

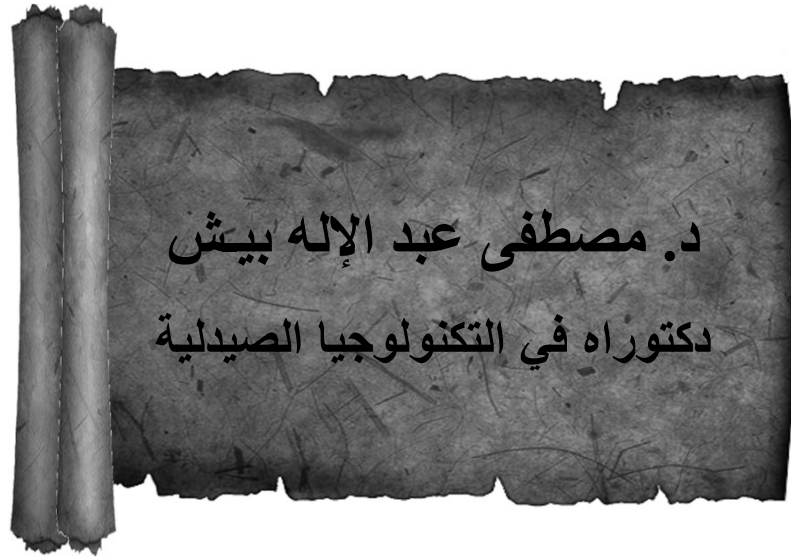
المحضرات الحقنية

Parenteral formulations



مقرر الصيدلانيات 2

1



2

مقرر الصيدلانيات 2

القسم الأول:

1. تعريف المحضرات الحقنية و انواعها واستخدامها
2. طرق الحقن
3. طرق التحضير
4. خواص المحضرات الحقنية
5. أنواع الأشكال الحقنية
6. الفحوصات الواجب إجراؤها
7. انواع أوعية الحفظ
8. السيرومات وأنواعها

مقرر الصيدلانيات 2

3

المحضرات الحقنية Parenterals

Para إلى جنب

enteron أمعاء



مقرر الصيدلانيات 2

4

المحضرات الزرقية

التعريف: المحضرات الزرقية هي عبارة عن أشكال صيدلانية عقيمة (محاليل – معلقات – مستحلبات) تدخل إلى الجسم لأسباب علاجية أو تشخيصية

الأشكال المعدة للحقن (Injection): إدخال حجوم صغيرة إلى الجسم

- في حالة إدخال المستحضرات عبر الوريد:

إذا تم إدخال حجوم صغيرة إلى الجسم (Bolus Injection)

- تطبيق حجوم أكبر فيصبح التعبير التلقين (Intravenous Infusion)

مقرر الصيدلانيات 2

5



محاسن المحضرات الزرقية

1. يمكن الحصول على تأثير دوائي مباشر وسريع
2. يمكن الحصول على تأثيرات دوائية في منطقة محددة من العضوية
3. يمكن الحصول على تأثير دوائي مطول
4. تفيد هذه المحضرات عند تعذر إعطاء الدواء عن طريق الفم
5. عندما يراد الحصول على عيار دقيق في الدم أو التأكد أن امتصاص الدواء يكون كاملاً
6. بما أن عمليات الحقن لا تتم إلا بأيدي أشخاص مدربين، نضمن بذلك أن الدواء يؤخذ بدقة وانتظام
7. من خلال محاليل التلقين الوريدي يمكن أن نعوض الخسارة الكبيرة للدم أو نغذي الجسم لفترات طويلة
8. نحتاج لجرعات أقل

مقرر الصيدلانيات 2

6



مساوئ المحضرات الزرقية

1. الكلفة المرتفعة لهذا الشكل
2. خطر السمية النسيجية في موضع الحقن بسبب التهيج الناتج عن بعض المواد
3. صعوبة تلافي الخطأ فيما لو حصل
4. الألم الحقيقي أو النفسي عند الحقن
5. صعوبة تكرار الجرعة في اليوم الواحد أو لعدة أيام بسبب ضرورة مراجعة المريض لأخصائي الحقن

مقرر الصيدلانيات 2

7

تم اكتشاف وتطوير الطرق الحقنية في القرن التاسع عشر بفضل أبحاث وابتكارات كل من:

1. برافاز (Pravaz) : أكتشف الإبرة و السيرنج 1853
2. ليموزين (Limousin): أكتشف الحياية أو الأمبولة
3. باستور (Pasteur) : أبتكر طرق التعقيم

