مهما أوتيت علما و فهما و حفظا و
فقها و درايةو رواية ، إن لم تكن
مصحوبة بحسن الخلق فلن يتعدى
علمك عتبة بابك

المستحضرات الحقنية

المحاضرة التاسعة

صيدلانيات 2

☒ المستحضرات الحقنية :

هي مستحضرات عقيمة وخالية من البيروجينات معدة للإعطاء حقناً.

ماذا نعني بالعقامة ؟؟

العقامة هي الطرق التي اتبعت للقضاء على كل العضويات الدقيقة ***micro organism*** وحتى الأبواغ لأنها من الممكن أن تتطور وتتحول إلى جراثيم خلال فترة التخزين.

أسباب الإعطاء الحقني للأدوية :

1. تأثير سريع للأدوية
2. حالات الطوارئ (الإسعافات) Emergency
3. المريض لا يستطيع تناول الدواء عن طريق الفم (مشكلة في الفكين / غيبوبة)
4. الدواء نفسه غير فعال عن طريق الفم [الأنسولين لا يعطى عن طريق الفم أبداً لأن هرمون أي من البروتينات تتخرب بتأثير العصارات الهاضمة في المعدة]

☺يمكن أن تصنف المستحضرات الحقنية في ثلاث فئات :

1.**محاليل** solution : **وهي أغلب المستحضرات الحقنية**

2.**معلقات** suspension : **بشرط أن تكون من أبعاد معينة**

وننوه أننا نستبعد حقن المعلقات وريدياً لأنها تسبب الصمة الرئوية المميتة

3.**مستحلبات** emulsions : **بشرط أن لا تزيد عن 1 ميكرومتر ويكون من نمط (ز/م)**

نستبعد المستحلبات ذات النمط (م/ز) للحق الوريدي خوفاً من حدوث الصمات الرئوية أيضاً

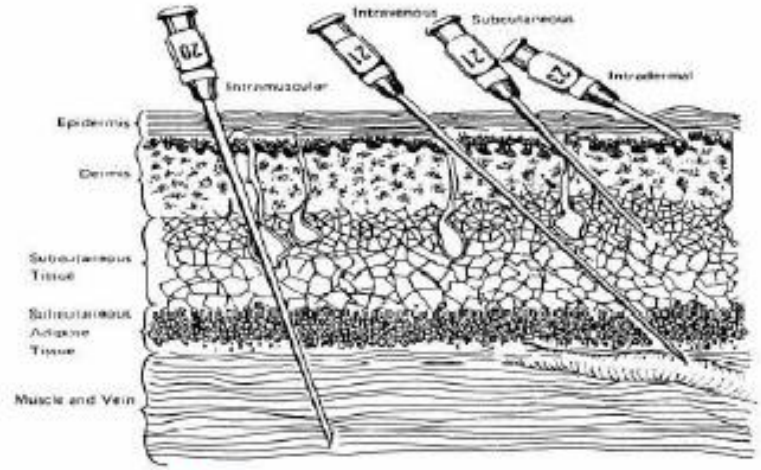
☺ويمكن أن تصنف أيضاً إلى :

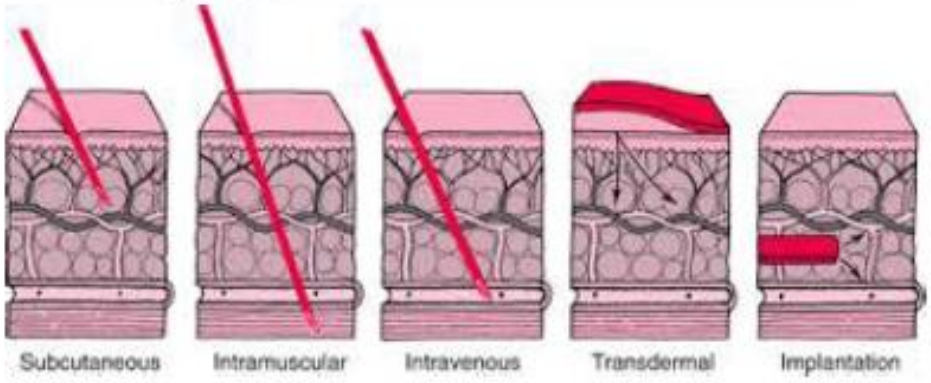
1.مستحضرات حقنية صغيرة الحجم small volume parenteral

2.مستحضرات حقنية كبيرة الحجم large-volume parenteral

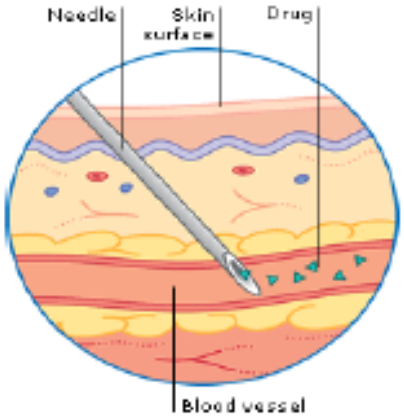
The most common routs are أنواع الطرق الحقنية

- ❖ الوريدي (IV) intravenous
- ❖ العضلي (IM) Intra muscular
- ❖ داخل الأدمة (ID) Intradermal
- ❖ تحت الجلد (SC) subcutaneous of hypodermic





أولاً: الطريق الوريدي Intravenous Route



☒ يتميز الطريق الوريدي بالتأثير السريع وخصوصا في الحالات الطارئة emergency فيعتبر الأسرع تأثيراً من بين جميع طرق الإعطاء الدوائي وذلك للأسباب التالية :

1. أن الدواء يصل فيها مباشرة للدم (لايمر بمرحلة الإمتصاص) فالتوافر الحيوي Bioavailability يكون 100٪ بعد الحقن مباشرة.
2. لا يمر الدواء المحقون وريدياً بـ (الدوران البابي الأول) والتي تنتج عنه مستقلبات غير فعالة مما كان سيقلل من تأثير وفعالية الدواء.

☒ يتميز الطريق الوريدي بأنه يؤمن أريحية في التعامل مع حجوم المواد الدوائية المطلوب حقنها حيث يمكن حقن :

- حجوم صغيرة حتى 10 ml (والتي غالباً ماتكون مواد دوائية)
- حجوم كبيرة حتى 500 ml

المحاليل كبيرة الحجم Large volume :

هي محاليل هدفها الأساسي التغذية nutrition أو تعويض الشوارد (الكهرليتات) electrolytes ، قد يضاف لها مواد دوائية وقد تعطى بدون مواد دوائية.

محاليل التغذية Nutrition :

هي مستحلبات غالباً تتضمن سكريات وبروتينات ودسم

وتسمى أحيانا "Three in one" (ثلاثة بواحد

- تعطى قبل العمليات الجراحية الكبيرة وفي فترات الغيبوبة

محاليل كهرليتية electrolytes solution :

هي محاليل ملحية غالباً (محلول مائي (NaCl)) وقد تحوي شوارد أخرى مثل شوارد البوتاسيوم والكاسيوم ، وتعطى فى حالات نقص الشوارد (إسهالات – إقياءات – نزف).

