

11

84

24

1/1/2019

## الأشكال العقيمة الحشوية

د. مصطفى العموري

## ميكروبيولوجيا صيدلانية | نظري



مرحباً 😊 كيفن أصدقائي؟؟ شو أخبارن؟؟

مادكنتر حكي وح نتركن مع هالمحاضرة الكريوجة ♥ اللي تعتبر من أصغر

المحاضرات هالفصل ... منتنا تستمعوا بدراسنا 🙌



بدأ الدكتور المحاضرة بالسؤال الآتي: ما هي الأشكال الصيدلانية العقيمة؟؟

- لدينا على سبيل المثال السيرومات، السيرنجات، الضمادات، الأشكال الصيدلانية الحقنية والعينية، الخيوط الجراحية.....

### تصنيف الأشكال الصيدلانية العقيمة:

تقسم الأشكال العقيمة إلى قسمين أساسيين:

أشكال لا حقنية Non injectable كالقطرات العينية

أشكال حقنية Injectable وتقسم بدورها إلى:

② زيتي: الأمبولات الزيتية.

① مائي: الأمبولات، السيرومات، والفيالات

حسب عدد الجرعات: أشكال صيدلانية حقنية وحيدة الجرعة، وأشكال صيدلانية حقنية متعددة الجرعة.

يوجد تصنيف حسب الحالة الفيزيائية: صلب (المساحيق)، وسائل.

وحسب الحجم: حجوم كبيرة (السيرومات)، وحجوم صغيرة (الأمبولات).

ولدينا أيضاً تصنيفات أخرى:

ويوجد تصنيف هام:

وأشكال أخرى تُحضر بشكل عقيم.

أشكال صيدلانية تُعقَّم بشكلها النهائي

ما هو الفرق بين الأشكال الصيدلانية العقيمة الحقنية والعقيمة الغير حقنية؟؟

- الفرق أن الأشكال الصيدلانية الحقنية يجب أن تحقق شرط آخر غير العقامة وهو خلوها من البيروجينات.

أي هناك شرطين أساسيين يجب أن تحققهما الأشكال العقيمة الحقنية:

✌️ الخلو من البيروجينات Free pyrogen..

✌️ العقامة sterile.

بينما (الأشكال غير المحقونة كالقطرات (العينية) فيُشترط بها أن تكون عقيمة فقط.



## ما هو الفرق بين الأشكال الصيدلانية وحيدة الجرعة والمتعددة الجرعة؟؟

- الفرق فقط أن الأشكال الصيدلانية المتعددة الجرعة تحوي مادة حافظة للحفاظ على عقامتها<sup>1</sup>، أما الوحيدة الجرعة فلا تحوي مادة حافظة.

### ملاحظة هامة:

- ☹ مرجعياً: الحجم الصغيرة: تصل لـ 30 مل، أما الكبيرة: فيكون حجمها أكبر من 100 مل.
- ☹ لكن الباراسيتامول يوجد على شكل محلول تسريب وريدي حجمه 50 مل لذلك نعتبر أن: الحجم من 30-50 مل صغيرة، وأكثر من 100 مل حجم كبير.
- ☹ لا يوجد أشكال حقنية تسريب وريدي أكثر من 1000 مل.

## المنتجات الصيدلانية العقيمة الحشوية Parenteral sterile preparations

- ☹ يتم استخدام أدوات معينة لإيصال المادة الدوائية الحقنية إلى الجسم وهي السيرنج والإبرة الموصولة به،
- ☹ ويجب أن تكون جميع هذه الأدوات عقيمة بدورها.

السوائل الجاهزة للحقن كالأمبولات المائية والزيتية والفلاكونات (أي الفيالات السائلة).

معلقات جاهزة للحقن مثل مشتقات الكورتيزون.

مساحيق ذوابة جاهزة للمزج مع مذيب مناسب (ماء) قبل الحقن مباشرة، مثل أغلب الصادات الحقنية كالبيتالاكتامات (فيال الأميسلين والسفترياكسون) وذلك بسبب عدم ثباتية الصادات في المحاليل المائية.

مساحيق غير ذوابة جافة جاهزة للتعليق عن طريق المزج مع حامل vehicle مناسب قبل الحقن مباشرة، مثل معلّق البنزاتين بنسلين (البنسلين المديد).

مستحلبات، مثل اللايبوزوم Liposomes (الأميكاسين والأمفوتريسين توجد بهذا الشكل).

من الأشكال الصيدلانية الحقنية:

<sup>1</sup> بينما كانت تُضاف المادة الحافظة في الأشكال الصيدلانية الغير عقيمة لمنع تخزينها بالجراثيم الموجودة بداخلها.

## مواضع الحقن: (ها ركز الدكتور عليها كثير)

الحقن الوريدي (IV) Intravenous، يتم حقن المحاليل المائية فقط.

• الحقن تحت الجلد Subcutaneous (مثل مشتقات الأنسولين)، لا يتجاوز الحجم 2 مل.

الحقن ضمن الأدمة Intradermal.

• الحقن العضلي (IM) Intramuscular (الأكثر شيوعاً)، أكبر حجم يُعطى هو 5 مل إذا كانت الحقنة مائية، وإذا كانت زيتية فأكبر حجم مسموح هو 2 مل.

الحقن ضمن المفصل Intra-articular.