مقرر الصيدلانيات 2

8

Parenteral Administration

■ Equipment

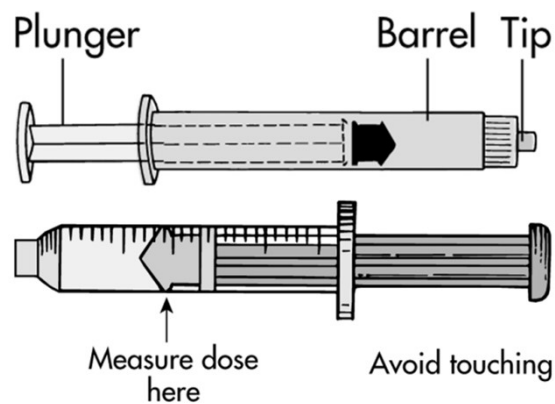
- Syringes
- Syringe **consists** of a **barrel, a plunger, and a tip.**
- Outside of the barrel is **calibrated in milliliters, insulin units, and heparin units.**

■ Types

- Tuberculin syringe (1 ml)
- Insulin syringe
- Three-milliliter syringe
- Disposable injection units

مقرر الصيدلانيات 2

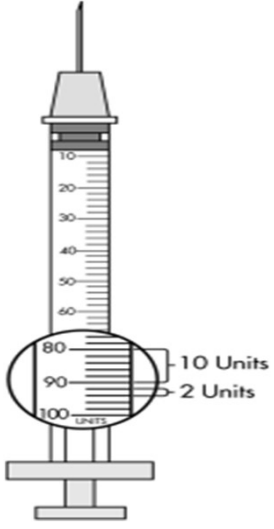
9



Parts of a syringe.

مقرر الصيدلانيات 2

10

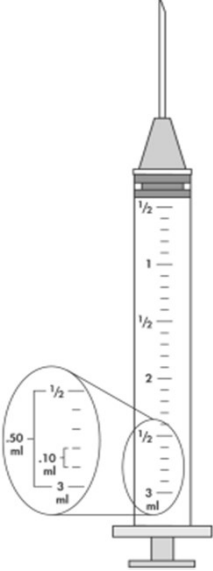


(From Clayton, B.D., Stock, Y.N. [2004]. *Basic pharmacology for nurses*. [13th ed.]. St. Louis: Mosby.)

Calibration of U100 insulin syringe.

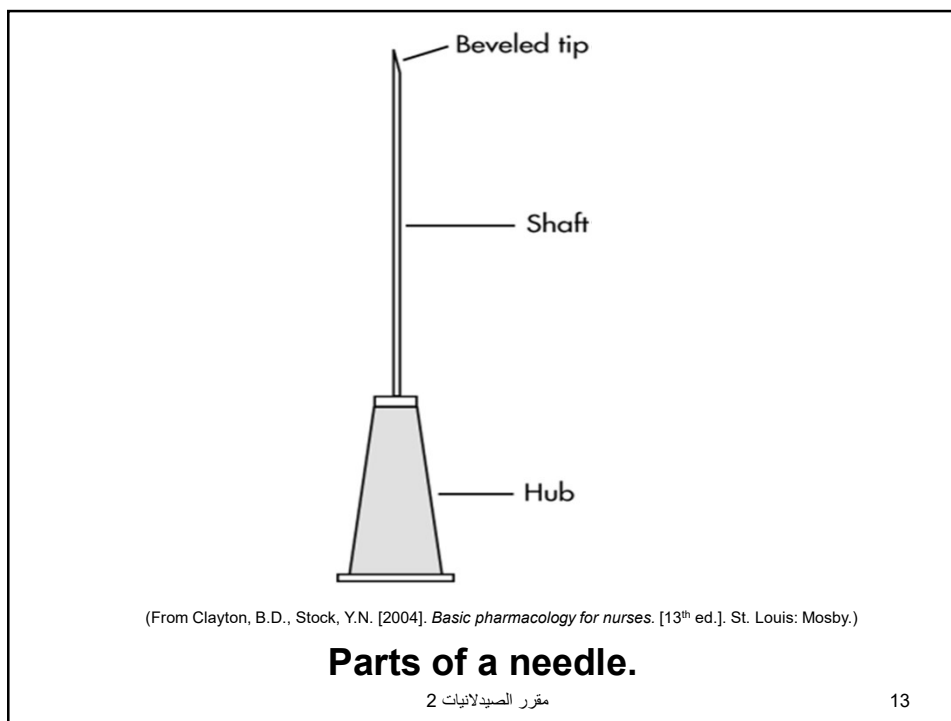
مقرر الصيدلانيات 2

11



Reading the calibrations of a 3-mL syringe.