آلية إعطاء الحقن كبيرة الحجم ضمن الوريد:

المحاليل الكبيرة تسرب Infusion تسريباً مضبوطاً (أي من خلال السيرومات التي لها صمامات وعيارات) ، حيث يجب ضبطها من قبل الطبيب المختص تبعاً لحالة المريض ونوع السيروم المسرَّب

معدل التسريب Infusion Rate (mg/h) : هو عدد الميلي غرامات من المحلول الحقني التي يتم تسربها خلال ساعة.

تنويه : لا يجوز إطلاقاً تسريع التسريب كثيراً ؛ لأن أي زيادة سريعة في تركيز الدواء ضمن العضو الهدف قد يؤدي إلى حدوث صدمة *dose damping*

حديثاً تم تزويد كيس السيروم قبل ما يتم تعليقه بفلتر من أجل أي شيء قد ترسب من المادة الدوائية أثناء التخزين تمنع انسيابه وبالتالي لا نسمح لأي مادة صلبة أن تدخل لدم المريض والتي قد تسد الأوعية وتؤدي إلى عواقب وخيمة.

✸ الصيغ المحقونة وريدياً:

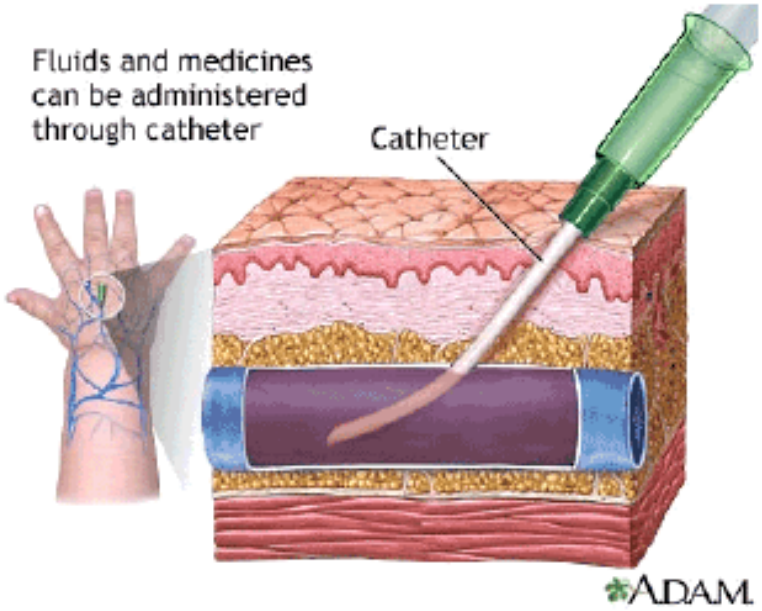
✓ **محاليل :** بشرط ألا تكون قابلة للترسب داخل الدم مسببة خثرات.

✓ **مستحلبات :** تكون المستحلبات من نمط (ز/م) فقط وأبعاد قطيراتها لاتزيد عن 1ميكرومتر.

وكما ذكرنا في بحث المستحلبات إن كان المريض بحاجة إلى تغذية لمواد دسمة فنحن بحاجة إلى تقديم الحقن الوريدي بشكل مستحلب يؤمن الغذاء المطلوب.

غير مسموح بحقن المعلقات وريدياً أبداً

✸منطقة الحقن الوريدي :



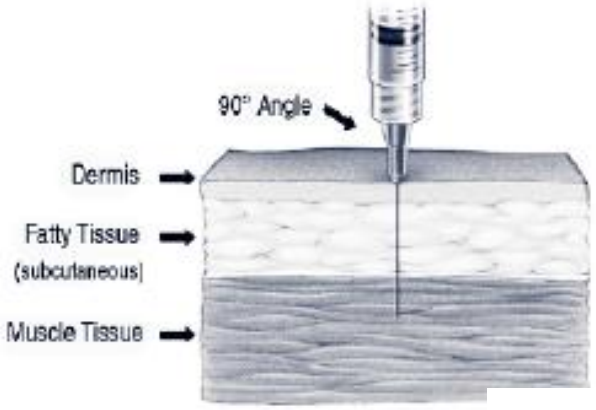
منطقة المرفق هي الأفضل حيث تكون الأوردة كبيرة وقريبة (تحت الجلد منغمسة بين العضلات)

✸الأخطار المترافقة مع الحقن الوريدي :

من الممكن خلال إعطاء الحقن الوريدية أن تتشكل خثرات Thrombus ☹ ، **وأسبابها :**

1. احتكاك القثطار(الرأس أو الأداة التي يتسرب عبرها المحلول للوريد) بجدران الوريد مما ينتج أنسجة وخلايا تسبب خثرة دموية.
2. التخريش الذي قد يسببه المحلول أثناء وروده ضمن الوريد مما ينتج أيضاً أنسجة وخلايا تسبب خثرة دموية.

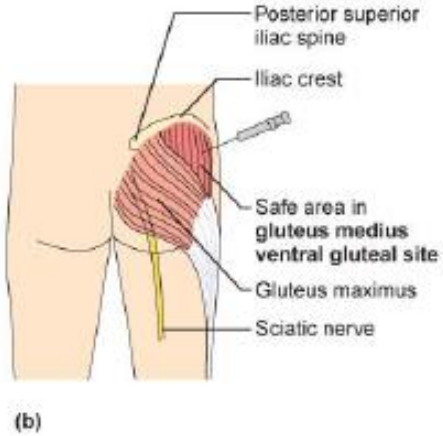
ثانياً : الحقن العضلي Intramuscular Route :



- ✓ الحقن العضلي يؤمن تأثير دوائي بسرعة أقل من الوريدي ولكنه يدوم لفترة أطول .
- ✓ عضلياً يمكن حقن المحاليل المائية والزيتية والمعلقات .

❁ المناطق التي يتم فيها الحقن عضلياً :

- ☒ أعلى الذراع
- ☒ الأرداف
- ☒ الفخذ



مع فائق الحذر والإنتباه بالإبتعاد عن الأعصاب والأوعية الدموية

❁ مشاكل الحق العضلي :

إصابات الحقن العضلي عادة ما تتعلق بالنقطة أو المنقطة المطبق عليها الحقن وتشمل:

1. **الشلل Paralysis :** وهو الأخطر ، فعند وصول الإبرة إلى العصب تؤدي إلى الشلل مباشرة ، فنقطة الحقن يجب أن تكون بعيدة عن الأعصاب ، والخطورة الأكبر تكمن عند الأطفال فطبقات جلدهم رقيقة وبسهولة يمكن أن نصل لأعصابهم.
2. **خراجات Abscess**
3. **كيسات Cysts**
4. **صمات (إنسدادات) Embolism :** تحدث إذا تم الحقن بشكل مائل (غير عامودي) مما يؤدي إلى تخرش الأنسجة وبالتالي تكون الخثرة ومن ثم تصل لوريد صغير ويحدث إنسدادات واحتشاءات.

