



**ASPIRIN  
TEAM  
PHARMACY**

**05**

الخميس 25\01\2018

**40**  
صفحة

**140**  
ليرة

جامعة دمشق

كلية الصيدلة

السنة الخامسة

الفصل الأول

# الميكروبيولوجيا الصيدلانية

أنظمة حفظ الأشكال الصيدلانية

أ.م.د. مصطفى العموري

مكتبة الأوائل



AlAwael Library

نفق الصيدلة - مقابل مشفى الأسد الجامعي

هاتف : 0991415795

**Aspirin**

analgesic for college students :)

## The 5th wave

بدأنا في المحاضرة السابقة بدراسة العوامل المؤثرة في التخرب الجرثومي وكانت:

### A. نوع وحجم الزرعة البدئية الملوثة

### B. العوامل المغذية

### C. النشاط المائي

### D. درجة الـ pH

### E. درجة الحرارة

### F. العبوات

درسناها في المحاضرة السابقة

## E. درجة الحرارة

تؤثر الحرارة على جملة الحفظ من حيث عدة نواحي:

- ازدادت فعالية المادة الحافظة وهو أمر إيجابي ✓
- زاد النشاط الجرثومي وزاد تكاثر الجراثيم وبالتالي زاد تأثيرها بالمادة الحافظة (لأن المواد الحافظة كالصادات تؤثر على جرثوم ينمو).

كلما ارتفعت  
درجة الحرارة

إذاً بالمحصلة:

رفع درجة الحرارة يزيد من سرعة التفاعل بين المادة الحافظة والجراثيم ضمن الشكل  
← ستخلصنا من هذه الجراثيم ← تزداد ثباتية الشكل

**وبالتالي يُفترض:**

أن يتم حفظ الأشكال الصيدلانية بدرجات الحرارة العالية [30 و 35 مئوية].

**لكن:**

ما يحدث وما نراه حقاً وما يفرضه المنطق هو أن يتم حفظ الأشكال الصيدلانية في درجات حرارة منخفضة، فكيف ذلك؟

✦ للوهلة الأولى سنظن أن رفع درجة الحرارة يصب لصالح ثباتية الشكل وحفظه؛ لكن بالنظر إلى المدى البعيد، أثناء رفع درجة الحرارة لحفظ شراب ← يتم تحريض الجراثيم على التفاعل مع المادة الحافظة ← استهلكت المادة الحافظة والجراثيم الموجودة في الشراب ← أصبح لدينا الآن شراب ثابت (كون الجراثيم فيه مقتولة او مذبذبة) لكنه في ذات الوقت خال من المادة الحافظة..

✦ طالما أن هذا الشراب موجود على الرف فلا مشكلة لدينا، لكن المشكلة تأتي عند فتح هذا الشراب واستخدامه من قبل المريض، هذا الاستخدام سيفرض أن تلوثاً ما في الوسط الخارجي سيدخل إلى العبوة، وهذا التلوث الذي أتى سيستقر في الشراب ويتكاثر فيه ويخربه دونما أي رادع لأن المادة الحافظة كان قد تم استهلاكها.

**نتيجة:**

المادة الحافظة يجب أن تحمي الشكل من التلوث أثناء الاستخدام.



ما سبق نستنتج:

يجب أن يتم حفظ الشكل الصيدلاني بدرجة حرارة منخفضة ( $20^{\circ}\text{C}$  مثلاً) حيث يكون:

★ نمو الفطور بطيء

★ الجراثيم مثبتة

وبهذا فإن المادة الحافظة تكون غير مستهلكة ومستعدة لأي طارئ أو تلوث قد يأتي من الوسط الخارجي أثناء استخدام الشكل.

## F. العبوات

### 1) مادة العبوة

□ تؤثر مادة العبوة على العامل الحافظ، فكثير من أنواع البلاستيك تدمص المادة الحافظة وتقلص فعاليتها.

□ عبوات الألومنيوم \الخاصة بالكريمات\ هي أفضل بكثير من العبوات البلاستيكية لأن الأولى تضمن إخراج جرعة المرهم دون الحاجة لإدخال هواء بدلاً منها، أما الثانية فنلاحظ أنه بعد إخراج كمية من المرهم فإن العبوة تعود لشكلها الأصلي بعد إدخال كمية من الهواء، وهذا الهواء كما نعلم هو مصدر للتلوث.

### 2) شكل العبوة

كلما كانت مساحة سطح التماس مع الوسط الخارجي أصغر، كان الشكل أقل عرضة للتلوث، لكن هنا نلاحظ أن العكس هو الذي يحدث خاصة للمستحضرات التجارية، وهذا طبعاً لأغراض تسويقية.

**ننهي بهذه الفقرة ما بدأناه في المحاضرة السابقة..**

## ونبدأ بمحاضرتنا الجديدة ^.^

## أنظمة حفظ الأشكال الصيدلانية

## تنويه:

توجد في هذه المحاضرة الكثير من القوانين والجداول والتي أشار الدكتور إلى أننا "غير مطالبين بحفظها"، لكن لا غنى لنا عن فهمها طبعاً واستنتاج المعلومات الواردة فيها، لذلك يجب عدم إهمالها (باستثناء القوانين فهي غير هامة).

لنبدأ..

## أولاً: ما الغاية من نظام الحفظ؟؟

يختلف الهدف من نظام الحفظ متمثلاً بـ / المادة الحافظة / بشكل أساسي حسب طبيعة الشكل، وهنا نميز:

## [A] شكل صيدلاني نظيف

يهدف نظام الحفظ إلى منع تخرب الشكل الصيدلاني بالجراثيم المتواجدة ضمنه.

## [B] شكل صيدلاني عقيم متعدد الجرعة

يهدف نظام الحفظ هنا إلى الحفاظ على عقامة الشكل أثناء الاستخدام.

## المعايير الجرثومية المطلوبة في الشكل الصيدلاني النظيف

## ملاحظة:

نقول "جراثيم غير مرغوبة" ولا نقول "ممرضة".

أي شكل صيدلاني نظيف أو مادة أولية ستدخل في صياغة شكل نظيف لابد لها من أن تحقق شرطين هما:

← الحمل الحيوي لها أقل من الحد الجرثومي المسموح به والمحدد في دساتير الأدوية.



← أن لا تكون حاوية على جراثيم غير مرغوبة.

بالنسبة للجراثيم غير المرغوبة فهي تختلف بـ:

● طبيعة الشكل الصيدلاني

● طريق الإعطاء

● الدستور الدوائي

الجدول التالي يوضح لنا أمثلة عن مواد أولية مع الحد المسموح به من الجراثيم مع الجراثيم غير المرغوبة \ ليس للحفظ]

الجراثيم المرفوضة	محتوى الفطور والخمائر المسموح وجودها (في كلِّ جرام أو مل)	مجموع الجراثيم الهوائية المسموح وجودها ( في كلِّ جرام أو مل)	المادّة الأويّية
E-coli, Salmonella	10 <sup>2</sup>	10 <sup>4</sup>	الصمغ العربيّ Acacia
E-coli, Salmonella	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	الآغار Agar
E-coli, Salmonella		10 <sup>2</sup>	حمض الألبينيك Alginate acid
E-coli, bile tolerant Gram -ve bacteria	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	هيدروكسيد الألمنيوم Aluminium hydroxide
		10 <sup>3</sup>	البتونايت Bentonite
E-coli, Salmonella	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	الجيلاتين Gelatin
E-coli,	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	المواد الأويّية

Salmonella, S. aureus, bile tolerant Gram -ve bacteria			الطبيعية التي تعطي فموياً
--	--	--	---------------------------

### تعقيبات على الجدول:

- (1) لاحظ أن E.coli والسالمونيلا تكاد تكون مرفوضة في كل المواد الأولية وهذا منطقي لأن وجودها يدل على تلوث الشكل بالصراف الصحي ← هنالك احتمال أن أي جرثوم يتواجد بالصراف الصحي أن يتواجد ضمن هذه المادة الأولية.
- (2) لاحظ أنه أدرج للفطور عموداً خاصاً بها لأنه وكما لاحظنا سابقاً أنها هي التي تبدأ بالتخرب دوماً لقدرتها على تحمل نشاط مائي قليل.