12



Parenteral Administration

■ Equipment (continued)

■ Needles

- Parts are the **hub, shaft, and beveled tip**.
- Opening at the needle's **beveled tip** is the lumen.
- Size of the diameter of the inside of the needle's shaft determines **the gauge** of the needle; the smaller the gauge, the larger is the diameter.
- Needle **gauge** selection is based on the **viscosity** of the medication.

Parenteral Administration

■ Equipment (continued)

■ Needle Length

- Selected based on the depth of the tissue into which the medication is to be injected
- Intradermal: 3/8 to 5/8 inch
- Subcutaneous: 5/8 to 1/2 inch
- Intramuscular: 1 to 1 1/2 inch

مقرر الصيدلانيات 2

15

Gauge	Length
15G	2" (1 1/2" - 2")
18G	1 1/2" (1 1/2" - 2")
20G	1 1/2" (1" - 1 1/2")
22G	3/4" (1" - 1 1/2")
23G	1" (1" - 1 1/2")
25G	5/8" (5/8")
26G	3/8" (1/2" - 3/8")
28G	1/2" (1/2" - 3/8")

(From Clayton, B.D., Stock, Y.N. [2004]. *Basic pharmacology for nurses*. [13th ed.]. St. Louis: Mosby.)

Needle length and gauge.

مقرر الصيدلانيات 2

16

$$d_n (\text{mm}) = 0.127 \text{ mm} \times 92^{(36-n)/39}$$

<u>Ø mm</u>	<u>Gauge</u>	<u>Longueur mm</u>	<u>Pouces</u>
0.30	30G	3	1/8"
0.35	28G	6	1/4"
0.40	27G	8	5/16"
0.45	26G	10	3/8"
0.50	25G	13	1/2"
0.55	24G	15	5/8"
0.60	23G	20	3/4"
0.70	22G	22	7/8"
0.80	21G	25	1"
0.90	20G	30	1 1/4"
1.00/1.10	19G	35	1 3/8"
1.20/1.30	18G	40	1 1/2"
1.40/1.50	17G	45	1 3/4"
1.60	16G	50	2"
1.80	15G	60	2 1/2"
2.00/2.10	14G	70	2 3/4"
2.40	13G	75	3"
2.80	12G	80	3 1/4"
3.00	11G	90	3 1/2"
3.50	10G	100	4"

17

- **After you determine the amount to give, you must select the appropriate syringe and needle.**



مقرر الصيدلانيات 2

18

- You must also select **the correct needle length and gauge.**



مقرر الصيدلانيات 2

19

Selecting a syringe:



1. **If the amount of injection to administer is 1 mL or more, use a standard 3 mL syringe.**
2. **If the amount of injection to administer is less than 1 mL, use a 1-mL tuberculin syringe.**
3. **If the amount of injection to administer is less than 0.5 mL, use a 0.5-mL tuberculin syringe.**

مقرر الصيدلانيات 2

20

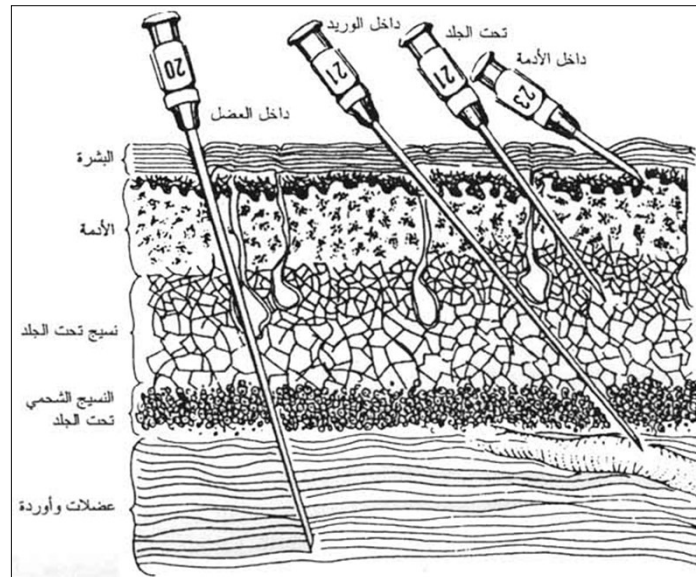
Parenteral Routes of Administration طرق الحقن

- Intravenous Route طريق داخل الوريد
- Intramuscular Route طريق داخل العضل .
- Subcutaneous Route طريق تحت الجلد .
- Intradermal Route طريق داخل الأدمة .
- Intraarticular Route طريق داخل المفصل .
- Intraspinal Route طريق داخل السيساء .
- Intraarterial Route طريق داخل الشريان .
- Intracardiac Route طريق داخل القلب .