• هناك حالات حقن خاصة مثل الحقن داخل العين Intraocular، وداخل النخاع الشوكي Intraspinal، وداخل الصهريج Intracisternal (الأم الجافية)، وداخل القراب Intrathecal، تتطلب درجة عالية من النقاوة Purity بسبب حساسية النسيج العصبي للمواد المهيجة والسامة.

## مميزات الحقن:

الحصول على تأثير سريع ومضبوط للعقار عن طريق حقنه بالوريد مباشرةً.

تعديل الشكل الصيدلاني أو طريق الحقن يُمكن من الحصول على تأثير دوائي مطوّل، مثل حقن البنزاتين بنسولين مديد التأثير الذي يُعطى كل 21 يوم، بينما البنسولين G يُعطى كل 6 ساعات، وكذلك بعض مانعات الحمل تعطى كل 3 أشهر بينما مانعات الحمل الفموية تعطى كل يوم.

ضمان أن الدواء يؤخذ بدقة وانتظام، كما أنها تُعطى من قبل أشخاص مختصين.

تؤخذ العقاقير حشويّاً عندما يتعدّر أخذها بالطريق الفموي لدى المرضى الغائبين عن الوعي والمرضى غير المتعاونين، أو بسبب عدم فاعلية العقار أو عدم امتصاصه أو تخربه من خلال الطريق الهضمي (مثل الأمينوغليكوزيدات).

تجنّب العوامل التي تؤثر على امتصاص الدواء وتجنب المرور الكبدي الأول.

مراقبة الاستجابة الدوائية لجرعة ما ممكن في حالة الحقن بدقة.

جرعة الأشكال الحقنية تكون مضبوطة أكثر من الأشكال الفموية.

## عيوب الحقن

- 1) الأخذ بشكل عقيم (بحاجة يد خبيرة).
- 2) خطر السمية النسيجية في موقع الحقن بسبب التهيج خاصةً في حال إعطاء المواد الزيتية والمعلقات والحديد<sup>2</sup>، وعندما تكون ثباتية المادة الدوائية تتطلب شروط بعيدة عن المجال الحيوي للإنسان مثل الـ pH الحامضية للفيتامين B6 وهذه الحموضة تسبب تخريش وتآكل حتى يتم تعديلها من قبل جملة الوقاء في الجسم.
- 3) الألم الحقيقي والنفسي عند الحقن.
- 4) صعوبة تلافي الخطأ فيما لو حصل، كأن تعطي حقنة زائدة فمن الصعب تلافي هذا الخطأ، أما عند إعطاء جرعة زائدة بالطريق الفموي نستطيع تلافي هذا الخطأ بغسيل المعدة أو إعطاء الفحم الفعّال.
- 5) صعوبة تكرار الجرعات في اليوم الواحد أو لعدة أيام، مثل البنسلين<sup>3</sup> عمره النصفى قصير يُعطى كل 6 ساعات وبالتالي سيؤخذ 4 مرات باليوم.

## مكوّنات الشكل الصيدلاني العقيم الحقني Components and containers

## الحامل Vehicle:

تحتاج المادة الدوائية حامل لتصل لمكان تأثيرها.

سيد الحوامل هو الماء، لأن أغلب الأشكال الصيدلانية تكون على شكل أملاح منحلة بالماء، بالإضافة إلى أن مكان تأثير المادة الدوائية في الجسم هو وسط مائي (الخلية).

يكون الامتصاص سريع في المحاليل المائية، بينما في الحوامل المعدلة مثل السوائل المزوجة بالماء أو غير المزوجة بالماء تنقص سرعة الامتصاص.

<sup>2</sup> عند إعطاء إبر الحديد يجب أن ندخل الإبرة بشكل زيك- زاك، بمعنى أن ندخل الإبرة ثم نقوم بعكفة وندخل قليلاً ثم نقوم بالحقن، السبب في هذه الطريقة أننا أثناء سحبنا الإبرة يمكن أن تتسرب قطرة من الحديد تحت الجلد فيؤدي إلى تصبغ هذه النقطة بشكل دائم. (أرشيف)

<sup>3</sup> يقاس بالوحدة الدولية.

الأدوية الهرمونية وهي أشكال زيتية يكون الفعّال منها هو الجزء البسيط الذي يذوب في الوسط المائي، حيث يحصل لها تسريب ببطء من مكان الحقن إلى الدوران والماء سيتدخّل لإيصالها إلى مكان تأثيرها، حيث لا يوجد مادة دوائية محلوّلة بالمطلق بالزيت وإنما لها نسبة توافر بالماء.



لذلك في مرحلة من المراحل الماء هو الحامل في جميع الأشكال الصيدلانية.

|   |  |
|---|--|
| لزوجة الحامل Viscosity وهي هامة خاصة في حالة المعلقات، ففي حال ارتفاعها تقلل من الامتصاص. | تتأثر<br>المعلقات<br>الحقنية<br>بخواص<br>الحامل ك: |
| قدرته على ترطيب wetting الجزيئات الصلبة في المعلق.  |  |
| توازن الانحلالية Solubility equilibrium الناتج بالحامل.                                   |  |
| معامل التوزع Distribution coefficient بين الحامل وسوائل البدن المائية.                    |  |
| وبالتالي الماء هو أفضل حامل في الأشكال الصيدلانية 😊                                       |  |

### الماء في المعمل الدوائي

ذكرنا سابقاً أن الماء الأساسي المستخدم في المعمل الدوائي هو WFI ونحصل عليه من الماء الرئيسي Main water إما بالتحال العكسي أو التقطير.