وهذا جدول آخر يوضح أيضاً الحد الجرثومي والجراثيم المرفوضة للأشكال الصيدلانية:

الشكل الصيدلاني	مجموع الجراثيم الهوائية المسموح وجودها ( في كل غرام أو مل)	محتوى الفطور والخمائر المسموح وجودها (في كل غرام أو مل)	الجراثيم المرفوضة
الأشكال الفموية غير المائية (المضغوطات والكبسولات) (غير مائية لا نقصد بها الأشكال ذات الأساس الزيتي)	$10^3$	$10^2$	E-coli



E-coli	10	$10^2$	الأشكال المائية القموية (الشربات)
S. aureus P. aeruginosa	10	$10^2$	القطرات الأذنية والأنفية
S. aureus P. aeruginosa Candida albicana	10	$10^2$	الأشكال المهبلية
S.aureus P. aeruginosa	10	$10^2$	الأشكال الجلدية
S. aureus P. aeruginosa Gram -ve bile tolerant bacteria	10	$10^2$	الضبوبات
-	$10^2$	$10^3$	التحاميل
$\leq 10^2$ CFU of E-coli	$10^5$	$10^7$	النباتات الطبية التي يضاف لها ماء يغلي
Absence of E-coli, Salmonella, $\leq 10^3$ CFU gram -ve bacteria	$10^4$	$10^5$	النباتات الطبية بدون ماء يغلي

## تعقيبات على الجدول:

## أولاً: بالنسبة للحمل الحيوي

❖ كل شكل صيدلاني يحوي ماء يجب أن يكون محتواه من الجراثيم \والفطور\ أقل من الشكل الجاف.

❖ الأشكال الجافة /مضغوطات/: الحد المسموح به أعلى لأن النشاط المائي فيها قليل.

❖ **التحاميل:** أيضاً الحد المسموح به أعلى وذلك لأنها سواغات دسمة وبالتالي لن تخربها الجراثيم.

❖ **النباتات الطبية:** الحد الميكروبي الخاص بها هو الأعلى وذلك بسبب:

✓ أنها أشكال جافة ونشاطها المائي قليل.

✓ يتم غسيلها بالماء قبل استخدامها: هذا الأمر يسمح بتخفيف الحمل الحيوي حتى  $103 \text{ cFu/mL}$

✓ تُعالج النباتات قبل تصنيعها بتعريضها للـ *Super Heated Steam IR* لكن يبقى الحمل الحيوي لها أعلى من باقي الأشكال لأنها ذات مصدر طبيعي كما ذكرنا سابقاً.

### ثانياً: بالنسبة للجراثيم المرفوضة

○ **الأشكال الفموية:** الخوف الأكبر من الإمعائيات {*E.coli*}

○ **الأشكال الجلدية:** الخوف الأكبر من العنقوديات والزوائف [*E.coli* لا تسبب خطراً].

○ **الأشكال المهبالية:** هنالك خوف من الفطور.

○ **النباتات الطبية:** نلاحظ أنه سُمح بالـ *E.coli* لكن بأعداد محدودة، لأننا نعلم أن العمليات التي ستجرى عليها لاحقاً ستخفف كثيراً الحمل الحيوي من الـ *E.coli*.

## القطورات vs العنقوديات vs الزوائف

1) \القطورات العينية يجب أن تكون خالية من الزوائف\

هذا الكلام بديهي فهي أصلاً عقيمة، لكن معنى هذا الكلام أنها يجب أن تكون خالية من الزوائف أثناء الاستخدام، بمعنى آخر يجب أن يكون العامل الحافظ المستخدم فيها فعالاً على الزوائف.



## 2) خطورة الزوائف على العين أكبر بكثير من خطورة العنقوديات

وذلك أن العنقوديات تشكل جزءاً من الفلورا الطبيعية في الملتحمة، لذلك حتى لو تلوثت القطرة بها فإن إمرضيتها لن تكون أخطر من تلوثها بالزوائف.

### وقاية المنتج أثناء الاستخدام

أثناء الاستخدام يتعرّض الشكل الصيدلانيّ إلى إساءات متكرّرة لا نستطيع تجنبها (المقصود بالإساءة هو التلوّث)، فمثلاً علبة الكريم أو الجل ذات قطر واسع (لإرضاء المُستهلك)، وعلب الشرابات كذلك الأمر لها قطر واسع لا يمكننا تصغيره لأن ذلك سيؤثر على استرداد الشكل الصيدلانيّ من العبوة (أي عملية السكب).

إذا العبوات تمتلك عيوب لا نستطيع تجاوزها لظروف عديدة لذلك نحن بحاجة إلى جملة حفظ وإلى المحافظة على هذه الجملة بحيث تبقى فعّالة طيلة مدّة استخدام الشكل الصيدلانيّ، ومع أن الشركة غير قادرة على ضمان حفظ المنتج (أثناء الاستعمال) إلا أنّها مسؤولة فيما اذا تلوث المنتج وسبب مشكلة لدى المريض.

وكما نعلم أنه لا يجوز وضع الأقراص tablets ضمن البراد لأنها ستمتصّ رطوبة وتؤدي إلى تخرّبها.

### التكيف الجرثومي

- ♦ إن بقاء الخلية الميكروبيّة لفترة طويلة على تماس مع المواد المثبّطة لها يجعلها قادرة على تغيير طريقة التآثر بها.
- ♦ ففي الصادات الحيوية مثلاً قد تغيّر الجراثيم الحساسة للسلفوناميدات طريقة استقلالها، والجراثيم الحساسة لصادات البييتالاكتام ممكن أن تغيّر البروتين الرابط للبنسلينات في جدارها الخلويّ، وعلى نفس المبدأ ممكن أن تطوّر الجراثيم مقاومة للمواد الحافظة بإجراء طفرة Mutation أو تلاؤم adaption يساعدها على العيش ضمن الشكل الصيدلانيّ دون تآثر بالمواد الحافظة.

- ♦ بالنسبة للفطور لا يوجد لدينا مشكلة كبيرة مع الخمائر *Yeasts* فهي لا تمتلك شكل مقاوم، بينما تكون المشكلة الكبيرة مع فطور العفن *Molds*، حيث تمتلك فطور العفن شكلاً إعاشياً خيطياً *Filamentous form* قادر على تشكيل أبواغ *Spores* مقاومة أي أنها أكثر قدرة على التكيف والتلاؤم، لذلك يُفضّل عند تحضير الشكل الصيدلاني أن يكون عدد العفن في الحدود الدنيا.

## مبادئ نظام الحفظ

كما ذكرنا سابقاً أن نظام الحفظ هو مجموع:

عوامل مساعدة [فيزيائية وكيميائية]	مادة حافظة
مساعدة	أساسية
يجب أن توجد (واحد على الأقل)	لا تكفي لوحدها

تحدثنا عن العوامل الفيزيائية والكيميائية في سياق الشرح قليلاً [حرارة -  $pH$  - نشاط مائي]، وسنفصل الآن بخواص المادة الحافظة..

### ملاحظة هامة:

في الأشكال النظيفة فإن عوامل جملة الحفظ هي سر من أسرار الصيغة، أما الأشكال العقيمة فيجب حتماً وحكماً التصريح بها.

### ملاحظة:

العوامل المساعدة الكيميائية: هي مكونات كيميائية ضمن الشكل الصيدلاني لها فعالية حافظة لكنها ليست موجودة بهدف الحفظ، ومثالها: إذا كانت الهادة الفعالة صاداً حيوياً أو مضاداً فطرياً، أو إذا أضفنا EDTA



## أولاً: سمات المادة الحافظة

يجب أن تتوفر في المادة الحافظة نظرياً الصفات التالية:

### 1] أن يكون لها طيف واسع من التأثير المضاد للمتعضيات الدقيقة

كنا نعرفّ الصاد الحيوي الواسع الطيف *Wide spectrum* في مقرر الجراثيم أنه الصاد الذي يؤثر بشكل رئيسي على أحد نوعي الجراثيم (سلبية أو إيجابية الغرام) ويمتدّ تأثيره إلى النوع الآخر، أمّا هنا نحن نريد للمادّة الحافظة أن تؤثر على جميع الجراثيم والفطور أيضاً على حدٍ سواء، ولكن هذا الكلام غير موجود عملياً، فمثلاً النيباجين والنيبازول فعالين بشكل جيد ضدّ الفطور وضدّ إيجابيات الغرام ولكن نحتاج إلى تراكيز عالية<sup>1</sup> منها ضدّ سلبيات الغرام وغير فعّالة ضدّ الزائفة الزنجارية.