مقرر الصيدلانيات 2

21

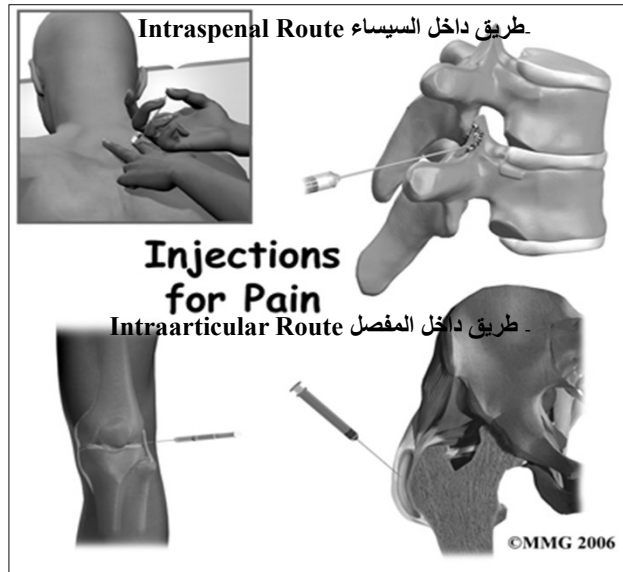
Parenteral Routes of Administration طرق الحقن



مقرر الصيدلانيات 2

22

Parenteral Routes of Administration طرق الحقن



مقرر الصيدلانيات 2

23

Parenteral Routes of Administration طرق الحقن

الحقن داخل القلب (Intracardiac Route)

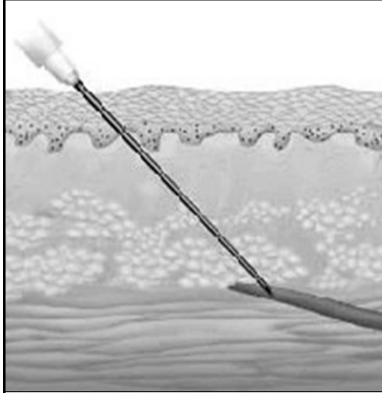


مقرر الصيدلانيات 2

24

طرق تطبيق المحضرات الزرقية

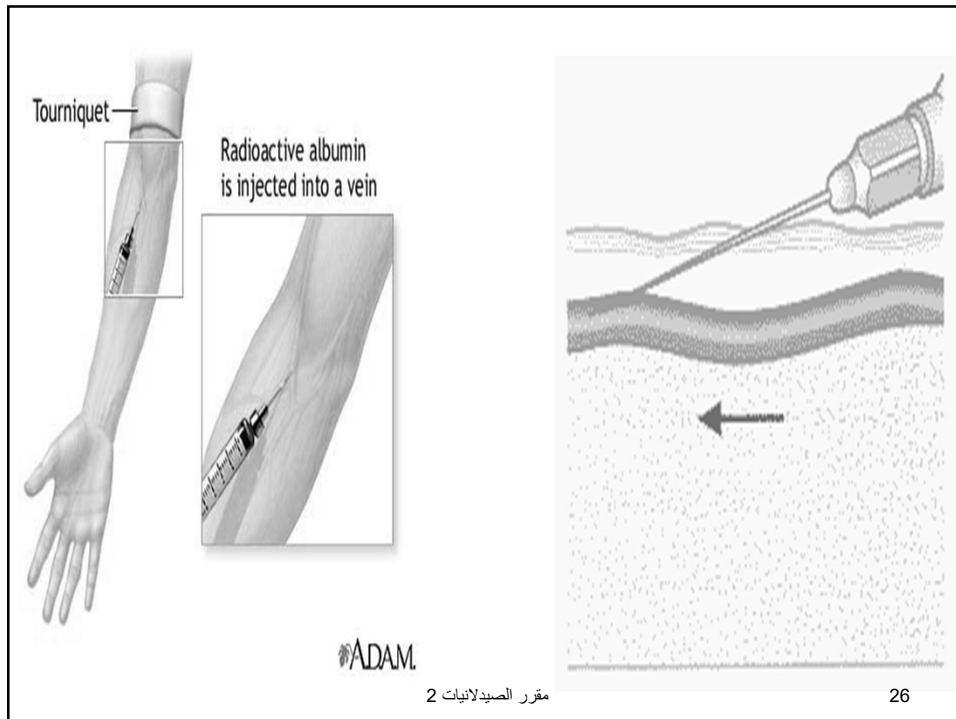
1- داخل وريدي Intravenous (i.v) IV



- نحصل هنا على سرعة قصوى لبدء التأثير
- يمكن بهذه الطريقة تعويض سوائل الجسم في حالة خسارتها ، تغذية الجسم أو تطبيق المواد الدوائية
- يجب أن يتم الحقن ببطء
- تطبق المحاليل المائية أو المستحلبات ز/م (أبعادها أصغر من 3 ميكرومتر)
- التوافر الحيوي 100%

