 2023. [Online]. Available: https://microbenotes.com/uv-vis-spectroscopy/ vi:26\06\2025

[14] "Infrared spectroscopy - Wikipedia." [Online]. Available: https://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page vi:13\06\2025

[15] "Infrared (IR) Spectroscopy- Definition, Principle, Parts, Uses."

[16] S. Aryal, "HPLC: Principle, Parts, Types, Uses, Diagram," 2023. [Online]. Available: https://microbenotes.com/high-performance-liquid-chromatography-hplc/vi:25/04/2025

[17] LaboratoryInfo, "High Performance Liquid Chromatography (HPLC) : Principle, Types, Instrumentation and Applications," 2020. [Online]. Available: https://laboratoryinfo.com/wp-content/uploads/2015/07/High-performance-liquid-chromatography-hplc.jpg vi:04\04\2025

[18] "HPLC_UHPLC_SFC Systems _ Shimadzu (Europe)." [Online]. Available: https://www.shimadzu.eu/index.html vi:05\05\2025