### 2] أن تكون فعّالة وثابتة على مدى قيم الـ pH المصادفة في

#### المنتجات الصيدلانية والتجميلية

ما يحدّد pH الشكل الصيدلانيّ هو ثبات المادّة الفعّالة على الرفّ أثناء الحفظ، وكلّ مادّة فعّالة لها pH ثابتة مختلفة، ويوجد لدينا مئات أو آلاف الموادّ الفعّالة لذلك من الصفات المرغوبة في المادّة الحافظة التي نتمنّى وجودها هي الثبات والفعّالية على مجال واسع من درجات الـ pH.

<sup>1</sup> وهذه التراكيز العالية تكون ذات سمّية على الإنسان لذلك لا نستطيع استخدامها بتراكيز مرتفعة.

3] أن تكون متوافقة مع الأجزاء المكوّنة للصيغة ومع موادّ التغليف وعدم التفاعل مع عناصر الصيغة، وبالتالي تقلّل من خسارة المادّة الحافظة والأهم من ذلك ألاّ تبدّل الخواص العلاجيّة للدواء

إذاً نحن سنضيف إلى الشكل الصيدلانيّ مادّة حافظة كيميائيّة ذات فعاليّة ضدّ الجراثيم وبما أنّها مادة كيميائيّة ستؤثّر أيضاً على الموادّ الأخرى في الصيغة (المادّة فعالة، السواغات [كالمنكّهات والملونات...])، ونحن نرغب بمادّة حافظة لا تمتلك هذا التأثير...

4] أن لا تؤثر على الخواص الفيزيائيّة للمنتج (اللون، النقاء، الرائحة، الطعم، اللزوجة، التركيب... الخ)

5] أن يكون لها معامل توزّع زيت في ماء مناسب ليضمن تركيز جيّد للمادّة الحافظة في الجزء المائيّ للمنتج

بالرغم من أنّ النموّ الجرثوميّ يتمّ فقط في الجزء المائيّ والمادّة الحافظة لا تعمل إلى في الوسط المائيّ فيجب أن تكون للمادّة نسبة توزّع جيّدة في الطور الزيتيّ (وسنفضل لاحقاً في هذه النقطة عند الحديث عن التوزّع)

6] أن تُوقف فعاليّة العضويّات الدقيقة بسرعة كافية لمنع تكيف الجرثوم مع نظام الحفظ (مفيدة في الأشكال العقيمة)

〈 في اختبار التحديّ *Challenge test* (الذي أجريناه في العملي) كانت دساتير الأدوية سابقاً تقول أنّه يكفي أن لا تسمح المادّة الحافظة للجراثيم بالنموّ والزيادة، أمّا حديثاً اختلف الأمر وأصبحت الدساتير تشترط أن تؤدّي المادّة الحافظة إلى تقليل عدد الجراثيم وتختلف النسبة بين الأشكال الصيدلانية المختلفة

〈 وتضمنت آليّة إجراء الاختبار كما وجدنا إضافة المعلق الجرثوميّ إلى الشكل



الصيدلانيّ بحيث يصبح عدد الجراثيم في الشكل  $10^7$  في المل والقيام بعدّ الجراثيم عملياً في اللحظة 0 (بعد الزرع على السطح والحضن...)، وإعادة العدّ بعد 3 ساعات ثم 6 ثم 12 ثم 24 ساعة ثم بعد 3 أيام ثم بعد أسبوع ثم بعد 14 يوم ثم بعد 28 يوم، وكلّما كانت سرعة قتل المادة الحافظة للجراثيم أكبر كلّما كانت المادة الحافظة أفضل، لماذا؟

بسبب التلاؤم والتكيّف الجرثوميّ، فمثلاً الفطور قد تلوّث الشكل الصيدلانيّ فلأبواغ الفطريّة منتشرة بكثرة، وهذه الأبواغ تحتاج إلى 7 أيام حتى تنمو وتتكيّف ولهذا السبب نحن نريد للمادّة الحافظة أن تسبق تكيّف الفطر وتقتله قبل أن ينمو ويتكيّف (فنحن نلعب هنا على بطاء نموّ الفطر).

7] يجب أن تكون آمنة للاستخدام، بأن تكون غير سامّة عن طريق الفم وغير مهيجّة أو مسببة لأيّ ردّة فعل كالحساسية مثلاً على الجلد والأغشية المخاطيّة:

☆ من الموادّ الحافظة التي تسبّب سميّة مشتقّات الزئبق *phenyl mercury* وهي تسبّب سميّة تراكميّة ولا يمكننا الاستغناء عنها فهي سيّدة الموادّ الحافظة في الأشكال الحقنيّة والعينيّة وهذه الأشكال هي الأكثر استخداماً وبالتالي ستسبّب السميّة التراكميّة خاصّةً إذا كان الاستخدام مدى الحياة..

☆ من الأمثلة على ذلك الإنسولين الذي يستخدم لدى مرضى السكري النمط الأول (Type 1) الذي غالباً ما يُكتشف في مرحلة عمرية مبكرة ويستمر مدى الحياة، ومن غير الممكن أن يأتي الإنسولين ضمن أشكال وحيدة الجرعة، والعامل الحافظ الأساسي المستخدم هو مشتقات الـ *phenyl mercury* وبالتالي هناك خطر التراكم تحت الجلد، وسيسبب حساسية.. لذلك يلجأ الطبيب لتغيير الاسم التجاري للإنسولين لمريضه كل فترة حتى يُغيّر العامل الحافظ ولا يصل إلى مرحلة السميّة.

8] أن تتوافق مع المواصفات والقوانين الحكومية الناظمة، وأن تستخدم بما يتوافق مع المستويات المسموح بها

9] أن تكون رخيصة بحيث لا تزيد تكلفة المنتج الصيدلاني كثيراً حيث يؤثر ذلك على القدرة التنافسية للشكل الصيدلاني في السوق.

طبعاً لا تتوفر عموماً أي مادة حافظة فيها جميع الشروط السابقة.

والجدول التالي يبين استخدام المواد الحافظة في الصناعة الصيدلانية:

ملاحظة: هذا الجدول تأتي منه أسئلة كثيرة لذلك يفضل حفظه.

المادة الحافظة	مستحضرات عينية	مستحضرات موضعية	مستحضرات فموية	قابل للحقن
Benzalkonium chloride	+	+	-	+
Benzoic acid (+salts)	-	+	+	-
Benzyl alcohol	-	+	-	+
Bronopol	-	+	+	-
Cetrimide	+	+	-	-
Chlorbutanol	+	-	-	+
Chlorhexidine	+	+	-	-
Chlorocresol	-	+	-	+
Cresol	-	+	-	+
Ethanol	-	-	-	-
Parabens (methyl, ethyl, butyl, propyl +salts)	(+)	+	+	(+)
Phenol	-	+	-	+
Phenoxyethanol	-	+	-	-



-	-	-	+	Phenyl mercuric salts
-	+	+	-	Sorbic acid
+	-	-	+	Thiomersal

### ملاحظات حول الجدول:

- ◀ البنزالكونيوم كلورايد يستخدم في المستحضرات الموضعية فقط إذا لم يكن له بديل.
- ◀ القوسين (+) في البارابينات تعني أنه يستخدم عند الضرورة عندما لا يوجد بديل له ويجب مشاركته طبعاً مع الـ EDTA من أجل الفعالية على عصيات القيح الأزرق.
- ◀ مشتقات البارابين مفضلة لأنها تعمل بدرجات حموضة واسعة (4 - 8).
- ◀ الفينوكسي إيتانول من المواد الحافظة المفضلة في اللقاحات Vaccines