5. **ندبات Scar :** تظهر في المنطقة التي تحقن باستمرار تبدأ بالانتفاخ وتصبح مؤلمة.
6. **نزوف وريدية خطيرة:** سببها وصول رأس الإبرة لوريد ما أثناء عملية الحقن بسبب خطأ في تقدير الموقع لذلك هناك مايعرف بخطوة الأمان [قليلاً ما تطبق لكنها هامة] حيث أننا :
   1. ندخل رأس الإبرة.
   2. نقوم بسحب قليل قليلا للتأكد من أننا اخترنا المكان الصحيح.
   3. إذا لاحظنا قطرات دم سحبت إلى السرنغ يكون دليل المكان الخاطئ وأننا اقتربنا من الوريد.
   3. نخرج رأس الإبرة ونعيد الإدخال بمكان أفضل.

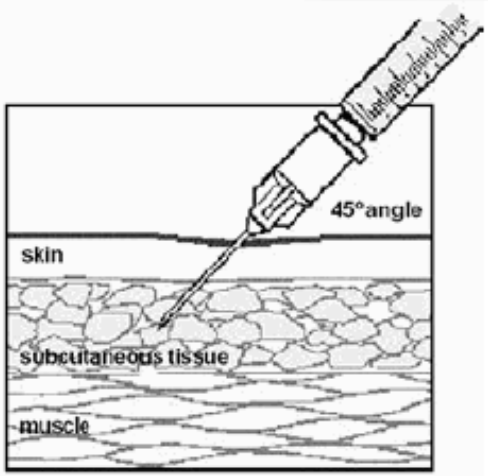
❁ من الذي يحدد نوع المستحضر الحقني ؟

❶ مواصفات المادة الدوائية هي التي تحكم [إذا كانت منحلة بالماء يكون محلول او كانت لا تذوب بالماء أو الزيت نحضر معلق لكن ننتبه لايعطى وريدياً]

❷أو حسب الأهداف العلاجية أي أننا نريد أن نتحكم بمدة التأثير وتوافرها فنتحكم من حيث أبعاد المادة ولزوجة المعلق فالمعلق دوماً يعطي تأثير مديد .

ثالثاً: الطريق تحت الجلد subcutaneous of hypodermic :

تستخدم بكميات قليلة من الدواء حيث أن الحجوم يجب ألا تتجاوز 1,3 مل ، وتعد حقنة الأنسولين هي أشيع حقنة تحت جلدية.



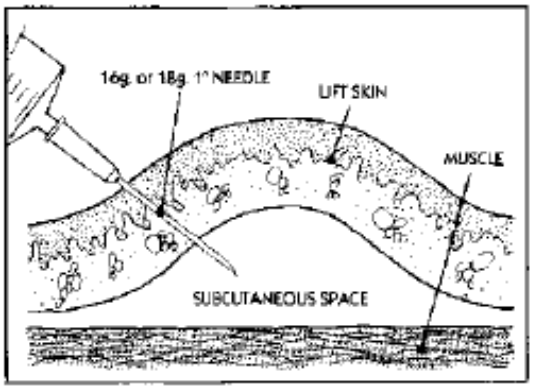


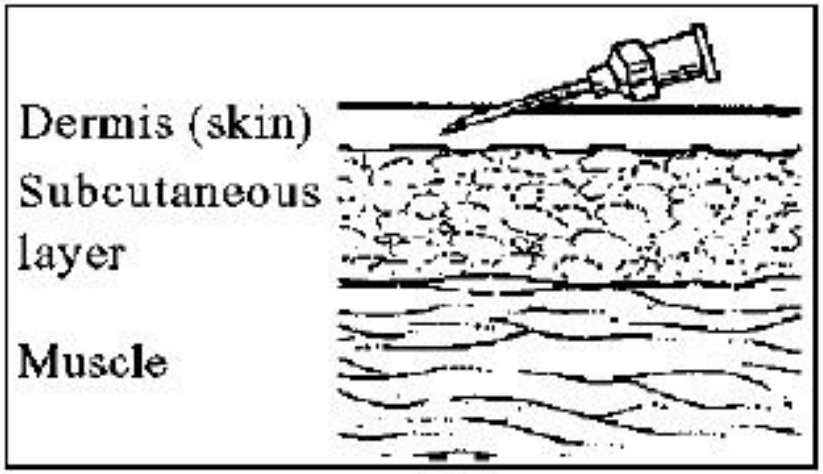
Figure 2. Subcutaneous Injection.

Sites on the Body Where a Subcutaneous Injection Can Be Given

❁ المناطق التي يتم فيها الحقن تحت الجلد :

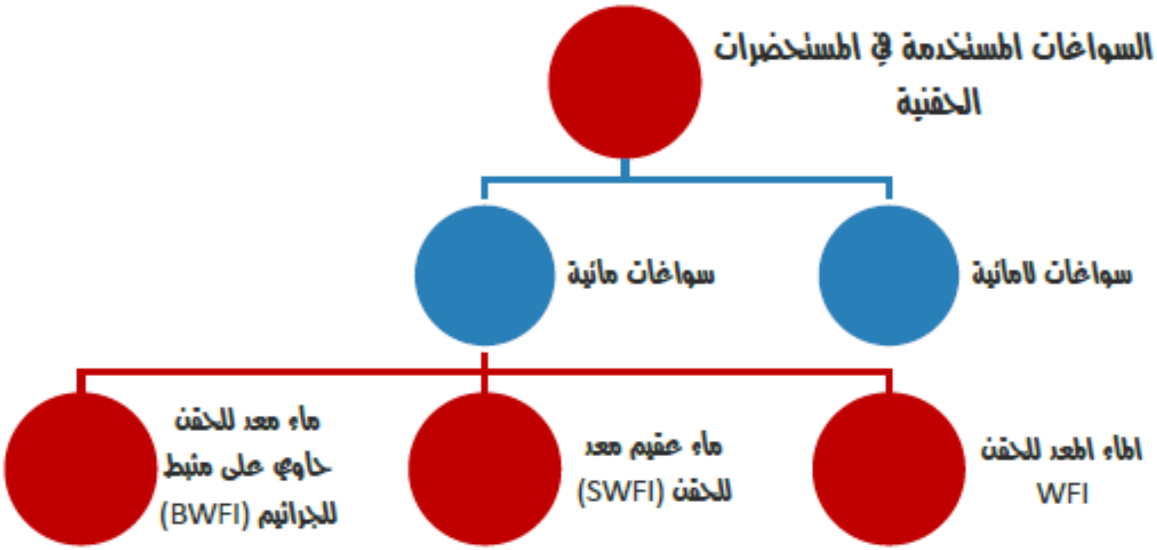
- الذراع.
- الفخذ.
- أسفل البطن.