مقرر الصيدلانيات 2

25



مقرر الصيدلانيات 2

26

بالنسبة للجهاز الهضمي فإن الدم سيدخل الكبد أولاً عن طريق
 الوريد البابي portal vein وهذا يسمى first pass
 metabolism in the liver

أما الدواء المحقون في الوريد فسيدخل مباشرة إلى القلب ومن ثم
 إلى النسيج قبل الذهاب إلى الكبد

مقرر الصيدلانيات 2

27

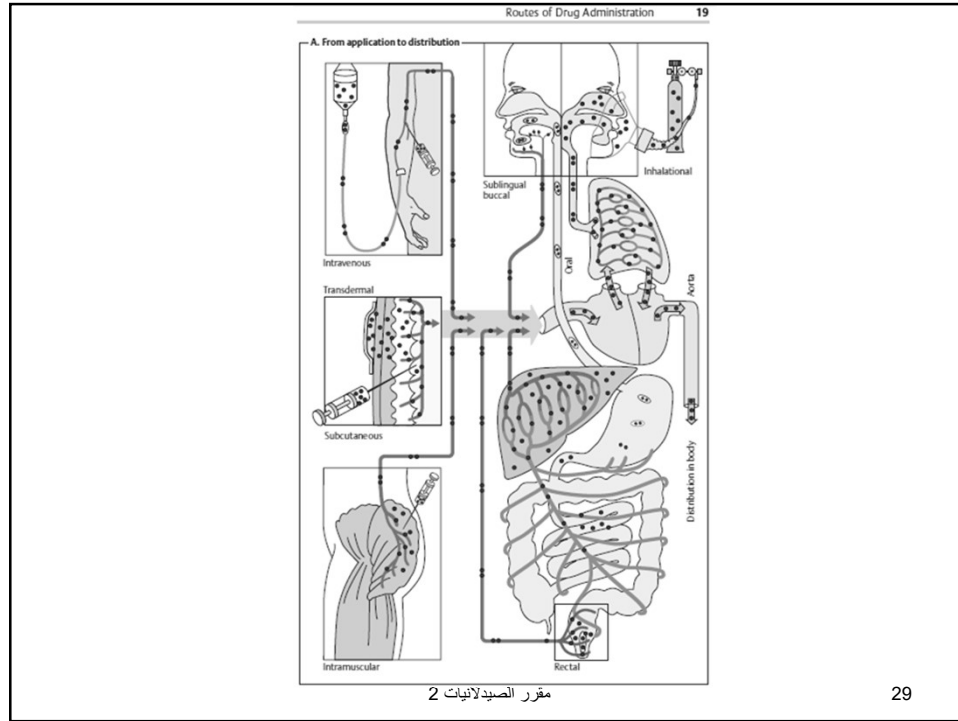
التوافر الحيوي (Bioavailability) للأدوية وفقاً لطريقة إيتاء الدواء:

Table 3–3. Routes of Administration, Bioavailability, and General Characteristics.

Route	Bioavailability (%)	Characteristics
Intravenous (IV)	100 (by definition)	Most rapid onset
Intramuscular (IM)	75 to \approx 100	Large volumes often feasible; may be painful
Subcutaneous (SC)	75 to \approx 100	Smaller volumes than IM; may be painful
Oral (PO)	5 to $<$ 100	Most convenient; first-pass effect may be significant
Rectal (PR)	30 to $<$ 100	Less first-pass effect than oral
Inhalation	5 to $<$ 100	Often very rapid onset
Transdermal	80 to \approx 100	Usually very slow absorption; used for lack of first-pass effect; prolonged duration of action

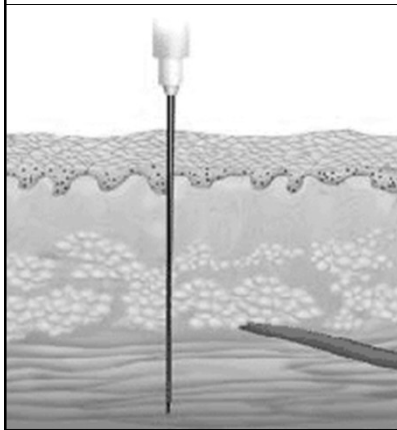
مقرر الصيدلانيات 2

28



طرق تطبيق المحضرات الزرقية

2- داخل العضلة IM Intramuscular (i.m)