### الجدول التالي يظهر مكان تأثير المادة الحافظة في الخلية الميكروبية:

مكان تأثير المادة الحافظة في الخلية الميكروبية Site of preservative activity in microbial cell		
الجدار الخلوي Cell wall	الغشاء السيتوبلازمي Cytoplasmic membrane	السيتوبلازما Cytoplasm
Phenols	2-phenoxyethanol	2-phenoxyethanol and other organic alcohols
Aryl and alkyl acids	parabens	Aryl and alkyl acids
Organo mercurial	Organo mercurial	Halogenated preservatives
EDTA (edetic acid)	EDTA	
Chlorhexidine, Cetrimide	Chlorhexidine , hexachlorophene	Chlorhexidine (high concentration)

glutaraldehyde	Formaldehyde donators e.g. bronopols, imidurea	Formaldehyde donators e.g. bronopols, imidurea
Anionic surfactants	Benzalkonium chloride (BKC)	

لاحظ أنّ الكلورهيكزيدين يؤثر في السيتوبلازما والغشاء السيتوبلازمي والجدار الخلوي، ولم يطلب الدكتور حفظ الجدول وذكره للاطلاع فقط.

## ثانياً: العوامل المؤثرة على فعالية المواد الحافظة

### 1) التركيز

- التفاعل بين المادة الحافظة والجرثوم هو تفاعل كمي وبالتالي ستقل فعالية الحفظ إذا نقص تركيز المادة الحافظة أو زاد الحمل الجرثومي.
- تتباين المواد من حيث فقدانها الفعالية بخفض تركيزها، فهناك مواد تخسر قسماً كبيراً من فعاليتها بتمديدتها، وهناك مواد لا تتأثر كثيراً بالتمديد \نقص التركيز.
- العلاقة التي تحدد علاقة فعالية المادة بتركيزها هي \غير هام:

$$C_1^\eta \cdot t_1 = C_2^\eta \cdot t_2 \quad \Leftrightarrow \quad \left(\frac{C_1}{C_2}\right)^\eta = \frac{t_2}{t_1}$$

حيث:

↪  $C_1$  و  $C_2$ : تركيزين مختلفين للمادة الحافظة.

↪  $t_1$  و  $t_2$ : الزمن الخاص لإنجاز المستوى نفسه من النقص في عدد الجراثيم.

↪  $\eta$  (إيتا): معامل التركيز الأسّيّ *Concentration exponent*.



يعتبر معامل التركيز الأسّي (معامل التمديد) مقياس لتأثير التغيرات في التركيز (أو مستوى التمديد) على سرعة القتل الجرثومي ويمكن حسابه باشتقاقه رياضياً من المعادلتين السابقتين فنجد:

$$\eta = \frac{\log t_2 - \log t_1}{\log C_1 - \log C_2}$$

### معامل التركيز الأسّي يختلف باختلاف:

- المادة الحافظة المدروسة
- المتعضية / هل هي جرثوم أو فطر وما هو نوع هذا الجرثوم\الفطر؟/

✿ ويمكن استنتاج نسبة النقص في الفعالية كما تشير العلاقة السابقة بمعرفة نسبة النقص في التركيز ورفعها بالقوة إلى معامل التركيز الأسّي.

✿ فمثلاً الفينول ذو معامل تركيز أسّي  $\eta = 6$  فإذا تمّ تمديد الفينول إلى النصف فهذا يعني أن النقص في الفعالية:

$$\left(\frac{1}{2}\right)^6 = \frac{1}{64}$$

← تفسر هذه النتيجة على أنّ تمديد الفينول إلى نصف تركيزه يؤدي إلى نقصان فعاليته وكأنما تمّ تمديد 64 مرة!!

ويبين الجدول التالي مقدار النقص في الفعالية لبعض المركبات باختلاف معامل التركيز الأسّي ونسبة النقص في التركيز (جميعها محسوب من العلاقة السابقة):

جزء الفعالية المتبقي عند التمديد إلى:		معامل التركيز $\eta$
1\3 الثلث	1\2 النصف	
1\3	1\2	1
1\9	1\4	2

1\27	1\8	3
1\81	1\16	4
1\243	1\32	5
1\729	1\64	6
1\2187	1\128	7
1\6561	1\256	8

ملاحظة: هذا يفسر كيف أن أحد وسائل أبطال فعالية المادة الحافظة كان التمديد.

□ يهمننا هذا المعيار بشكل كبير جداً عند تقييم فعالية المادة الحافظة في الأشكال الصيدلانية، فالجزء الفعّال من المادّة الحافظة كما نعلم هو الجزء الحرّ في الوسط المائيّ لكن ليست كلّ المادّة الحافظة الموجودة في الشكل الصيدلانيّ حرّة ومتاحة للقضاء على الجراثيم.

□ ثمة جزء من المادة الحافظة مدمص على سطح العبوة من الداخل، وآخر مرتبط على العوالق الموجودة فيما إذا كان الشكل معلّقاً مثلاً، وجزء آخر مدمص على الخلايا الجرثوميّة التي تفاعل معها، فجميع هذه الأجزاء تنقص التركيز الحرّ للمادّة الحافظة والذي ينقص بدوره من فعاليتها المضادّة للجراثيم.

□ فإذا كانت هذه المادة الحافظة من مشتقات الفينول مثلاً فإنّ نقصان التركيز الحرّ بمقدار زهيد سيؤثر بشكل كبير على فعاليتها وقد يؤدي إلى فشل جملة الحفظ للشكل الصيدلانيّ كاملةً.



## 2) تأثير الـ pH

ذكرنا سابقاً عند الحديث عن المطهرات *Disinfectants* أن درجة *pH* تلعب دوراً كبيراً في التأثير على فعالية بعض المواد الحافظة ووجدنا أن التأثير يكون على نوعين:

### فيزيائي

يؤدي تغيير الـ *pH* إلى تغيير الحالة الفيزيائية للمطهر من حالة غير فعالة إلى حالة فعالة أو بالعكس، كما في الغلوتار ألدهيد الذي وجدنا أنه يكون بشكل متمائر (غير فعال) في الوسط الحمضي ليصبح حراً وفعالاً في الوسط القلوي.

### كيميائي

يؤدي تغيير الـ *pH* إلى تغيير كيميائي في المطهر بحيث يؤثر على نسبة الشكل غير المتشرد (الفعال) إلى المتشرد (غير الفعال) كما في حمض تحت الكلوري *HOCl* الذي وجدنا أن الشكل المبرتن له أكثر فعالية من الشكل غير المبرتن *OCl* بحوالي مئة مرة.

↪ وما ينطبق على المطهرات ينطبق على المواد الحافظة.

↪ ولا تنحصر تأثيرات درجة الحموضة على فعالية المادة الحافظة فحسب وإنما قد تؤثر أيضاً على سرعة النمو الجرثومي وعلى القدرة المطهرة للمادة الحافظة نفسها وتؤثر حتى على ارتباط الخلية الجرثومية بالمادة الحافظة.

↪ وكما ذكرنا أن ما يحدد درجة الـ *pH* الملائمة للشكل الصيدلاني هو ثباتية المادة الدوائية لذلك يجب اختيار المادة الحافظة الملائمة لبهاء الشكل الصيدلاني لا تغيير درجة الحموضة وفقاً لفعالية المادة الحافظة.

↪ ويمكننا معرفة نسبة الشكل غير المتشرد من إجمالي الشكل الكلي للمادة الحافظة (المتشرد+غير المتشرد) اعتماداً على معرفة *pH* الوسط و *pKa* المادة الحافظة وفق العلاقة التالية المتشقة من معادلة هندرسون-هاسلباخ:

$$\text{Ratio of nonionized form} = \frac{1}{1 + \text{anti log}(pH + pK_a)}$$

← وبالتالي تفيدنا المعادلة السابقة في التنبؤ بتأثير الـ pH على فعالية المادة الحافظة.