رابعاً : الطريق تحت الأدمة Intradermal Rout :



تعد هذه الطبقة من الجلد (طبقة الأدمة) طبقة غنية بالأوعية الدموية ، تستخدم لتحديد التشخيص و من أجل اللقاحات ومعالجة الحساسية ، وتعطى بكمية 0.1 ml

السواغات التي نستخدمها في تحضير المستحضرات الحقنية :



وهي قد تكون مائية وهي المفضلى preferable أو أنها تكون لا مائية نضطر لها تبعاً لإنحلالية المادة وثباتها.

أولاً :السواغات المائية Aqueous vehicle

وهي على ثلاثة أنواع :

1.الماء المعد للحقن (WFI)

2.ماء عقيم معد للحقن sterile water for injections (SWFI)

3.ماء معد للحقن حاوي على مثبط للجراثيم Bacteriostatic water for injection(BWFI)

- والصفات المشتركة لهذه الأنواع الثلاثة هي:

1- طريقة الحصول عليها إما بالتقطير distillation أو عن طريق تناضح عكوس reverse osmosis

2- خلوهم من البيروجينات pyrogens مولدات الحرارة (أشلاء وذيفانات وبقايا وإفرازات الجراثيم وغيرها من الأحياء).

WFI : الصفات تبعاً لل usp هو :

1. ماء نقي تم الحصول عليه بالتقطير أو التناضح العكوس.
2. يحوي من الجسيمات الصلبة (شوائب وغيرها من الرواسب) ما لا يزيد عن 0.001٪ = 0.001 g/100ml = 1mg/100ml.

3. الماء المستخدم منه للحقن من الواجب تعقيمه بعد التحضير الكامل.
4. يجب تخزينه في أوعية محكمة الإغلاق ، حيث تكون هذه الأوعية خالية من البيروجينات ومصنوعة من الزجاج ضمن درجات حرارة أقل أو أكثر من تلك التي تسمح للجراثيم بالنمو (لا يسمح بدرجات منخفضة جداً ولا يسمح بدرجات مرتفعة جداً).
5. من الواجب استخدامه خلال 24 ساعة من بعد الحصول عليه.

SWFI : الصفات تبعاً لل usp هو :

1. ماء عقيم يحضر بأوعية ذات جرعة وحيدة بحجم لا يتجاوز 1 liter
2. وهو خال من البيروجينات لكنه قد يحوي كميات من الجسيمات الصلبة تقريبا أكثر من WFIبسبب الأوعية الزجاجية الخازنة له والتي قد يتسرب إليه شيء من مكوناتها نتيجة التخزين الطويل.

3. لا يحقن وريدياً فهو غير معادل للتوتر الحيوي فيحدث انتباج للكريات الحمراء وبالتالي انفجارها وانحلال الدم (هالمة)

والسبب في ذلك يكون أن هذا الماء (وكل المياه المعدة للحقن الثلاثة) محضرة إما بتناضح عكوس أو بالتقطير فهي خالية من الكهرليتات تماماً لذلك غير معادلة للتوتر Lacks tonicity في الدم 0.9٪ مما يؤدي لدخول هذه المياه للكرية الحمراء وانفجارها.

4. يستخدم من أجل عمليات حل الأدوية التي يقوم بها الطبيب reconstitution (استشراب) أي عملية الحل أو تعليق المادة الدوائية الحقنية التي حضِّرت بشكل مساحيق جافة.

مشكلته أنه يمكن لشوارد الألمنيوم أن تتسرب من الوعاء فتتسبب بالتسمم عند الاستخدام الطويل خصوصا للمواليد الصغار أو لمن يعاني من مشكلة كلوية

Bacteriostatic Water For Injection

BWFI : الصفات تبعاً لل usp هو :

1. هو محضر للاستخدام المتعدد.
2. نضع المادة الحافظة مع الماء وقد نستعين بأكثر من مادة حافظة لتوسيع الطيف المثبط لنمو للميكروبات.
3. يخزن بحجوم 30 مل في فيالات متعددة الاستخدام (It is packaged in 30 ml vials)
4. أكبر حجم يمكن حقنه منه هو 5ml (maximum amount used is 5 ml)

لأننا لا ننسى السمية التي قد تسببها المواد الحافظة في حال زاد تركيزها في أخلاط الجسم.

لا يعطى لحديثي الولادة لأنه وبسبب وجود كحول البنزيل يتسبب للطفل بمتلازمة التي تسبب تلفا لعدد من الأعضاء الهامة كالكبد، الكلى، هبوط الضغط، اضطراب في جهاز الدوران والموت

ثانياً: السواغات اللامائية Non aqueous vehicle :

- Aqueous vehicle is preferable but sometimes it is not possible to use water because the active substance does not dissolve in water or may exposed to hydrolysis .
- The selective vehicle souled be nonirritating ,nontoxic ,not causing allergy, no therapeutic effect ,compatible with the active substance.
- According to physical and chemical consideration the solvent should be stable in different ph , its viscosity should be suitable for injection.
- Its boiling point should be high enough to allow heat sterilization.
- It should have low steam pressure to prevent problems during heating.
- Pure , and its purity should be stable and easy to pure it .

- The most famous non-aqueous solvent are fixed vegetables oils
- Glycerin ,Glycols such as ethyl oleat ,isopropyl myristate ,dimethyl acetate {co solvent}.
- It should have no mineral oil or paraffin because tissues doesn't adsorb these substance.
- The fluidity of these oils depends on the ratio of unsaturated fatty acids and saturated acids.
- These oils should verify the conditions mentioned in pharmacopeias about iodine number and saponification number.

- Some patient may suffer from allergic reaction to some oils so the kind of oil should be labeled .
- The most common used oils are corn oil ,cottonseed oil ,peanut oil ,sesame oil , but the last one its used is limited .
- Oil injection is administered IM not IV because oily drops may block blood vessels in lung .

Additive substances

- Preservatives , antioxidants , solubilizes ,and other substances , but no coloring agent .
- The concentration of the preservative should be very accurate because it may cause toxic effect in large concentration: Mercury substance and cationic substance 0.01%,chlorobutanol,cryzol,phenol 0.5% , sulfur dioxide as anti-oxidant ,sulfite or bisulfate ,or metabisulfate sodium 0.2%

  N_2 is used to prevent O_2 in the air from oxidizing the active substance.

الأدرينالين معرض للأكسدة بشكل كبير فيحضر بوجود ميتا بيسلفيت الصوديوم وأيضاً وجود غاز N_2 ليحميها من تفاعلات الأكسدة التي تتم مع الهواء .