الـ Main water مصدره ماء البئر وجودته تتأثر جودة باقي أنواع الماء المشتقة منه.

ماء المدينة مرفوض تماماً لأنه معالج بالكلور الذي قد يتفاعل مع المركبات العضوية مشكلاً مشتقات كلورية تدعى (DBPs) Disinfection by products

**Disinfection by products (DBPs) ومن هذه المواد:**

☹️ مركبات الميثان ثلاثي الهالوجين<sup>4</sup> THMs (بما فيها الكلوروفورم، برومو دي كلورو ميثان، دي برومو كلورو ميثان).

☹️ مركبات هالوجين حمض الخل<sup>5</sup> HAAs (حمض الخل ثنائي الكلور، وحمض الخل ثلاثي الكلور) والتي لها تأثير مؤكسد قوي.

دُعيت هذه المركبات بالـ DBPs لأن لها فعالية مطهرة وقاتلة للجراثيم، لكن الخطر منها يأتي من ناحيتين أو ثلاثة هي:

التأثير على الأجهزة: فقد تسبب أذى وتآكل بأجهزة التقطير والمراشح.

التأثير على الماء نفسه: فالكلوروفورم لا ينتزع من الماء لأنه يتقطر معه أيضاً.

التأثير على الصحة العامة: لبعض هذه المركبات آثار مرضية ومسرطنة.

تسمح المنظمات العالمية باستخدام الأوزون بتراكيز كافية كبديل عنه، لأن مركباته أقل ضرراً من حالة الكلور لتأمين عملية حفظ جيدة للماء ولتضمن سلامته من الناحية الجرثومية.

ملاحظة: الكلور يُزال من الماء باستخدام النشادر ولكن لا يمكن إزالته بعد تشكيل هذه المركبات لأنها ثابتة وتصعب إزالتها.

**عملية التقطير Distillation:**

الوسيلة الأكثر شيوعاً للحصول على الماء المعدّ للحقن WFI، وعبئها أنها مستهلكة للطاقة لذلك استبدلت بطريقة التحال العكسي الأقل استهلاكاً للطاقة.

ذكرنا سابقاً أن الماء المقطر عقيم نظرياً وغير عقيم عملياً، فالماء المقطر الناتج يكون خالٍ من الشوارد والبيروجينات والجراثيم إذ لا يستطيع الماء بشكله الغازي حملها، لكننا نجد مع ذلك أن عمليات جمع الماء وتوزيعه تؤدي إلى تلوثه، لذلك هو غير عقيم لكنه دائماً خالٍ من البيروجينات.

← عملية التقطير تخلص الماء من البيروجينات.

<sup>4</sup> Trihalomethanes  
<sup>5</sup> Haloacetic acids

## العوامل المؤثرة على جودة عملية التقطير:

نوعية الماء الرئيسي وهي أهمها، فكلما بدأنا بماء أفضل كانت عملية التقطير أفضل.

حجم المرجل الذي تتم فيه عملية التسخين، حيث يجب أن يكون هناك توازي بين حجم المرجل وقدرة المبرد على التكثيف لتقديم سرعة تبخر منخفضة، ويجب أن يكون هناك تناسب بين سرعة التبخر والمصدر الحراري.

ففي بداية التسخين نلاحظ أن أول طبقة مائية ملامسة للمعدن في الوعاء (والذي يتعرض مباشرة للمنبع الحراري) تسخن ويتحول جزء منها إلى بخار (غاز) بشكل فقاعات تصعد إلى الأعلى.

وبما أن الطبقة العلوية لا تزال باردة فإن الفقاعة الناتجة ستفقد الحرارة وتعود إلى الحالة السائلة مما يؤدي إلى رفع درجة حرارة الطبقة التي تعلوها وهكذا، تدعى هذه المرحلة بالغيثان يصدر فيها صوت للماء وتستمر طالما أن الحرارة لم تصل بعد إلى درجة الغليان.

بعد الغليان فإن الفقاعات المتشكلة في الأسفل تتمكن من الصعود إلى السطح وتحرر محتواها من بخار الماء إلى الوسط الخارجي فيبدأ الماء بالتبخر بسرعة، وهنا لا نسمع صوت.

ولكن إذا كانت درجة حرارة المرجل مرتفعة جداً وسرعة التبخر كبيرة (تيار الجرف) فيمكن أن تصعد هذه الفقاعة من المرجل إلى أعلى سطح الماء بسرعة كبيرة فلا تنفجر وتنتقل كما هي عبر البخار إلى الحجرة الأخرى التي يتم فيها تكثيف الماء، مما يؤدي إلى تلوث سطوح التكثيف نتيجة كون السطح الخارجي للفقاعة سائل وبالتالي يحمل معه الشوارد والجراثيم والبيروجينات.

ولحل هذه المشكلة تم إجراء تعديل على الحجرة التي يتم فيها نقل البخار إلى وسط التكثيف وجعلها بشكل يشبه الحرف U فيصبح احتمال اصطدام الفقاعات المتشكلة بالأنبوب أكبر فتنفجر وينتقل البخار إلى حجرة التكثيف ويعود الماء السائل إلى حجرة التسخين.

2. إعادة انحلال الشوائب الطيارة في الماء تنقص من نقاوته نتيجة انتقالها مع البخار وإعادة تكاثفها في حجرة التكثيف، ويمكن تجنبها عن طريق استخدام ماء خام ذو جودة عالية.

1. سطوح التكثيف يجب أن تكون ملساء ناعمة خالية من الخدوش والتشققات.