ويبين الجدول التالي أمثلة عن معامل التركيز الأسّي ومجال الـ pH المثالي لبعض المواد الحافظة المستعملة في الأنتكال الصيدلانية:

### (يفضل التركيز على قيم الـ pH)

مجال الـ pH الأمثل	معامل التركيز η	المادة الحافظة
متحرر 4-10	(1.8y - 9m) , 3.5	Benzalkonium chloride
حمضي 2-5	3.5 y	Benzoic acid (+salts)
حمضي ≤ 5	(4y , 2m) , 6.6	Benzyl alcohol
5-7	0.9	Bronopol
متحرر 4-10	1	Cetrimide
حمضي ≤ 4	2	Chlorbutanol
معتدل 5-8	1.9	Chlorhexidine
حمضي ≤ 8.5	8.3	Chlorocresol
حمضي ≤ 9	8	Cresol
حمضي	(5.7y, 3m) , 4.5	Ethanol
حمضي 3-9.5	2.5	Parabens (methyl, ethyl, butyl, propyl +salts)
حمضي ≤ 9	(4y, 4.3m) , 5.8	Phenol
متحرر	9	Phenoxyethanol
معتدل 6-8	1	Phenyl mercuric salts
حمضي ≤ 6.5	3.1	Sorbic acid
حمضي ≤ 4	(1.6y , 1.8m) , 1.3	Sulphites, inorganic



7.8 معتدل	1	Thiomersal
-----------	---	------------

### ملاحظات على الجدول:

← معامل التركيز الأساسي الوارد في الجدول هو لتأثير التمديد على فعالية المادة المادة الحافظة ضد الجراثيم إلا إذا أشير بخلاف ذلك: فالحرف m يدل على التأثير على الفطور الخيطية (العفن molds) والحرف y يدل على التأثير على الخمائر (yeasts).

← عند الإشارة بكلمة متحرر في مجال pH المثالي هذا يعني أن المادة الحافظة فعالة في مختلف درجات الحموضة.

← لاحظ أن معامل التركيز الأساسي للبنزالكونيوم كلوريد على العفن هو 9 (مرتفع جداً) ونستطيع أن نتبين من ذلك مدى خطورة العفن على الأشكال الصيدلانية والحاجة إلى مادة حافظة تتمتع بفعالية عليها.

← التيومرسال معامل التركيز الأساسي له 1 (منخفض وهذه ميزة) ومجال الحموضة المثالي له هو المعتدل لذلك يفضل استخدامه في المستحضرات الحقن والقطرات العينية.

### 3) تأثير الحرارة

✦ المادة الحافظة مثلها كمثل أي مادة مطهرة تزداد فعاليتها المضادة للجراثيم بزيادة درجة الحرارة.

✦ وقد تمّ التوصل إلى علاقة رياضية تفيد في تقييم تأثير ارتفاع درجة الحرارة على فعالية المطهر من خلال ربطها بعامل الزمن وفق مايلي:

$$Q_{10} = \frac{t_T}{t_{(T+10)}}$$

حيث:

↩  $t_T$ : زمن القتل عند درجة حرارة معينة.

↩  $t_{T+10}$ : زمن القتل عند درجة حرارة أكبر بعشر درجات من الدرجة السابقة.

↩  $Q_{10}$ : تغيّر الفعالية أو قدرة التطهير عند تغيّر درجة الحرارة بمقدار عشر درجات مئوية.

✦ وبما أن زيادة درجة الحرارة يؤدي إلى زيادة فعالية المادة المطهرة أو الحافظة فإنه يؤدي إلى نقص الزمن اللازم للقضاء على الجراثيم  $Q_{10} > 1$

✦ وكما في معامل التركيز الأسي فإن  $Q_{10}$  لا تختلف بين مادة حافظة وأخرى فحسب بل تختلف أيضاً بحسب الجرثوم الذي تؤثر عليه المادة الحافظة.

**ولتوضيح تأثير رفع درجة الحرارة على فعالية المادة الحافظة أورد الدكتور المثال التالي:**

بفرض أنه لدينا معلّق جرثومي تركيزه من رتبة  $10^7$  CFU/ml وقمنا بتطبيق مادّة حافظة (مطهرة) على هذا المعلق ولتكن الكحول بتركيز 70% في الدرجة 20 مئوية ووجدنا أن الزمن اللازم لإنقاص تعداد الجراثيم من  $10^7$  إلى  $10^2$  CFU/ml هو 30 دقيقة فرضاً.

✓ نعيد التجربة السابقة مع تثبيت كافّة الشروط باستثناء درجة حرارة التطبيق التي نرفعها لتصبح 30 درجة مئوية ونلاحظ الزمن اللازم كي تخفض المادّة الحافظة التركيز بنفس المقدار السابق وليكن مثلاً 15 دقيقة.

✓ نسبة النقص في مقدار التركيز الأول \ التركيز الثاني هو ما يدلّ عليه مصطلح

$Q_{10}$



ويبين الجدول التالي قيم  $Q_{10}$  لبعض المواد الحافظة الموجودة:

المادة الحافظة	$Q_{10}$
Benzalkonium chloride	2.9 - 5.8
Benzyl alcohol	2.3 - 7.2
Bronopol	2.9
Chlorhexidine	3 - 16
Chlorocresol , cresol	3 - 5
Phenol	5
Sorbic acid	2.3
Ethanol	45

## تعقيبات على الجدول:

- عندما نجد أن للقيمة  $Q_{10}$  مجال فهذا يدل على تفاوتها بشكل كبير بين جرثوم وآخر.
- نلاحظ أن قيمة  $Q_{10}$  للإيتانول مرتفعة دليل أن فعاليته تزداد بشكل كبير بزيادة درجة حرارة التطبيق وقد يؤدي ذلك إلى أن يصبح الإيتانول فعالاً على فيروس HIV وبعض البذيرات الجرثومية، لكن مشكلته أنه يتطاير بسرعة حتى بدرجة الحرارة العادية فلا تستمر فعاليته.

## 4) تأثير التوزع في الجمل متعددة الأطوار

يؤثر عدد أطوار الشكل الصيدلاني كثيراً على المادة الحافظة فنميز:

## A. طور وحيد \ شراب

هنا لا توجد أي مشاكل فالمادة الحافظة سيكون توزيعها متجانساً ضمن الشكل بأكمله.

## B. طورين \معلقا\ (طور سائل وطور صلب)

هنا تكون لدينا مشكلة ادمصاص المادة الحافظة على أجزاء الطور الداخلي مما يؤدي لنقص هذا التركيز الحر للمادة الحافظة.

والمشكلة الأكبر تحصل إذا كان هذا المعلق مضاداً للحموضة، لسببين:

✓ ادمصاص المادة الحافظة على الطور الداخلي الناعم جداً

✓ معلقات مضادات الحموضة ذات طبيعة قلوية وهذا الوسط يدعم النمو الجرثومي،  
ولذلك >> تعد المعلقات المضادة للحموضة أسوأ الأشكال استخداماً للحفظ <<

ولذلك نلاحظ أن الدستور الأمريكي قد أفرد لها تصنيفاً خاصاً /category IV/ من حيث قدرة الحفظ:

## دراسة:

تم إخضاع 13 معلق مضاد للحموضة لشركات عالمية قدرة الحفظ، اثنان منها فقط حقق المتطلبات الدستورية حسب USP والذي يعد الأكر تهاوناً من حيث الشروط التي يفرضها بالمقارنة مع باقي الدساتير.

## C. طورين أو أكثر /مستحلب/ (ماء+زيت+عامل فعال على السطح)

هنا لدينا مشكلتين:

↔ توزع المادة الحافظة بين الماء والزيت /نفضل الأكثر توزعاً/

↔ ادمصاص المادة الحافظة على العامل الفعال على السطح

✦ **المشكلة الأولى** يتم حلها باختبار العامل الحافظ المناسب، أما **المشكلة الثانية**

فهي حتماً ستخفض التركيز الحر للمادة الحافظة، ولذلك نجد أننا في الجلسات

العملية كنا نقوم بإبطال فعالية المادة الحافظة باستخدام الماء والتوين (والذي

هو عامل فعال على السطح)، وقلنا أن هذا الإبطال هو شكل من أشكال التمديد.