Sterilization التعقيم

Sterilization mean complete destruction for all living organism and their spores and removing completely from the product ، The method used depends on the product nature and its ingredients.

التعقيم هو تدمير كامل لكل الكائنات العضوية الحية وأنواعها وإزالتها كاملاً من المنتج .
اختيار طريقة التعقيم تعتمد على طبيعة المنتج وعلى مكوناته كذلك .

♥ طرق التعقيم :

1. التعقيم بالحرارة الرطبة (الأوتوكليف) steam sterilization.
2. التعقيم بالحرارة الجافة dry heat sterilization.
3. التعقيم بالترشيح sterilization by filtration.
4. التعقيم بالغاز gas sterilization .
5. التعقيم بالأشعة المتأينة sterilization by ionizing radiation .

1. التعقيم بالحرارة الرطبة Steam sterilization :

تعتمد هذه الطريقة على جهاز الأوتوكلاف الذي يقوم مبدؤه أن بخار الماء يدخل إلى داخل الخلية الجرثومية فيؤدي إلى تخثر للبروتينات بالتالي يقضي على هذه الخلية (يجعلها غير قادرة على النمو والتكاثر).

- تطبق هذه الطريقة على المستحضرات الصيدلانية والمواد التي تتحمل الحرارة والنفوذة تجاه الرطوبة ولا تتأثر سلباً بكليهما .
- تطبق هذه الطريقة على المحاليل المائية ولا تفيد في المحاليل الزيتية ، وتستخدم لتعقيم الأمبولات والمحاليل كبيرة الحجم والأدوات الزجاجية والملابس الجراحية والأدوات .

2.التعقيم بالحرارة الجافة Dry heat sterilization :

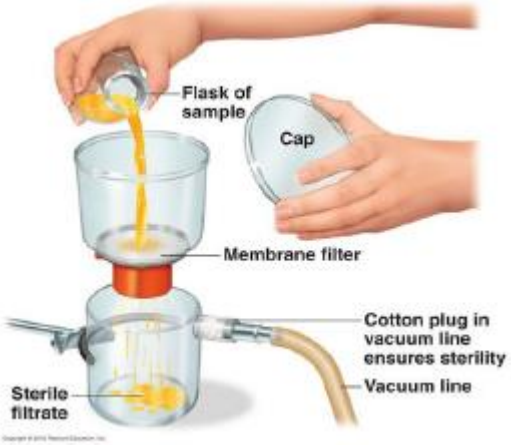
- ☒ تعتبر أقل فاعلية في قتل الجراثيم من الحرارة الرطبة.
- ☒ تعتمد هذه الطريقة على الحرارة العالية فقط وتتم في أفران تعقيم يكون مصدر الحرارة فيها من غاز أو كهرباء.
- ☒ يجب أن يطبق التعقيم بهذه الطريقة على المواد بشكل فردي (كلاً على حدى) مع مراعاة حجم ونوع المنتج والحاويات المستخدمة وخصائص التوزع الحراري لها.
- ☒ تطبق الحرارة الجافة على المواد التي تتحمل درجات حرارة عالية (والتي تتأثر بالرطوبة).
- ☒ عند تعقيم الوحدات يجب أن تكون الوحدات صغيرة (ناعمة) قدر الأمكان.
- ☒ تعد الحرارة الجافة هي الطريقة المفضلة عندما يطلب استخدام جهاز تعقيم جاف أو حاويات جافة.

أحياناً يتم الاعتماد على الحرارة الجافة كمطلب أساسي عندما نريد التخلص من الرطوبة

- ☒ عادة ما يتم إجراء التعقيم الحراري الجاف في درجة حرارة C̊ (160-170) لفترة لا تقل عن ساعتين
- ☒ نلاحظ أنه كلما ارتفعت درجة الحرارة كلما انخفضت الفترة الزمنية للتعقيم حيث أن رفع درجة الحرارة تسمح بتعريض المواد للحرارة لوقت أقصر على العكس من ذلك فإن خفض درجة الحرارة تتطلب التعرض فترات أطول.

الزيوت الثابتة ،الزيوت المعدنية ، الغليسيرين ، زيت البارافين ،ومسحوق أكسيد الزنك كلها نعتمد في تعقيمها على الحرارة الجافة كما يمكننا تعقيم الأدوات الزجاجية والجراحية

3. التعقيم بالترشيح Sterilization by filtration:



- و هو الإزالة الفيزيائية للكائنات الحية الدقيقة التي تدمص على المدى المتوسط على المرشح أو عن طريق آلية النخل.

- تستخدم هذه الطريقة من أجل المواد الحساسة للحرارة باستخدام مراشح ميليبورية .
- يتم إستخدام المرشحات المتاحة تجارياً التي لها مجموعة متنوعة من مواصفات الحجوم.
- المراشح المستخدمة هي فلاتر مصنوعة من استرات السيللوز ،تملك مسامات صغيرة جداً ومتعددة تتراوح الأبعاد من 14-0,025ميكرومتر ،حيث أن الفيروسات تحتاج لأبعاد 0.02) ميكرو متر ليتم التخلص منها في حين الشوائب من الأجسام الصلبة تحتاج إلى أبعاد 1 ميكرومتر.

مساوئ طريقة الترشيح The Disadvantages of filtration method:

- سرعة انثقاب الفلتر .
- ادمصاص المادة الفعالة على الغشاء (فهذه مشكلة أساسية لأننا عندها قد نحصل على عينة خالية من المادة الدوائية ☹).
- إذا كانت الأبعاد صغيرة جداً يكون مرور المحلول عبرها صعب فنحتاج إلى تطبيق ضغط .

4. التعقيم بالغاز Gas sterilization :

مبدأ التعقيم بالغاز : هو جعل الغاز يتدخل في عمليات الاستقلاب داخل الخلية الجرثومية بالتالي يؤدي إلى موت هذه الخلايا.

- أكسيد الإثيلين وأكسيد البروبيلين من الغازات المستخدمة في التعقيم.
- يمكن لفعالية هذه الغازات أن تزداد (أي تقل فترة التعقيم ل 2-4 ساعات) عند رفع درجة الحرارة إلى 50-60 c^o وزيادة نسبة رطوبة في النظام إلى 60٪ ، فيما لو كان الغاز وحده تكون فترة التعقيم الواجب تطبيقها من 4-16 ساعة .

إذاً : في حال كانت المادة التي يجري تعقيمها لا تتحمل الرطوبة أو الحرارة العالية عندها يجب زيادة زمن التعريض.

- استخدمت هذه الطريقة لتعقيم الأدوات في الغالب وهي فعالة جداً كما استخدمت أيضاً من أجل تحضير المواد الحساسة للحرارة كالمضادات الحيوية وبعض الأنزيمات التي لا تتحمل الحرارة.