3. قد يتلوّث الماء المقطر من الأجزاء المعدنية لجهاز التقطير، لذلك يجب أن يكون مبطن بطبقة من القصدير الصافي، أو من الستانلس ستيل 304 أو 316، أو بالزجاج المقاوم كيميائياً.

ولكن الزجاج هو المفضل وهو عبارة عن أكسيد السيليس الخام لا يتفاعل مع أحد، لا يحوي نتوءات أو خدوش ويعطي سطح ثقيل مستمر أفضل من المعادن الأخرى.

ثم يأتي بعدها في المرتبة الثانية الستانلس ستيل.

مشكلة الزجاج هي التمدد والتقلص (ما في شي كامل 😊)، لذلك المرغوب هو الستانلس ستيل الذي يعطي نفس الصفات تقريباً.

توجد أجهزة قدرتها حوالي 7000 لتر أي  $7 \text{ m}^3$  في الساعة.



**طوّرت العديد من تقنيات التقطير والتي تهدف لزيادة استغلال الطاقة المستخدمة في التسخين إلى حدود أكبر، وتختلف فيما بينها فقط بعملية توفير الطاقة:**

**التقطير بضغط البخار Vapor-compression distillation:**

☺ تتم في أجهزة تعمل تحت الضغط لها القدرة على تقطير 50 – 2800 غالون/الساعة وذلك حسب حجم الجهاز.

## التقطير متعدد التأثير أو المراحل Multiple effect distillation:

⊖ الأكثر شيوعاً، حيث في هذه الطريقة يتم استخدام سلسلة من الحجرات التي تتميز بضغط منخفض تدريجياً، حيث يدخل الماء بدايةً إلى الحجرة ذات الضغط الأعلى ومن ثم الحجرات ذات الضغط الأقل (نعلم أنه كلما ارتفع الضغط ارتفعت درجة غليان الماء).

هنا يكون لدينا مرجل واحد يتم تقطير الماء فيه، وتضبط شروط الحرارة والضغط فيه للحصول على بخار مشبع في الطور الحدي وليكن بالدرجة  $170^{\circ}\text{C}$ .

يدخل هذا البخار إلى حجرة التبريد وتكون على شكل وشيعة ويتم تبريده بالماء فيحدث التالي:

- البخار الداخل يتحول لماء مقطر.
- الماء المستخدم للتبريد يأخذ الحرارة ويتحول لبخار ولكن بدرجة حرارة أقل ولتكن  $160^{\circ}\text{C}$ .

البخار الناتج سيدخل إلى حجرة تبريد ثالثة ويتم تبريده فيحدث التالي:

- البخار الداخل يتحول لماء مقطر.
- الماء المستخدم للتبريد يأخذ الحرارة ويتحول لبخار ولكن بدرجة حرارة أقل ولتكن  $150^{\circ}\text{C}$ .

وهكذا تتكرر العملية حتى 7 مرات وصولاً لبخار بالدرجة  $100^{\circ}\text{C}$ .

⊖ تزداد استطاعة هذا النظام على التقطير بازدياد المراحل، فكلما كانت عدد المراحل أكثر كلما كان أكثر اقتصادية ومردودية وأكثر توفيراً للطاقة.

ملاحظة: يحدث استهلاك للطاقة في أول عملية فقط أما البقية فاعتمدنا على البخار الناتج.

وتتأثر جودة ونوعية القطار بضغط البخار وبعض الأجهزة تُنتج حتى 7000 غالون/الساعة.

فيديو يوضح الطريقة (السابقة):

<https://www.youtube.com/watch?v=ZiiW2riQ1zo>

## التحال العكسي Reverse osmosis:

هي طريقة أخرى اقترحها دستور الأدوية الأمريكي للحصول على الماء المعد للحقن كبديل عن عملية التقطير لتوفير الطاقة، لكنه يسبب مشكلة بيئية نتيجة إنتاج المياه المالحة.

تتم تحت الضغط الذي يُجبر الماء على المرور عبر غشاء نصف نفوذ، وقد تحصل أذية لهذا الغشاء بسبب الضغط المطبق لذلك يفضل أن تكون عملية الضغط على أغشية مضاعفة ويفضل أن تكون متعددة المراحل.

تقدم هذه الطريقة ماء عالي النقاوة خالٍ من الشوارد والبيروجينات، لكن ليس بالضرورة أن يكون خالٍ من الجراثيم حيث ممكن أن تتولد نتيجة لمراحل تالية.

التحال العكسي هو إحدى طرق تخليص الماء من البيروجين.

عدم وجود البيروجينات لا يعني العقامة.

## يُصنّف الماء المستخدم في الأغراض الصيدلانية بحسب دستور الأدوية الأمريكي إلى:

الماء المنقى Purified water.

الماء المنقى العقيم Sterile purified water.

الماء المعد للحقن (WFI) Water for injection.

الماء المعد للحقن العقيم (SWFI) Sterile water for injection.

الماء المعد للحقن المثبط للجراثيم Bacteriostatic water for injection.

الماء العقيم من أجل الاستنشاق Sterile water for inhalation.

الماء العقيم من أجل الإرواء Sterile water for irrigation.

الماء المستخدم في التحال الدموي Water for hemodialysis.

1. أولاً: الماء المنقى Purified water<sup>6</sup>:

يُستحصل الماء المنقى من مصدر الماء الرئيسي في المعمل الدوائي بواحد أو أكثر من عمليات التنقية.