✦ بالنسبة للتوين \العوامل الفعالة على السطح عموماً\ فإن تراكيزه هي التي تحدد صفاته، فتكون:

✦ 0.1 ← 0.3% : يبعد الخلايا الجرثومية عن بعضها دون قتلها أو تثبيطها.

✦ 2 ← 4% : يدمص المادة الحافظة

✦ أكثر من 4% : له تأثير قاتل للخلية الجرثومية.

ضمن المستحلبات ولا سيما الكريمات يتم استخدام التركيز الثاني، وهذا يفرض التساؤل التالي: ألن يبطل هذا التركيز الفعالية الحافظة مؤدياً لتلوث الشكل؟

الجواب:

في الواقع نعم، لكن نستطيع أن نستغل ظاهرة الامتصاص لصالح زيادة الحفظ وفقاً للطريقة التالية:

لما أن الشكل موضعي ← لا يوجد امتصاص (أو امتصاص قليل) ← لا خوف من سمية المادة الحافظة ← يمكن استخدام كمية أكبر من المادة الحافظة  
لهذه الكمية الكبيرة ستشبع العامل الفعال على السطح فيصبح كأنه مستودع أو خزان لتحرير المادة الحافظة، الأمر الذي يزيد من قدرة الحفظ.

**سؤال: ألا نستطيع أن نستفيد من خاصية الامتصاص في المعلقات؟**

بالطبع لا، فالمعلقات أشكال فموية ← هنالك سمية مترتبة على رفع تركيز العامل الحافظ.

إذاً نستنتج أن ادمصاص جزء من المادّة الحافظة على سطح العامل الاستحلابي وتوزعها في الأطوار المختلفة شكّل ما يشبه المستودع أو المخزن للمادّة الحافظة في النظام متعدّد الأطوار وبالتالي انعكس بشكل إيجابي على حفظه وثباتيته.

رياضياً يمكن اشتقاق العلاقة التالية لحساب تراكيز المادة الحافظة الموجودة في الطور المائي وذلك في الجمل الصيدلانية المؤلفة من طورين فقط:

$$C_w = \frac{C(\theta + 1)}{K_w^o \theta + 1}$$

حيث:  $C_w$ : تركيز المادة الحافظة في الطور المائي.

$C$ : التركيز الكلي للمادة الحافظة.

$\theta$ : نسبة الزيت: الماء.

$K_w^o$ : معامل التوزع زيت\ماء.

ويمكن تعميم العلاقة السابقة في حالة الجمل عديدة الأطوار لتصبح على الشكل التالي:

$$C_w = \frac{C(\theta + 1)}{K_w^o \theta + R}$$

حيث:  $R$ : نسبة التركيز الكلي للمادة الحافظة إلى التركيز الحر في نفس الطور وقيمته دوماً أكبر من 1.

## 5) تأثير حجم التلوث

إن نوع وكمية الجراثيم البدئية الموجودة في الشكل الصيدلاني تؤثر على ثباتيته ويعود السبب إلى أنها تؤثر على المادة الحافظة وتسهلها مما يؤدي إلى نقص تركيزها في الشكل الصيدلاني وبالتالي يصبح الشكل قليل الاحتمال للتلوث الخارجي وهو ضعيف من الناحية الميكروبيولوجية.

لذلك تم تعريف مصطلح يسمى **قدرة الحفظ Preservative capacity** وهو يدل على استمرار قدرة المادة الحافظة على حماية الشكل الصيدلاني وحفظه خلال فترة الاستعمال التي تتعرض فيها لـ "إساءات" تتمثل بالتلوث الذي يؤدي إلى نقص تركيزها واستهلاكها من قبل الجراثيم.



تعتبر دراسة هذه الناحية من الأهمية بمكان عند تقييم ثباتية الأشكال الصيدلانية من الناحية الميكروبية، ففي الأشكال الصيدلانية غير العقيمة لا يهمننا ما هي جملة الحفظ المستخدمة بمعنى أنه ليس لزاماً على المصنع أن يصرح بها على العبوة ويكفي في مخابر المراقبة الجرثومية التأكد من كفاءتها في حماية المنتج حتى ولو لم يكن المحلل يعرف مكوناتها أصلاً، في حين أنه في الأشكال الصيدلانية العقيمة الأمر مختلف فيجب على المصنع أن يصرح بالمادة الحافظة المستخدمة وتركيزها على العبوة الخارجية للمستحضر لأنه في بعض الحالات قد يلجأ الطبيب إلى تفضيل مستحضر عقيم على آخر لا لاختلاف المادة الفعالة وإنما فقط لاختلاف المادة الحافظة بينهما.

ومن الطرق التي اقترحتها دساتير الأدوية لتقييم قدرة الحفظ هو ما **يسمى اختبار التحدي Challenge test**:

- وهو يتم بإضافة كمية معلومة من الجراثيم إلى الشكل الصيدلاني ومراقبة تأثير المادة الحافظة على المحتوى الجرثومي للشراب خلال فترة شهر تقريباً.
- حيث قسمت دساتير الأدوية الأشكال الصيدلانية إلى مجموعات واشترط في كل مجموعة معايير معينة من حيث نسبة النقص في العدد المضاف:

■ المجموعة I: مجموعة الأشكال العقيمة.

■ المجموعة II: مجموعة الأشكال الموضعية.

■ المجموعة III: مجموعة الأشكال الفموية.

■ المجموعة IV: (في الدستور الأمريكي فقط) التي تنتمي إليها مضادات الحموضة.

- نأخذ عينات كما ذكرنا من الشكل الصيدلاني المفحوص في فترات زمنية معينة ونحسب النقص في عدد الجراثيم نسبة إلى العدد المضاف.

○ فبالنظر إلى المجموعة الأولى على سبيل المثال وهي مجموعة الأشكال الصيدلانية العقيمة (الحقنية أو القطورات العينية مثلاً) نجد أن المعايير المطلوبة فيها مختلفة بين الدستورين الأمريكي والبريطاني:

✓ فدستور الأدوية البريطاني يشترط أن تخفّض المادّة الحافظة عدد الجرّاثيم  $1\log$  cycle خلال الساعات الستّة الأولى فقط و  $3\log$  cycle في الأسبوع الأول وثبات العدد فيما بعد.

✓ بينما في دستور الأدوية الأمريكي يُشترط أن تخفّض المادّة الحافظة عدد الجرّاثيم  $1\log$  cycle خلال الأيام الثلاثة الأولى و  $3\log$  cycle خلال أسبوعين وثبات العدد فيما بعد.

○ وبالنسبة للمجموعة الرابعة فهي موجودة فقط في دستور الأدوية الأمريكي الذي ينص على أن المادة الحافظة يكفي لها كي تكون فعالة فيها أن تحافظ فقط على ثبات عدد الجرّاثيم المضافة إلى العينة ذلك أن وسط الشكل قلوي يساعد على نمو الجرّاثيم، في حين أن دستور الأدوية البريطاني لا يعتد بهذا الأمر ويعتبرها جزء من المجموعة الثالثة تنطبق عليها معاييرها.

ملاحظة:

يوقف اختبار قدرة الحفظ إذا زاد العدد الجرثومي.

## 6) طيف الفعالية

المادة الحافظة المثالية واسعة الطيف، أي:

فعالة على الجرّاثيم + فعالة على الفطور + فعالة على البذيرات

وبالطبع وجود مثل هذه المادة قليل، لذلك يلجأ لتوسيع الطيف باستخدام مشاركات من مواد حافظة.



من المشاركات نذكر:

↔ بنزألكونيوم كلورايد + بارابين

↔ ميتيل بارابين + بروبيل بارابين [يغطيان معاً الطور المائي والزيت].