5. التعقيم بالأشعة المتأينة Sterilization by lionizing radiation :

By gamma rays and cathode rays.

Application is limited: highly specialized equipment is required.

تستخدم أشعة غاما أو الأشعة المهبطية لكن هذه الطريقة تحتاج إلى مواد وآلات ضخمة متخصصة للغاية كما أنها تؤثر على البنية الكيميائية للدواء والعبوة مما حد من استخدامها.

ماذا نعني بالبيروجينات ؟

- هي مواد عضوية ذو بنية كيميائية من (لبيبدلبيوسكرايد)
- وهي مولدة للحرارة "وهنا تكمن خطورتها"
- تنتج عن الجراثيم (ذيفاناتها ،بقاياها،أشلاءها) فهي مسؤولة عن تفاعلات حرارية عند وصولها للدم تنتهي بالموت .
- مع ذلك هي أقل خطورة على العين لأنه عندها لن تكون بتماس مباشر مع الدم وهذا ما يفسر كون القطوات العينية عقيمة حتى وإن وجدت البيروجينات فيها.

فالعقامة أساسية في هذه المستحضرات لأنها تكون بتماس مباشر مع سوائل الجسم الداخلية والنسج حيث يمكن للالتهابات أن تظهر بسهولة.

فحص البيروجينات Pyrogenes Test :

- نأتي بثلاث أرانب توضع في بيئة نظيفة وتغذى بغذاء معين بسيط ومراقب لفترة من الزمن وقبل إجراء هذا الفحص توزن الأرانب الثلاثة لأنه سيتم حقنهم حسب وزنهم

(كل 1كغ من الأرنب سيتم حقنه ب 10 مل)

- فيسجل وزنهم و ودرجة حرارتهم
نقوم بإزالة الفرو من على أذن الأرنب
ونبحث عن الوريد الواضح الذي
سنقوم بحقنه (مكان الحقن).
- المحلول المحقون يجب أن تكون
درجة حرارته هي 37^0 لأننا نتحرى
وجود البيروجينات التي سترفع درجة حرارة الجسم (إلغاء التأثيرات الجانبية) ، أيضاً نتنبه أن أي مادة سنستخدمها للحقن يجب أن تكون معقمة في درجات حرارة لا تقل عن 250^oc للتخلص من وجود لأي بيروجينات (حيث أننا نريد فحص وجود البروجينات في المحلول فقط).
- نراقب درجات الحرارة كل نصف ساعة بعد ساعة من إعطائه ولمدة ثلاث ساعات وتسجل درجات الحرارة .

- إذا لم نجد أي أرنب سجل ارتفاع 0.5 أو أكثر في درجة حرارتة ← يعتبر المحلول الحقني خال من البيروجينات ☺.
- أما إذا وجد أحدهم سجل الارتفاع ب 0.5 درجة أو أكثر نتابع ولا نحكم 😐.

- نضيف 5 أرانب أخرى على التجربة ونضعهم بنفس الشروط والظروف ويتم حقنهم بالمحلول ذو درجة 37^0 وننتظر أيضا ثلاث ساعات من بعد الساعة الأولى فإذا وجدنا أن ثلاث أرانب سجلوا ارتفاع بمقدار 0.5 أو أكثر وكان مجموع الإرتفاع الكلي (للثمان أرانب)لا يتجاوز ال 3.3^0 نقول أن المحلول خال من البيروجينات ونطبق عليه المواصفات الدستورية ☺.

<u>لكن هذه الطريقة طويلة ومكلفة لذلك تم التوصل إلى طريقة أفضل وأسهل:</u>

Limulus amebocytelysate (LAL)

هذا الفحص اعتمد على سرطعان (ذيل الحصان) الذي يحتوي دمه على أنزيمات وبروتينات تتخثر بوجود مستويات ضئيلة جداً من البيروجينات فنقوم بحقنه ونراقب إذا وجدنا تخثر ← نتأكد من وجود بيروجينات ، فهذا هو الفحص السريع والمتداول فيعتبر من أكثر الإختبارات حساسية.

تحضير محاليل معادلة للتوتر preparation of Isotonic solution

SWFI (الماء المعد للحقن والعقيم)

لا يحقن وريدياً لأنه غير معادل للتوتر الحيوي 😐 وهذا يتعلق بشكل كبير بالضغط الحلولي (عدد الشوارد والجزيئات) فعند وجود إختلاف في الضغط الحلولي يؤدي ذلك إلى نفوذ الماء للجهة الأخرى، ولهذا يجب الانتباه والحذر عند الحقن الوريدي حيث يكون هناك كميات كبيرة من السائل والتي تكون بتماس مباشر مع الدم فإن لم يكن معادل للتوتر فذلك سيؤدي إلى انكماش الخلية أو انتباجها.

إن المشكلة التي تم حلها صناعياً هي الانكماش الناتجة من مادة ذات ضغط حلولي مرتفع حيث يلاحظ العديد من الأدوية تسرب وريدياً رغم الضغط الحلولي المرتفع مثل (هايبرأمين وصوديوم بيكربونات) لأن التسريب يتم ببطء.

أما المحاليل ذات الضغط الحلولي المنخفض فهناك طريقتان نستخدمهما من أجل جعل المحاليل الحقنية هذه معادلة للتوتر☺ وهما: انخفاض درجة التجمد / ايجاد المكافئ من (L) Nacl

مضدات الأكسدة Anti-oxidants

- العديد من الأدوية معرضة للتخرب بالأكسدة وهذه العملية تتضمن إضافة ذرة سالبة الشحنة أو جذر أو إزالة ذرة موجبة الشحنة أو جذر أو إلكترون.
- تحدث عملية الأكسدة نتيجة عمل جزيء الأكسجين، تعتبر هذه العملية بطيئة خاصة في المحاليل المائية التي تحوي تركيز منخفض من الأكسجين الذائب بها.
- من مضادات الأكسدة التي نستخدمها في المحاليل الزيتية لحماية الروابط السمة من التأكسد هي : BHA (بوتيل هيدروكسي أنيزول)

BHT (بوتيل هيدروكسي التلوين)

- يتم إضافة العوامل المضادة للتأكسد في الصيغة الوريدية لإبطاء أو منع التخرب التأكسدي للمادة الدوائية.
- تعمل هذه العوامل إما على منع تشكل الجذور الحرة (مثل butylated hydroxyanisole ، butylated hedroxytoluene) أو تعمل كعامل إرجاع قوي وبالتالي تتأكسد بدل من المادة الدوائية (مثل الصوديوم ميتا بيسولفات، والفورمالديهايد الصوديوم سلفوكسلات).
- تعتبر المواد مخلبة مثل EDTA من مضادات الأكسدة حيث أنها يمكن أن تضاف لإنتزاع الفلزات الانتقالية المنحلة، فتقلل من قدرتها على توليد الجذور الحرة أو قدرتها على المشاركة في نقل الالكترون.