غير عقيم وغير خالٍ من البيروجينات، يتم تعقيمه لاحقاً بواسطة الأوتوكليف والذي يخلّصه من الأشكال الإعاشية ولكن لا يخلّصه من البيروجين.

يستخدم في تحضير الأشكال الصيدلانية العقيمة اللاحقنية كالقطرات العينية التي تُعقّم بشكلها النهائي (عبوة زجاجية).

القطرة العينية يُشترط فيها العقامة، ولا يُشترط فيها الخلو من البيروجين.

والقطرة العينية تُعقّم بشكلها النهائي بالأوتوكليف وبالتالي تصبح عقيمة.

## خواص أخرى:

يجب أن يحقق المتطلبات الدستورية من حيث محتواه من الشوارد والنقاوة.

يجب أن يُحفظ وفق نظام حفظ يضمن عدم تلوثه أو تكاثر الجراثيم داخله.

ملاحظة هامة لامتحان: ليكون الماء WFI يجب أن يكون خالٍ من البيروجينات. فإذا قمنا بفحص الـ WFI وكان غير موافق من ناحية البيروجين والعقامة فإنه يصبح ماء منقى.

يأتي السؤال: إذا كان لدينا ماء معد للحقن WFI غير موافق للبيروجين بماذا تستطيع استخدامه؟؟

• يستخدم في القطرات العينية بشرط أن تُعقّم بشكلها النهائي.

<sup>6</sup> يشابه ماء الشرب.

## 2. ثانياً: الماء المنقى العقيم Sterile purified water:

هو ماء منقى تم تعقيمه بالصاد الموصد أو الترشيح (ما حدا يقول بالغاز  $\text{O}_2$ ).

لا يُستعمل في تحضير أي من الأشكال الصيدلانية ذات الصلة بالمستحضرات الحقنية فهو غير موافق لاختبار البيروجينات.

يوافق اختبار العقامة ولكن لا يوافق اختبار البيروجين.

يستعمل الماء المنقى العقيم في تحضير القطرات العينية التي تحضّر بشكل عقيم Aseptically (عبوة بلاستيكية).

القطرات العينية في عبوات زجاجية نستعمل ماء منقى وتعقم بشكلها النهائي بالأوتوكليف.

القطرات العينية في عبوات بلاستيكية نستعمل ماء منقى عقيم وتحضّر بشكل عقيم.

يجب أن يحقق الشروط الدستورية من حيث محتواه من الشوارد والمواد المنحلة  $(\text{SO}_4^{-2}, \text{CO}_2, \text{Ca})$ .

## 3. ثالثاً: الماء المعدّ للحقن (WFI) Water for injection:

يُحضّر بالتقطير أو بالتحال العكسي (شرط دستوري).

. Free pyrogen

هو مادة أولية وليس شكل صيدلاني.

يمكن تحضيره من ماء الشرب الموافق للمواصفات العالمية والدستورية<sup>7</sup>.

يستخدم في تحضير جميع المحاليل الحقنية المائية التي تُعقم بشكلها النهائي.

يُعقم هذا الماء بالترشيح أو بالحرارة الرطبة (الصاد الموصد) قبل استعماله في الأشكال الصيدلانية.

ليس بالضرورة أن يوافق اختبار العقامة (يُسمح حسب دستور الأدوية الأمريكي بـ 100 CFU/L).

<sup>7</sup> من حيث احتوائه على المواد الكيميائية المختلفة وكذلك المواد العضوية.

يوافق اختبار البيروجينات، ويحوي ما لا يزيد عن:

Bacterial endotoxin 0.25 USP Endotoxin unit/ml<sup>8</sup>

0.25 USP endotoxin unit/ml هو الحد الأعلى المقبول حسب دستور الأدوية الأمريكي، فإذا كان محتوى شكل صيدلاني من البيروجين 0.1 نقول أنه خال من البيروجين.

### مثال ذكره الدكتور:

إذا كان لدينا كيس سيروم محتواه من Bacterial endotoxin 0.20 unit/ml وكيس السيروم يحوي 1000 مل وبالتالي يصبح محتواه الكامل 200 USP unit

هنا مقبولة ويمكن إعطاؤها للمريض.

وبالمقابل لدينا أمبولة جنتاميسين 2 مل محتواها 0.30 USP unit/ml وبالتالي المحتوى الكلي 0.6 USP unit/2ml

هنا تعتبر مرفوضة وسامة ولا يمكن إعطاؤها للمريض (ف 200 USP unit مسموح إعطاؤها للمريض أما 0.6 مرفوض، لذلك تعتبر وسيلة لاستغلال المصنعين).

إذا ارتبط البيروجين بالمواد البلاستيكية يصعب إزالته.

لا يقبل إضافات (لأنه مادة أولية وليس شكل صيدلاني)، تذكر أن الـ WFI يُحفظ بالهيبوكلوريت في خزانات المعامل بتركيز 0.5-5 ppm ولكن تذكر أيضاً أنه يُزال قبل الاستخدام بالنشادر.

يجب أن يوافق الاختبارات الدستورية من أجل الكشف عن وجود إجمالي الكربون العضوي total organic carbon والناقلية الكهربائية في الماء Water Conductivity.

## 4. رابعاً: الماء المعد للحقن العقيم (SWFI) Sterile water for injection:

هو ماء عقيم وخال من البيروجين، وهو ذاته الذي تحل به الفيات قبل حقنها.