↔ بارابين + فينوكسي ايتانول + برونوبول

↔ بنزألكونيوم كلورايد + كلور هيكسيدين

↔ بنزألكونيوم كلورايد + EDTA [مشاركة شائعة بالقطورات] (هام)

هذه المشاركة شائعة في القطورات وكما نعلم أن العين يأتي عليها الخطر من جرثومتي:

(A) العنقوديات: تسبب التهاب الملتحمة

(B) الزوائف: تسبب العمى

- البنزألكونيوم كلورايد ← فعال على الإيجابيات {عنقوديات}، غير فعال على السلبيات {زوائف}
- عند إضافة EDTA تزداد فعاليته على الزوائف وتقل على العنقوديات

فالخوف الأكبر من الزوائف لذلك أضفنا EDTA، أما العنقوديات فأذيتها أقل فضلاً عن أنها تتواجد كفلورا طبيعية في الملتحمة لدى بعض الأشخاص.

المادة الحافظة	جراثيم إيجابية الغرام	جراثيم سلبية الغرام	الخمائر	الفتور
Benzalkonium chloride	++	(++)*	++	+
Benzoic acid (+salts)	++	(++)	+	+
Benzyl alcohol	++	+	+	+
Bronopol	(++)	(++)	+	+
Cetrimide	++	(++)*	++	+
Chlorbutanol	++	++	(++)	+

Chlorhexidine	++	++*	(++)	+
Chlorocresol	++	(++)	+	+
Cresol	(++)	+	+	+
Ethanol	++	++	(++)	(++)
Parabens (methyl, ethyl, butyl, propyl +salts)	(++)	+*	(++)	(++)
Phenol	(++)	+	+	+
Phenoxyethanol	(++)	++	+	+
phenylethanol	(++)	++	+	+
Phenyl mercuric salts	++	++	(++)	(++)
Sorbic acid	(++)	(++)	++	(++)
Sulphites, inorganic	+	+	(++)	(++)
thiomersal	++	(++)	(++)	+

## التفاعلات بين المادة الحافظة والمكونات الصيدلانية

عند وضع صيغة دوائية لشكل ما، فلا بد من تحقيق التوافق بين مكوناته، فيجب أن لا تتنافر المادة الحافظة مع أي مكون من مكونات الشكل الصيدلاني، لذلك ندرس التأثيرات بين المادة الحافظة ككل وفق منحنيين:

### أولاً: تأثير العوامل الفيزيوكيميائية / الأمثلة الواردة للقراءة وليست للحفظ

#### (أ) الادمصاص على الأجزاء الصلبة

❖ ذكرنا سابقاً أن ادمصاص المادة الحافظة على الأجزاء الصلبة الموجودة في الشكل الصيدلاني يؤدي إلى نقص الفعالية بشكل عام، وآلية تأثير ذلك تكون بنقص تركيز المادة الحافظة الحرة المتاحة للقضاء على الجرثوم.



❖ وبالرغم من ذلك ثمة بعض الاستثناءات التي تكون فيها المادة الحافظة المرتبطة بجزء صلب أكثر فعالية من المادة الحافظة الحرة فالبنزالكونيوم كلورايد المدمص على الأجزاء الصلبة لمعلق أكثر فعالية من الموجود في الطور السائل، لكن هذه ليست قاعدة وإنما نقص الفعالية هو القاعدة.

❖ تؤثر هذه الظاهرة بشكل كبير على فعالية المواد الحافظة في الأشكال الصيدلانية فمن الصعب إلى حد كبير حماية المعلقات (الصلبة \ السائلة) ضد هجوم العضيات الدقيقة، حيث أظهرت الاستقصاءات أن 8 من 12 من المعلقات المضادة للحموضة لم تحقق متطلبات دستور الأدوية الأمريكي من أجل فعالية المواد الحافظة، بالرغم من أن السبب الرئيسي للإخفاق كان عدم توافق درجة الحموضة مع المادة الحافظة المستعملة غير أن التفاعل مع المكونات الصلبة لا يمكن تجاهله أو منعه.

❖ تحتوي المستحضرات الصيدلانية السائلة أو نصف الصلبة كميات متفاوتة من الأجسام الصلبة تمتد من 0-50% بالإضافة للمواد الرافعة للزوجة (اللعابيات والسيللوز والبولي فينيل بيروليدين PVP)، والمكونات العلاجية غير الذوابة (مضادات حيوية، مركبات كورتيكوستيروئيدية) وعوامل ملونة... الخ.

❖ تدمص المواد الحافظة إلى المواد العلاجية والمواد المتممة الصلبة الأخرى في المستحضر وبكميات ذات أهمية مثل:

- (a) مشتقات الأمونيوم الرباعية QACs تدمص على التالك والكاوولان ومستحلبات الكورتيكوستيروئيدات.
- (b) حمض البنزويك كمادة حافظة يدمص على السلفاديميدين<sup>2</sup> Sulfadimidine غير المنحل.

النتيجة: ليس بالضرورة أن يكون الادمصاص ظاهرة سلبية ويؤدي إلى نقص فعالية المادة الحافظة.

<sup>2</sup> صاد حيوي من السلفوناميدات.

## (II) التفاعل مع المواد المعلقة

سنصنف تفاعلات المواد الحافظة مع المواد المعلقة إلى:

- ★ **ذات التضاد المرتفع:** (تأثيرها عالٍ جداً) وتشمل الأتابولجيت *attapulgate*، البنتونايت *bentonite*، الفيغم *Veegum*، ثلاثي سيليكات المغنسيوم *magnesium trisilicate*، التوين *tween*.
- ★ **ذات التضاد المتوسط:** الكاؤولان، الكثيراء، وألجينات الصوديوم.
- ★ **ذات التضاد الضعيف:** التالك، الصمغ العربيّ والآغار والكربوكسي متيل سيللوز (CMC) والتمثيل سيللوز (MC) والنشاء والأيروزيل والكالامين.
- ★ **غير متضادة:** الغليكولات عديدة الإيتيلين.

ولكن هذا التصنيف لا ينطبق على جميع المواد، فهناك مواد تثبط فعالية مادة حافظة في حين تزيد فعالية مادة حافظة أخرى، فقد تبين في بعض الدراسات أنّ البكتين يثبّت تماماً الفاعلية المضادة للجراثيم للبنزالكونيوم كلورايد في حين أنّه يزيد هذه الفاعلية للتمثيل بارابين ولنترات فينيل الزئبق.

## (III) التفاعل مع العوامل الاستحلابية

✿ آليتها خفض تركيز المادة الحافظة.

- ✿ العديد من العوامل الحافظة الكيميائية هي مركبات محبة للدهن مثل البارابين، أو مركبات تحتوي على جزء محب للدهن في جزيئاتها مثل مشتقات الأمونيوم الرباعية، فيما عدا البرنوبول ومركبات الزئبق لاحتوي أجزاء محبة للدهن.
- ✿ إنّ الطبيعة المحبة للدهن لجزيئات المواد الحافظة تجعلها قادرة لأن تصبح محاليل مذيبيّة بالعوامل الاستحلابية، بالتالي يتمّ عملية ربط للمادة الحافظة.
- ✿ ومن الملاحظ أنّ معظم هذه المواد تفقد فاعليتها المضادة للجراثيم (الشكل الحرّ) نتيجة وجود العوامل الفعالة على السطح اللاشاردية مثل التوين 80.



لهذا السبب فإنّ العوامل الفعّالة على السطح بشكل عامّ تعطينا فعاليّة معاكسة تماماً.

## (١٧) بعض تفاعلات التنافر

- أيّ تفاعلات التنافر مع المادة الدوائيّة الفعّالة نفسها .
- لوحظ أنّ البنزالكونيوم كلورايد أقلّ فعاليّة بوجود الأتروبين من وجود البيلوكاربين أو الفيزوستيغمين.
- الكلورهيكسيدين وميتا بي سلفيت الصوديوم أقلّ فعاليّة في القطرات العينيّة للفيروستيغمين من مستحضرات البيلوكاربين.
- الكلورهيكسيدين غير متوافق مع السلفات وكذلك السلفيت.
- تتنافر نترات فينيل الزئبق كمادة حافظة مع الـEDTA ومع تيوسلفيت الصوديوم، والسبب مع الـEDTA يعود لتشكيل معقدّ مع ذرّة الزئبق غير أنّه غير معروف في حالة تيوسلفيت الصوديوم.
- ينقص الـEDTA التأثير المضاد للجراثيم للبنزالكونيوم كلورايد والكلورهيكسيدين ضد الزائفة الشرهة *Pseudomonas cepacia* والمكورات الذهبية *S.aureus*، في حين أنه يزيد تأثيرهما ضدّ الزائفة الزنجاريّة *Aeruginosa Pseudomonas*.