- يمكن أن تعطى المحاليل المائية أو الزيتية أو المعلقات
- سرعة تأثير أقل بالمقارنة مع الحقن الوريدي ويمكن الحصول على تأثير مطول
- تنفذ الحقن داخل العضل عميقاً داخل العضلات الهيكلية ويجب أن تكون نقطة الحقن أبعد ما تكون عن الأعصاب الرئيسية وأوعية الدم

مقرر الصيدلانيات 2

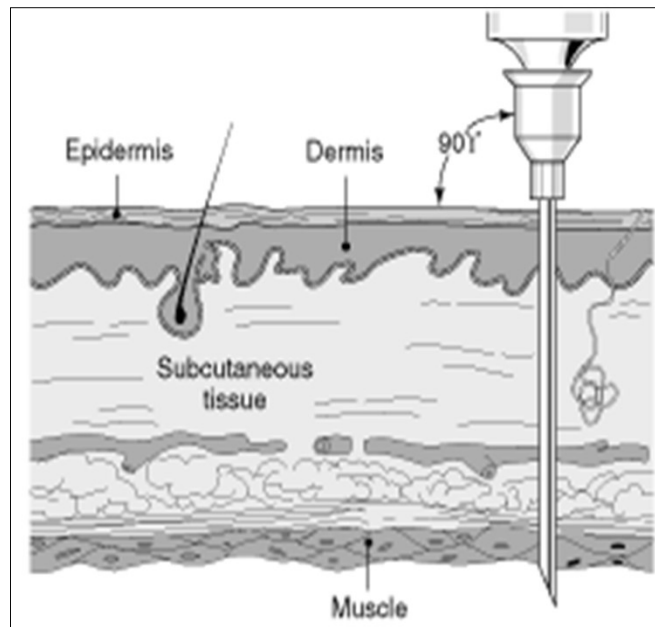
30

2- Intramuscular injections

- Gauge-20-22
- Length-1-1 ½ **inches**
- Angle-**90** degrees
- Darting motion
- **ASPIRATE**

مقرر الصيدلانيات 2

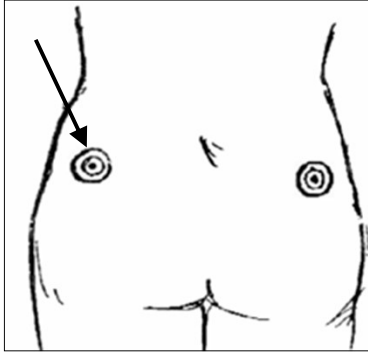
31



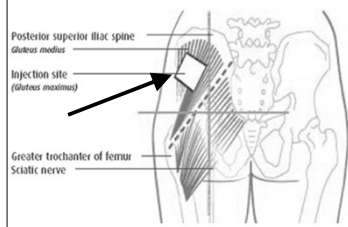
مقرر الصيدلانيات 2

32

في الربع الرابع الوحشي بعيداً عن
العصب الوركي

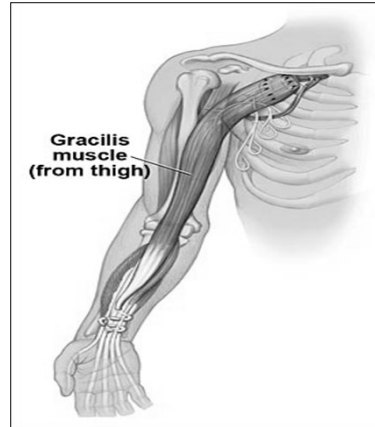


The dorsogluteal site or the upper outer quadrant



مكان الحقن العضلي عند الكبار:

في العضلة العضدية



مقرر الصيدلانيات 2

33

مكان الحقن عند الأطفال:
في بداية الثلث الثاني من عضلة الفخذ



مقرر الصيدلانيات 2

34

Intramuscular Drug Delivery

يتم حقن الدواء داخل العضلة حيث سيتعرض لعدة خطوات:

1- تحرر المادة الفعالة من الشكل الصيدلي إلى السائل الموجود داخل العضلة **intercellular fluid**

2- امتصاص الدواء من السائل إلى الشعيرات الدموية واللمفاوية المغذية للعضلة

3- الانتقال من الشعيرات الدموية إلى الدوران العام ومن ثم للنسج

التروية الدموية للعضلة يمكن أن تكون أقوى أو أضعف بحسب عدة عوامل:

- الرياضة – الحركة : تزيد التروية الدموية
- الفشل القلبي : التروية الدموية ضعيفة جدا والامتصاص سيكون قليل (لذلك في حالة الفشل القلبي يجب عدم استخدام الحقن العضلي)