يحضّر من الماء المعد للحقن (WFI) بتعقيمه "إما بالترشيح أو الصاد الموصد".

يُعبأ بشكل عبوات وحيدة الجرعة من الزجاج أو البلاستيك (شأنه شأن الأمبولات) ويمكن أن يصل الحجم إلى 1 ليتر (شرط أن يستخدم لمرة واحدة مثل أكياس السيروم).

يفضل الزجاج كمادة للعبوة وبخاصة الزجاج نمط I أو نمط II.

يستخدم في تحضير الأشكال الحقنية المائية التي تُعبأ بشكل عقيم Aseptically.

لا يحوي أي مواد مضافة وبخاصة المواد المضادة للجراثيم، لكن يوجد أنواع مُشتقة منه يسمح دستور الأدوية الأمريكي ببعض الإضافات للمواد المضادة للجراثيم لها (كما سنرى)

أي يمكن أن نرى أشكال منه تحوي إضافات، وأشكال أخرى لا تحوي إضافات

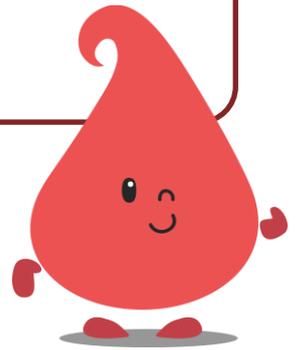
يوافق اختبار العقامة.

يوافق اختبار البيروجينات ويحوي ما لا يزيد عن:

Bacterial endotoxin 0.25 USP Endotoxin Unit/ml

يجب أن يوافق كل الاختبارات الدستورية المتعلقة بالكشف عن الكالسيوم والنشادر وثاني أكسيد الكربون والكلور والكبريتات والمواد المؤكسدة.

عندما يخطئ سهمك لا تفكر ما سبب الخطأ، ولكن اسحب السهم الثاني وفكر كيف تصيب بطريقة صحيحة 😊🎯



## 5. خامساً: الماء المعد للحقن المثبط للجراثيم Bacteriostatic Water for injection

هو عبارة عن ماء معد للحقن عقيم SWFI مضاف إليه مادة مثبّطة للجراثيم، يعقّم بعد التعبئة ويحفظ بالطريقة المناسبة.

أي هو SWFI + مادة حافظة

يستعمل في الأشكال الصيدلانية الحقنية متعددة الجرعات<sup>9</sup>.

يُعبأ بشكل عبوات وحيدة الجرعة أو متعددة الجرعات من

الزجاج أو البلاستيك ولا يتجاوز الحجم 30 مل<sup>10</sup>.

**ويجب التنويه على العبوة عن المادة المضادة للجراثيم التي يحتويها في حال تسويقه تجارياً، وأنه لا يستخدم لدى الأطفال بسبب المادة المثبّطة للجراثيم**

**bacteriostatic، لماذا؟؟**

- ⊗ جميع اللقاحات في أوروبا وحيدة الجرعة Single dose بمعنى أن كل عبوة لقاح مخصصة لمريض واحد فقط، ولا غرابة في ذلك لأن اللقاحات تُصنّع في مكان استخدامها وبالتالي ليس هناك صعوبات كبيرة في عمليات النقل والتوزيع.
- ⊗ بينما نلاحظ أن اللقاحات المعدّة للتصدير من أوروبا إلى دول أخرى تكون متعددة الجرعات أي إن العبوة الواحدة تحوي كمية من اللقاح تكفي عدة مرضى، وتكون عبارة عن فيالات سائلة تحوي مادة حافظة والمادة الحافظة المثالية هي مشتقات الزئبق ونحن نعلم الآثار التراكمية السميّة لهذه المركبات ويقول البعض أنها مسؤولة بشكل أو بآخر عن التوحد عند الأطفال، والشكل الأول أفضل بالطبع ويعود السبب في ذلك إلى صعوبة الحفاظ على الشروط المناسبة أثناء عمليات الشحن والنقل للقاحات (حيث يجب حفظ اللقاحات في درجة حرارة البراد +4 مئوية) فضلاً عن حساسية اللقاحات وسهولة كسرها.

<sup>9</sup> يتوافر في الأسواق فلاكونات ليدوكائين حجمها 50 مل والعامل الحافظ فيها ميثيل بارابين وهو غير مفضّل في الاستخدام لأنه أكبر من الحجم المفترض لذلك فهو عرضة للتلوث.

<sup>10</sup> المادة المضافة للماء كمادة حافظة هي الكحول البنزلي بنسبة عالية 2-5%.

- ☹ مع الإشارة إلى أن تصنيع اللقاحات المعدّة للتصدير بشكل عبوات وحيدة الجرعة أمر ممكن من الناحية النظرية، ولكنه يزيد تكلفة اللقاح إلى حد كبير مما يحد من انتشاره (لأن الثمن المقبول من أهم شروط انتشار الدواء) ذلك أن اللقاحات وحيدة الجرعة بحاجة إلى مساحات كبيرة من البرادات لحفظها مقارنة بتلك متعددة الجرعات.
- ☹ عندما يمكن تجنّب استخدام المواد الحافظة عند الأطفال فهو أفضل.
- ☹ الشراب الجاف يصب بمصلحة الطفل لأنه لا يحوي مادة حافظة.
- ☹ شراب الباراسيتامول وشرابات السعلة تحوي بارابينات.

يجب أن يوافق اختبار العقامة..