PH المحاليل الحقنية

عند تحضير المحاليل الحقنية أكثر ما يهمنا هو مسألة درجة الـ PH بشكل كبير لأنها تؤثر على:

1- تحمُّل العضوية للمحلول الحقني (لحمل الألم الناتج أثناء أو بعد الحقن).

2- ثبات المادة الدوائية الفعالة (حفظها).

3- فعالية المادة الدوائية.

4- انحلال المادة الدوائية وبالتالى امتصاصها وبالتالى تأثيرها.

هل تحضّر المادة الحقنية في PH قريبة من 7.4 PH الفيزيولوجية للدم والملف) أم تحضّر في PH التي تحقق لها الثبات (عدم التخرب : ترسب _ حلمهة _ أكسدة...) ؟؟

1- تحضّر المحاليل الحقنية في PH المناسبة لثبات المادة الدوائية الفعالة، ولكل مادة قيمة PH تسمى (قيمة PH الثبات الفضلى)

2- السوائل الحيوية (الدم – اللمف – السائل الدماغي الشوكي) هي بحد ذاتها سوائل دارئة (موقاة ذاتياً) لذلك تسمح لنا بأن نحضر السوئل الحقنية في PH مختلفة عن 7.4 ولكن حدود قيم PH التي يمكن للسوائل الحيوية أن تتحملها هي (4-10).

3- بعد أن نحضر محلول المادة في PH الثبات قد نضيف لها الوقاءات للحفاظ على هذه القيمة من التغير، ولكل وقاء مجال خاص به.

مثل: وقاء سورنس بحيث يمكن أن يستخدم سورنس للمواد التي PH الثبات لها بين 5.9-8

ملاحظة هامة: قلنا أن الدم له قدرة دارئة ذاتية ، أي أنه قادر على جعل PH المادة المحقونة قريبة من PH الدم، فبعد تحضير المادة في PH الثبات لها لدينا خيارين:

الخيارات	وضع وقاء لها (سورنس مثلاً)	عدم وضع وقاء لها
النتيجة فيما يخص المادة	الحفاظ على قيمة PH التي حضرت فيها المادة [ضمان ثبات المادة]	لا يوجد شيء يحفظ PH الوسط المحضر من التغير [فقد يتأثر ثبات المادة مع الزمن مثلاً]
النتيجة فيما يخص الدم وتحمُّل العضوية	الوقاء سيعيق أو يؤخر القدرة الدارئة التي يتمتع بها الدم وبالتالي الألم الناتج عن الفروق في القيم (بين PH محلول المادة المحقونة و PH الدم) سيكون أكثر ويدوم لفترة أطول	الدم سيعمل مباشرة وبسرعة على تعديل PH المحلول المحقون ليجعله قريب من 7.4 وبالتالي الألم خفيف جداً وقد لا يُشعر به

التحضير الصناعي للمستحضرات الحقنية :

التحضير يبدأ بـ تحديد الصيغة المطلوب تحضيرها ، ثم ننتقل لتدابير التحضير والتعقيم والفلترة.

أولا: تحديد الصيغة:

حيث أن صيغة المحاليل الحقنية تتضمن :

- المادة الفعالة API
- المحل Solvent :

فالمحلات تعطي إما محاليل مائية أو محاليل زيتية :

المحاليل المائية : تحوي مواد منحلة بالماء [المحاليل الأكثر شيوعاً وتصلح لكل أنواع الحقن]

المحاليل زيتية : تحوي مواد عديمة الانحلال بالماء ومنحلة بالزيت [ممنوع للحقن الوريدي خوفا من الصمة الرئوية]

♥ المحل المشارك Co-solvent :

يستخدم للمواد قليلة الانحلال بالماء لضمان الانحلال التام للمادة

مثال عليها: [الغليسرين – بروبيلين غليكول – الأغوال الإتيلية]

♥ العامل الحافظ Preservative agent :

شروط إختيار العامل الحافظ المناسب

i. أن يتمتع بطيف تأثير واسع تجاه مختلف أنواع الجراثيم والعضويات الدقيقة.

ii. أن يكون العامل الحافظ ثابت وفعال ليس فترة التخزين فقط وإنما طيلة فترة استخدام الفيال.

❁ الأمبولات: [وحيدة الاستخدام]: لا نحتاج لإضافة عامل حافظ فيها لأنها وحيدة الاستخدام [جرعة وحيدة].

❁ الفيالات: (multi dose) [متعددة الاستخدام]: لا بد من إضافة العامل الحافظ بالشروط المذكورة سابقاً.

♥ **المواد المعادلة للتوتر**

نعتمد على NaCl خصوصاً في المحاليل المخصصة للحقن الوريدي لمنع انحلال الدم أو انكماش الكريات الحمر وتخربها.

♥ **مضادات الأكسدة Anti-Oxidant :**

من أهم أمثلة مضادات الأكسدة:

- المحاليل المائية: حمض الأسكوربيك – بلا ماء الكبريتي ومشتقاته (كبريتيت – ثاني كبريتيت).
- المحاليل الزيتية: BHT بوتيل هيدروكسي تولوين

BHA بوتيل هيدروكسي أنيزول

ثانياً: تدابير التحضير ومكان التصنيع :

يتوجب اتباع تدابير صارمة لضمان العقامة التامة:

- ✓ ملابس العمل العقيمة
- ✓ لمبات **UV** للتعقيم.
- ✓ أدوات معقمة (الحوجلات والأنابيب والوصلات) بأساليب التعقيم المختلفة والتي أفضلها الحرارة الجافة فتؤدي دورين : تعقيم وتجفيف
- ✓ فلتر لتنقية الهواء [شفاطات أفقية] Laminar flow hoods يسمح بتدفق تيار من الهواء النظيف المفلتر .

☺ مراحل تحضير المحلول الحقني

1) الإذابة :

إذابة المكونات الصلبة API وغيرها في المذيب وقد يشارك مع مذيب مشارك أو مجموعة مذيبات

2) الترشيح Filtration :

يرشح المحلول باستخدام غشاء للتخلص من أي آثار لمواد غير منحلة عالقة أو شوائب

3) التعقيمSterilizing:

يتم التعقيم في الأتوكليف Autoclave

4) التعبئة Filling:

ينقل المحلول المرشح للوعاء النهائي له (يتم النقل بسرعة)

5) اختبار العقامة:

تؤخذ عينات من المنتج النهائي وتفحص للتأكد من خلوها من أي نوع من البيروجينات

ما هي المستحضرات التي لا يمكن تعقيمها بالأتوكليف؟؟

- المحاليل الزيتية : لأن البخار عديم النفاذ عبر الزيوت فلا يصل للجراثيم والعضويات الأخرى الضارة.
- المعلقات : نتذكر أن ثبات المعلق يعتمد على [لزوجة الوسط المستمر وأبعاد الجزيئات] ، فباستخدام حرارة الأتوكليف سيحدث :

1. انخفاض الثبات الفيزيائي للمعلق:

لأن الحرارة المرتفعة تؤدي إلى انخفاض لزوجة الوسط المستمر وبالتالي تزداد سرعة ترسب الأجزاء مما يؤدي إلى انخفاض الثبات الفيزيائي.