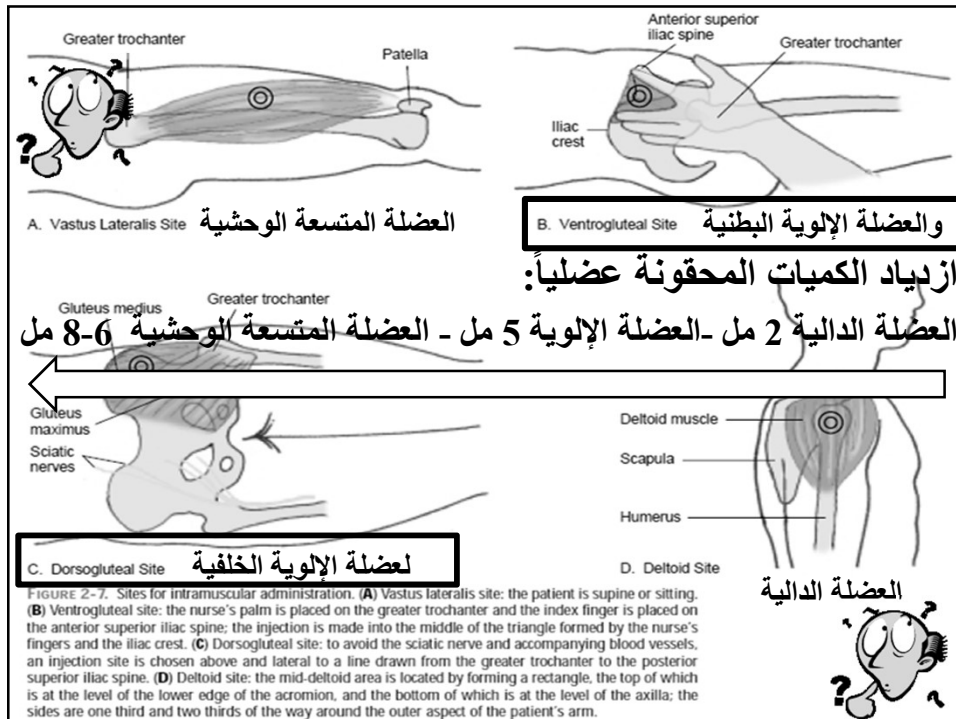
Z - track

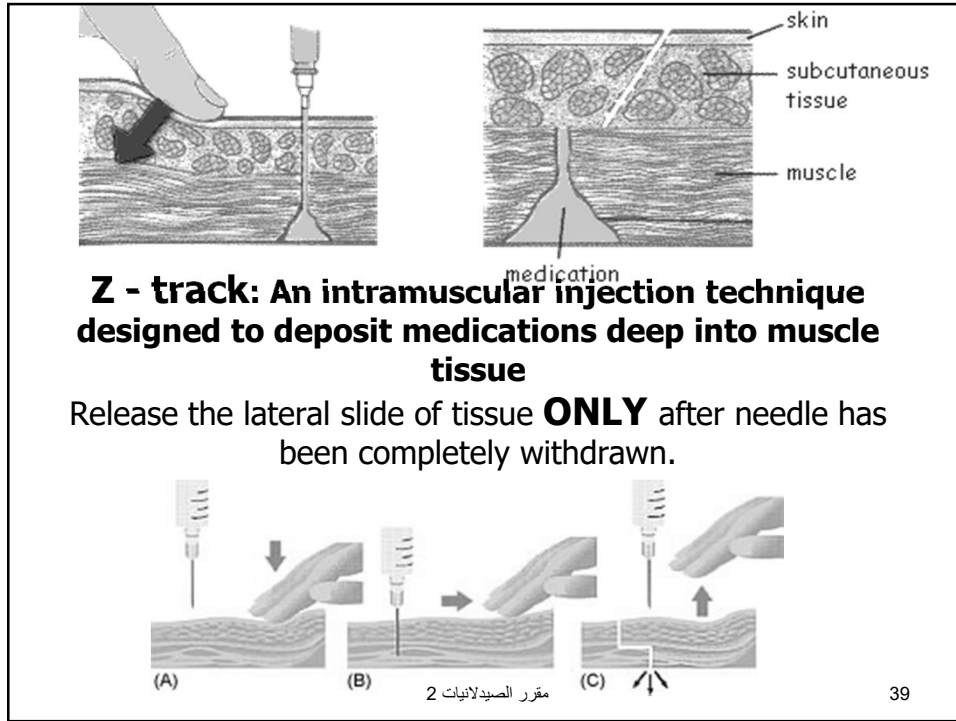
- **Seals** the medication into the **muscle tissue**.
- **Minimizes** subcutaneous tissue **irritation** from tracking of the medication as the needle is withdrawn.
- Used more frequently now to **decrease discomfort and pain**.
- Used for irritating medications, **antihistamine (Hydroxyzine)** ,
- Use in **ventrogluteal** or **dorsogluteal** sites