يوافق اختبار البيروجينات ويحوي ما لا يزيد عن:

Bacterial endotoxin 0.5 USP Endotoxin unit/ml

نلاحظ هنا أن مقدار الـ Endotoxin قد زاد.

يجب أن يوافق اختبارات قدرة الحفظ Antimicrobial effectiveness.

يجب أن يوافق الاختبارات المتعلقة بحالة العوالق Particles.

يجب أن يوافق كل الاختبارات الدستورية الأخرى.

الكحول البنزيلي غالباً بنسبة كبيرة قد تصل حتى 2%.

البارابينات.

مشتقات الزئبق خاصة في اللقاحات.

من المواد الحافظة المستعملة:

6. سادساً: الماء العقيم من أجل الاستنشاق<sup>11</sup> Sterile water for inhalation

⊗ يطبَّق على جزء من الجسم ليس بالضرورة أن يكون عقيم.

⊗ تسمى أشكال صيدلانية مفتوحة وتكون دائماً بتماس مباشر مع الوسط الخارجي.



إن الأشكال الصيدلانية الاستنشاقية<sup>12</sup> كان مختلف في تصنيفها من حيث كونها عقيمة أو غير عقيمة بين دستور وآخر، فبعض الدساتير تقول أنه على اعتبار أن هذا الشكل يطبَّق على جزء عقيم من الجسم (وهو الجهاز التنفسي (لسفلي) فيجب أن يكون (الشكل عقيماً، في حين أن بعض الدساتير تقول لا لأنها ستتلوث بالعديد من الجراثيم أثناء مرورها عبر الفم والجهاز التنفسي العلوي).

⊗ تم الاتفاق على أن الشكل يجب أن يكون عقيم.

⊗ يحضَّر من الماء المعد للحقن الذي يعبأ في عبوات مناسبة، ولا يستعمل من أجل أغراض

الحقن أو أي غايات أخرى يستخدم فيها الماء المعد للحقن العقيم.

قد يحتوي أو لا يحتوي على مواد مضادة للجراثيم حسب الحالة وطريقة الاستخدام.

- فالحلالية غير ثابتة من الناحية الجرثومية وهذا يتطلب إضافة مادة حافظة فالبعض يشير إلى وجوب ذلك لأنه شكل متعدد الجرعات، بينما يشير الآخرون إلى أنه لا توجد مواد مغذية ضمن الحلالية وبالتالي ليس هناك داعي لإضافة مادة حافظة.

أما لمريض سيستخدم هذا الشكل  
لمدة طويلة

يجب إضافة مادة حافظة.

كمعمل: إذا كانت هذه الأشكال تُحضَّر  
لمريض يستعمل الشكل لمدة قصيرة  
(3 أيام مثلاً)

لا داعي لإضافة المادة الحافظة.

⊗ يجب أن يوافق اختبار العقامة.

<sup>11</sup> هذه الأشكال طريقة تحضيرها تعود للمعمل أو للجهات الوصائية أو حسب دساتير الأدوية.

<sup>12</sup> كالحلالات الهوائية المستخدمة عند مرضى الربو.

|  |             |
|--|-------------|
| الماء الناتج يستخدم لتحضير شكل صيدلاني غير حقني.   | ركزوا معنا: |
| سابقاً كان يكفي أن تكون الأدوات التي تحتوي الشكل الصيدلاني عقيمة (الحامل والعبوة)، أما حالياً فيجب أن يكون كل شيء عقيم أي الشكل الصيدلاني عقيم ويعقم بالشكل النهائي وتبقى مشكلة حفظ عقامته أثناء الاستخدام (فالشكل قد يحتوي أو لا يحتوي مادة حافظة). |             |
| ويتم تعقيم هذه الأشكال بالشكل النهائي بالصاد الموصد.   |             |

|   |            |
|---|------------|
| المؤكد أن الشكل عقيم ويعقم بشكله النهائي بالصاد الموصد، ويبقى الأمر الجدلي هو إضافة مادة حافظة أم لا.                                   | إذا: هالام |
| في حالة الشكل الذي يحوي مادة حافظة يجب أن يخضع لاختبار قدرة جملة الحفظ.   |            |
| إذا وجب أن يكون خالياً من البيروجينات يجب أن يوافق اختبار البيروجينات فلا يزيد محتواه عن: Bacterial endotoxin 0.5 USP Endotoxin unit/ml |            |
| يجب أن يوافق الاختبارات المتعلقة بحالة العوالق إذا أضيف له المواد المضادة للجراثيم.   |            |
| يجب أن يوافق كل الاختبارات الدستورية الأخرى.  |            |

7. سابعاً: الماء عقيم من أجل الإرواء<sup>13</sup> S.W For Irrigation:

|   |
|---|
| هذا الماء يستخدم أثناء العمليات الجراحية لغسل جزء ما أو تجويف من الجسم ومن ثم تتم إزالته. |
| يمكن أن يستخدم الـ SWFI المصل الفيزيولوجي كبديل له.                                       |
| يحضر من الماء المعد للحقن بعد تعقيمه وتعبئته بالطريقة المناسبة.                           |
| لا يحتوي أي مواد مضافة أو مواد مضادة للجراثيم.  |

يعبأ بشكل عبوات وحيدة الجرعة من الزجاج أو البلاستيك، ويمكن أن يتجاوز الحجم في بعض الحالات 1 ليتر ويكون عندها في عبوات سريعة الإفراغ.