2. انخفاض الفعالية الدوائية أو تغير الهدف العلاجي:

إن الهدف الأساسي من تحضير المواد الدوائية بشكل معلقات غالباً يكون للحصول على التأثير المديد المطوّل فالحرارة تؤدي إلى انحلال الأجزاء المعلقة بالوسط المستمر أو تغير أبعادها وبالتالي خسارة التأثير المديد للمعلق.

كيف يمكن تعقيم المعلق إذا كان الأتوكليف غير صالح علماً أن الترشيح أيضاً غير صالح لأننا سنخسر المواد المعلقة على المرشحة !!

i. نحضّر كل مكون من مكونات المعلق بشكل عقيم لوحده.
ii. تمزج المكونات بجو عقيم وأوعية عقيمة.
iii. تعبّأ بشكل نهائي بشكل عقيم أيضا.

ملاحظة: بعض المواد الدوائية لا يمكن توافرها بشكل محاليل حسب خواصها فتحضّر بشكل مسحوق Powder معقم بالحرارة الجافة Heat Dry وترفق بماء عقيم معدّ للحقن SWFI ، مثل المضادات الحيوية.

أنواع العبوات الحقنية

1. أنواع العبوات الحقنية تبعاً للمكونات:

عبوات بلاستيكية

خصوصا في محاليل التسريب الوريدية /أكياس بلاستيكية/

عبوات زجاجية :

1) تكون العبوات زجاجية غالباً
2) بنية الزجاج المستخدم :

الزجاج مكون من [سيلينيوم – كالسيوم – مغنزيوم – صوديوم – ألمنيوم – رصاص – حمض البور – أوكسيد التوتياء – وقد نعتبر أنه مركب بشكل أساسي من السيليس (الرمل السيليسي)]

لون العبوات الزجاجية:

اللون	شفاف colorless	ملوّن
الهدف	▪ إمكانية مراقبة الصيغة داخل العبوة عيانياً (بالعين المجردة) للتأكد من خلوها من أي مواد عالقة أو مترسبة أو زجاج دخل بالخطأ أثناء عملية الصهر أو أثناء عملية الفتح (الكسر) ▪ الأبعاد لحدود 50 ميكرومتر فقـــــط وأقل من 50 نستخدم عدادات كولتر coulter (ترى العين المجردة)	▪ يسمح فقط باللون البني الخفيف الكهرماني. ▪ تفيد العبوات الملونة لتعبئة المحضرات الحساسة للضوء حيث يستخدم الزجاج الملون (أكاسيد الحديد والمنغنيز) مما يجعله قليل النفوذ جدا للإشعاعات ▪ ويسمح هذا اللون الخفيف بالمراقبة العيانية أيضاً

أمبولة (الحُبابة)	فيال Vial
مهمتنا اختيار الزجاج المحقق للشروط	▪ مهمتنا اختيار الزجاج المحقق للشروط ▪ اختيار الغطاء [السدادات المطاطية من مواد ملدِّنة] بحيث لا يبدي أي تفاعل أو تداخل أو ادمصاص مع مكونات الصيغة

التمييز بين الأمبولة والفيال:

	AMPULE	VIAL
الوصف	▪ وعاء مؤلف من الزجاج بكامله ▪ له شكل إسطواني ▪ محدود من الطرفين له انخماص من الوسط للفتح ▪ جدرانها رقيقة ▪ تغلق بعد التعبئة بعمليات صهر لرقبة الأمبولة دون أن تنكسر	▪ وعاء ذو فتحة واسعة نسبياً ▪ الجدران سميكة ▪ تغلق بعد التعبئة بواسطة غطاء (سدادات) مطاطية مثبت بغلاف معدني مناسب
السعة	1- 20 ml (صغيرة نسبياً)	← الصغيرة: لا تتجاوز 25 ml ← الكبيرة: 100 – 1000 ml مثل : (محاليل التروية الوريدية)
ميزتها	للإستخدام الوحيد (تؤخذ دفعة واحدة) وترمى مباشرة لأنها تفقد عقامتها بمجرد فتحها	متعددة الاستخدامات (تؤخذ عدة دفعات) multi dose تسمح بسحب متتالي لأجزاء المحلول دون تغير تركيز المادة الفعالة أو جودة المستحضر أو نقاوته ومع الإحتفاظ بالعقامة بفضل الغطاء المطاطي

صفات المطاط المستخدم في إغلاق عبوات الفيالات:

- ✓ ذو قوة ومرونة كافيتين لتأمين إغلاق تام للزجاجة.
- ✓ يسمح إدخال رأس الإبرة (السيرنج) بسهولة ودون أن يتفتت المطاط.
- ✓ يؤمن سد تام تلقائي للمكان الذي دخل منه الرأس بمجرد سحبه بحيث لا يسمح بأي تماس للمحتوى مع الوسط الخارجي.

2. أنواع العبوات الحقنية تبعاً للجرعة:

	وحيدة الجرعة single dose	متعددة الجرعة multi dose
النوع	أمبولة أو فيال	فيال حصراً
الميزة	مخصص لجرعة واحدة فقط	مخصص لسحب جرعات متعددة دون أن يفقد صفته العقيمة

3. أنواع المستحضرات الحقنية تبعاً للحجم:

عبوات صغيرة الحجم small volume :

- قد تكون محاليل أو معلقات (لها حجوم صغيرة نسبياً).
- لكل أشكال الحقن (تحت الجلد – عضلي..)
- يمكن أن يضاف لها مواد حافظة.
- كيفية الإعطاء : تعطى بسرعة rapidly
- يمكن سبب إعطاء هذه المحاليل أو المعلقات غالباً للعلاج اليومي مثلاً أو الأسبوعي أو كل عدد معين من الساعات (كل 12 ساعة مثلاً)

مثالها المشهور: حقنة الإنسولين Insulin لمريض السكري Type1 المعتمد على الأنسولين.

عبوات كبيرة الحجم Large volume :

- تكون محاليل حصراً ، سعتها 100 -1000 ml
- غالباً هي محاليل التسريب الوريدية IV infusion [محاليل تغذية أو تعويض شوارد] ؛ لذلك لا يجوز إضافة عوامل حافظة Bacteriostatic agent لهذه المحاليل لتجنب التأثير السمي لها.
- تسرَّب بشكل بطيء وريدياً.

للتذكير مسائل العملي المتعلقة بالقطورات مطلوبة لامتحان النظري

نـهايـة المقرر.... بالتوفيق ☺