### ملاحظات:

- ◀ نترات فينيل الزئبق من الموادّ الفعّالة المعقّمة والحافظة بالتركيز ذاته لذلك نجدها في اللقاحات، القطرات العينيّة، الأشكال الحقيّة multi doses.
- ◀ نستخدم بدلاً من نترات فينيل الزئبق إذا كنّا مضطرين لوجود الـEDTA بالصيغة، بنزالكونيوم كلورايد أو كلورالهيكزيدين .
- ◀ المعيار الذهبيّ عند اختيار مادّة حافظة لقطرة عينيّة هو أن تقضي هذه المادّة على الزائفة الزنجاريّة، و بالتالي لا تهملنا كثيراً الزائفة الشرهة والمكورات

الذهبية ، أما في الأشكال الفموية فالزائفة الشبهة خطيرة جداً لأنها تقاوم المواد الحافظة و تخرب الشكل.

## ٧) القدرة الكامنة لفعالية المادة الحافظة

إن مفهوم القدرة الكامنة للمادة الحافظة يتمثل بالمشاركة بين المادة الحافظة مع مادة لها تأثير ضعيف كمضاد للجراثيم أو حتى تأثير معدوم (مثل EDTA الذي ليس له أية فعالية مضادة للجراثيم) مما يؤدي إلى الحصول على تأثير تآزري *Potentialiation* وزيادة الفعالية المضادة للجراثيم.

وهناك العديد من الأمثلة على المشاركات التي تندرج تحت هذا المسمى منها:

1. الكلورهيكسيدين + EDTA في المحاليل العينية.
2. الكلورهيكسيدين + فينيل ايتانول في المستحضرات العينية.
3. البارابينات + Germall في الكريمات التجميلية.
4. البارابينات + الغليكولات في المستحضرات الجلدية.
5. البارابينات + 2 فينوكسي ايتانول في المستحضرات التجميلية.
6. مشتقات الأمونيوم الربعية + EDTA في القطورات العينية ومحاليل العدسات اللاصقة.
7. حمض السوربيك + غليسيريل وحيد اللورات في المستحضرات التجميلية.



## ثانياً: تأثير درجة الحرارة على فعالية المادة الحافظة وجودتها

ذكرناه قبل قليل وسنفصل به قليلاً.

إنّ العلاقة بين تأثير درجة الحرارة والثباتية الجرثومية للشكل الصيدلاني هي علاقة معقّدة قليلاً وتسهيلاً لدراستها نقسمها إلى ثلاثة مستويات:

### 1] الحالة الاستقلابية للمتعضيات الدقيقة:

يتوقّف نمو العضيّات الدقيقة على درجة الحرارة الملائمة لنموّها، وبشكل عامّ يمكن القول إنّ معظم الجراثيم الممرضة للإنسان تنمو بدرجة حرارة قريبة من 37 مئوية، في حين أنّ معظم الجراثيم الملوّثة للأشكال الصيدلانية تستطيع النمو بالدرجة 22-25 مئوية ويشمل ذلك الفطور بشكل خاصّ، وهذه الدرجة هي درجة حرارة الشكل الصيدلانيّ على الرفّ، لذلك فإنّ عملية خفض حرارة الشكل الصيدلانيّ وبخاصة أثناء عملية الاستخدام تؤدّي إلى حدّ بعيد إلى تثبيط النمو السريع للمتعضيات الدقيقة.

### 2] الفعالية الحافظة للمادة الحافظة:

على اعتبار أنّ تأثير أيّ مادة حافظة على المتعضيات الدقيقة يندرج تحت ما يسمّى التفاعل الكيميائيّ، فإنّ التفاعل يتأثر شأنه شأن باقي التفاعلات الكيميائية بدرجة الحرارة، ويمكن التعبير عن ذلك بعلاقة آرينوس:

$$\log K = \frac{E_a}{R.T.2.303} + constant$$

حيث: K: ثابتة سرعة التفاعل

$E_a$ : طاقة التنشيط، R: ثابتة الغازات الكاملة.

T: درجة الحرارة المطلقة.

### [3] تأثير درجة الحرارة على تداخلات المادة الحافظة مع مكونات الشكل الصيدلاني الأخرى

1) يتناقص ادمصاص المواد الحافظة من قبل المواد الصلبة مع ارتفاع درجة الحرارة، و بالتالي نستنتج أن درجة الحرارة تؤثر في الحالة الفيزيائية للمادة الحافظة (انحلال، ادمصاص، توزع ماء في زيت).

أي أن ازدياد درجة الحرارة قد تؤدي إلى زيادة فعالية المادة الحافظة إما نتيجة تغييرات في طاقة التفاعل الكيميائي أو طاقة التنشيط، أو تغييرات فيزيائية بسبب تحول المادة الحافظة إلى حالة فيزيائية تكون فيها أكثر فعالية (فك الادمصاص، زيادة الانحلال...).

2) يعتمد الانحلال المذيبي على درجة الحرارة، وبذلك فإن الزيادة في درجة الحرارة تؤدي إلى خفض الانحلال المذيبي وبالتالي زيادة في ثباتية وفعالية المادة الحافظة.

3) يعتمد معامل التوزيع ماء في زيت (Kow) على درجة الحرارة.

4) يعتمد التداخل مع مادة العبوات على درجة الحرارة.

بالنظر إلى كل المستويات التي تؤثر عليها الحرارة نستنتج أن رفع درجة الحرارة ليس لصالح الشكل الصيدلاني نهائياً لأنه سيؤدي إلى زيادة فعالية المادة الحافظة وزيادة فعالية الميكروبات في ذات الوقت مما يؤدي إلى استنزاف كمية كبيرة من المادة الحافظة خلال فترة التخزين على الرف فتغدو جملة الحفظ أضعف وأكثر قابلية للتخرب الميكروبي خلال فترة الاستعمال.

لذلك نفضل دائما تخزين الأشكال الصيدلانية بدرجات حرارة باردة.



## حل أسئلة المحاضرة السابقة

### السؤال الأول

الماء منزوع الشوارد

### السؤال الثاني

أن المنظفات تستخدم غالباً لإزالة مواد عضوية، وكما نعلم الهيبوكلوريت يدمص عليها وتزول فعاليته.

### السؤال الثالث

كيميائي لأنه يحول الشكل الفعال إلى الشكل الأقل فعالية وبالعكس

### السؤال الرابع

هيبوكلوريت	معقم كيميائي	يتأثر بالمواد العضوية	تأثير الـ pH كيميائي
غلوتار ألدهيد	معقم كيميائي	لا يتأثر بالمواد العضوية	تأثير الـ pH فيزيائي

### السؤال الخامس

لأنه يمرر  $O_2$  الذي يعتبر مادة قاتلة لجرثوم لاهوائي

### السؤال السادس

نعم، الوسط الزراعي النوعي للزوائف يحوي سيتراميد لأنها وحدها تنمو عليه.

## السؤال السابع

في المشفى أخطر، لأن الجراثيم ستكون على علاقة مباشرة مع شخص مريض [أذية مباشرة].

## السؤال الثامن

يختلف الهدف حسب القسم:

◀ قسم عقيم: منع تلوث هذا القسم

◀ قسم نظيف: يخفض الحد الجرثومي للحد الأدنى الغير الممرض

## السؤال التاسع

التلوث غير المباشر: لأنه يؤدي إلى تغيرات في سمات الشكل الصيدلاني وهذه التغيرات يمكن كشفها.

## السؤال العاشر

الآغار، لذلك نراه كدعامة صلبة للوسط المغذي للأوساط الزرعية الجرثومية.

**La Fin**



## أضف ملاحظتك:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

*By : R. Kh. & Bilal Ta.*

السعر: 140 ل.س