Bacterial endotoxin 0.25 USP Endotoxin unit/ml

يجب أن يوافق اختبار العقامة وكل الاختبارات الدستورية المتعلقة بالكشف عن وجود الكالسيوم والنشادر وثاني أكسيد الكربون والكلور والكبريتات والمواد المؤكسدة.

### 8. ثامناً: الماء المستخدم في التحال الدموي Hemodialysis water:

هو الماء المستخدم في غسيل الكلية، والمعلومة الأهم فيه هو أنه لن يختلط مع الدم أثناء غسيل الكلية ولن يحدث انتقال منه إلى الدم لوجود غشاء نصف نفوذ يمنع دخول الجراثيم لذلك ليس بالضرورة أن يكون عقيم، أما الوصلات بين الفلتر وجسم المريض يجب أن تكون عقيمة.

الماء موافق للمواصفات الموضوعة من قبل الجهات الوصائية في البلدان المختلفة التي تشترط ألا يزيد محتواه من المواد الكيميائية عن حد معين، وكذلك الحال بالنسبة إلى محتواه من الملوثات الجرثومية.

محتواه من الجراثيم لا يتجاوز 100 خلية/امل (مثل ماء الشرب).

Bacterial Endotoxin less than 2 USP Endotoxin unit/ml

لا يحتوي أي مواد مضادة للجراثيم.

الحد المسموح به من مجمل الأجزاء الصلبة total solids يختلف باختلاف المادة الدوائية المستخدمة في المخبر، لأن العوالق قد تؤثر على ثباتية المادة الدوائية الموجودة ضمن الماء وغالباً يستخدم الناقلية الكهربائية للتعبير عنها.

ناقلية الماء المقطر 0 ولكن قد توجد بعض العوالق التي تؤدي إلى ناقلية كهربائية ضعيفة.

1. تذكر: الذي يعطي ناقلية كهربائية هي المواد القابلة للتشرد.
2. لا نستطيع تقييم الناقلية في حال وجود مواد لا عضوية غير قابلة للتشرد.
3. البيروجين مادة عضوية لا تمتلك قدرة على التشرد (لا تتحسس للمقاومة أو الناقلية).
4. وبالتالي أحياناً قد نحصل على ناقلية كهربائية 0 ويتم الحكم على الماء بأنه خالي من البيروجين وهذا خاطئ.
5. وبالتالي عملية قياس total solids لا تعبر عن free pyrogen.
6. كما النقاوة بالغازات لا تعبر عن الجراثيم أو العقامة.

### الجدول الآتي يقارن بين أنواع الماء المختلفة:

| نسبة البيروجينات المسموحة | الخلو من البيروجينات | العقامة Sterility | نوع الماء                                  |
|---------------------------|----------------------|-------------------|--|
| -                         | -                    | -                 | الماء المنقى Purified water                |
| -                         | -                    | ✓                 | الماء المنقى العقيم Sterile purified water |
| 0.25                      | ✓                    | -                 | الماء المعد للحقن WFI                      |
| 0.25                      | ✓                    | ✓                 | الماء المعد للحقن العقيم SWFI              |
| 0.5                       | ✓                    | ✓                 | الماء المعد للحقن المثبط للجراثيم          |
| 0.5                       | ✓                    | ✓                 | الماء العقيم من أجل الاستنشاق              |
| 0.25                      | ✓                    | ✓                 | الماء العقيم من أجل الإبراء                |
| 2                         | -                    | -                 | الماء المستخدم في التحال الدموي            |

ملاحظة: إذا وجدنا أن مادة أولية معدة لتصنيع شكل عقيم ستعطي محتوى جرثومي من الجراثيم سلبية الغرام أكبر من 100 CFU/L بعد حلها في الماء المعد للحقن فينبغي تجنب طريقة التعقيم بالشكل النهائي في الصاد الموصد واقتراح طريقة أخرى، لأنها ستؤدي إلى الحصول على بيروجينات فوق الحد المسموح به ولا يمكن التخلص منها بعد ذلك وسيفشل الشكل في اختبار مراقبة الجودة (وهذا مبدأ بعض الأسئلة التي ترد في الامتحان).

سؤال مذاكرة: لماذا دستور الأدوية يستخدم مِراش  $0.45 \mu\text{m}$  وليس  $0.22 \mu\text{m}$  عند إجراء اختبار التحري الميكروبي في الماء؟

- والجواب الصحيح كان لأن هذه المِراش تسمح بمرور البذيرات وتعزل الأشكال الإعاشية، فالخطر على الشكل الصيدلاني الذي سيُحضّر من هذا الماء يأتي من الأشكال الإعاشية وليس من البذيرات كونه لا ينتج عنها مُحرات أثناء عملية التعقيم.
- البذيرات ما بتعني شي يا أمير ما بتهمني 🙄

ملاحظة: الأشكال الحقنية صغيرة الحجم المعدة للاستخدام عدة مرات لا يُسمح أن يزيد حجمها عن 30 مل كحد أقصى ويفسر الأمر على أن المادة الحافظة لا تتحمل من ناحية أكثر من 6 إساءات (يقصد بالإساءة إلى المادة الحافظة عملية استخدام المنتج لأنها مهما كانت حذرة ستعرض المنتج للتلوث الميكروبي)، أي يمكن الاستخدام 6 مرات يتم في كل مرة سحب 5 مل مع ضمان أن هذا المنتج سيحافظ على عقامته طيلة عملية الاستخدام، أما إذا زادت عن هذا الحد فقدنا هذا الضمان.