مقرر الصيدلانيات 2

37





ملاحظات حول الحقن العضلي

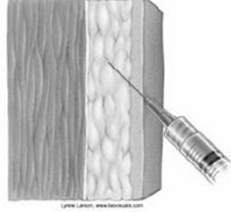
A. في حال إعطاء سلسلة من الحقن يتم عادة تبديل موقع الحقن

B. للتأكد من عدم الدخول في وعاء دموي يمكن للطبيب السريري شفط المحقنة بشكل خفيف بعد إدخال الإبرة وملاحظة دخول الدم إلى المحقنة

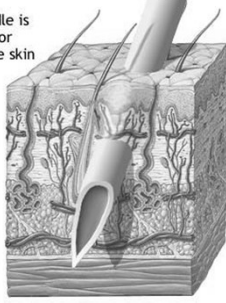
C. عادة ما يكون حجم الدواء الذي يمكن إعطاؤه بهذا الطريق محدود وبشكل عام فإن الحجم الأقصى الذي يعطى داخل العضلة في المنطقة الألوية 5 مل وفي العضلة الدالية من الساعد 2 مل

طرق تطبيق المحضرات الزرقية

3- تحت الجلد SC (s.c) subcutaneous

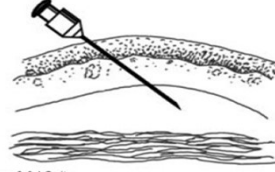


The needle is
beneath or
under the skin



ADAM

- يستعمل لحقن حجوم صغيرة من المواد
- امتصاص الدواء أبطأ بالمقارنة مع الطريق العضلي
- إن الحد الأقصى لكمية الدواء التي يمكن حقنها بشكل مريح تحت الجلد حوالي (1) مل



مقرر الصيدلانيات 2

Figure 2. Sub-Q site

41

3- Subcutaneous injections

- **Gauge-25-29**
- **Length-3/8, 1/2 and 5/8 inches**
- **Angle- 45 degrees**
- **DO NOT ASPIRATE**

مقرر الصيدلانيات 2

42



ينفذ الدواء المحقون تحت سطح
الجلد في النسيج الخلوي الحر
للسطح الخارجي من الساعد
العلوي، والقسم السفلي للبطن



في حال ظهور الدم عند الغرز في
المحقنة يجب اختيار موقع جديد
للحقن

مقرر الصيدلانيات 2

43

ملاحظات حول الحقن تحت الجلد

A. عند تكرار الحقن يجب تغيير موقع الحقن (الأنسولين)

B. التروية الدموية أقل بالمقارنة مع الطريق العضلي

C. تتميز هذه المنطقة بوجود نهايات الأعصاب

مقرر الصيدلانيات 2

44

Subcutaneous Drug Delivery

بعد حقن الدواء تحت الجلد سيدخل الدوران العام بطريقتين:

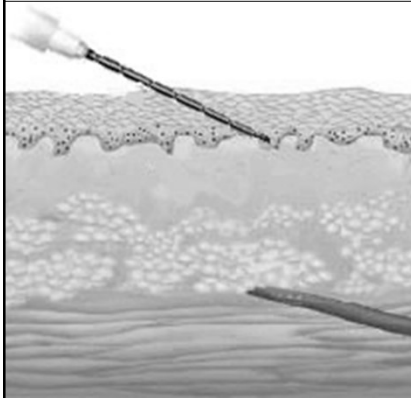
- 1- إما عبر الأوعية الشعرية إلى الدوران العام (التروية الدموية ضعيفة ويوجد نسيج دهني)
- 2- عبر الأوعية اللمفاوية ومن ثم إلى العقد اللمفاوية ومن ثم إلى الدوران العام

مقرر الصيدلانيات 2

45

طرق تطبيق المحضرات الزرقية

4- داخل الأدمة Intradermal



- الموقع المألوف للحقن هو السطح الخارجي للساعد
- تستخدم عادة إبر قصيرة بحيث تغرز الإبر أفقياً داخل الجلد
- يتم حقن حجوم لا تزيد على 0.1 مل

مقرر الصيدلانيات 2

46

4- Intradermal Injections

- **Gauge-25-29**
- Length-1/4 to 1/2 **inch**
- Amount- 0.1 ml
- Angle- **15** degrees
- **DO NOT ASPIRATE**

مقرر الصيدلانيات 2

47

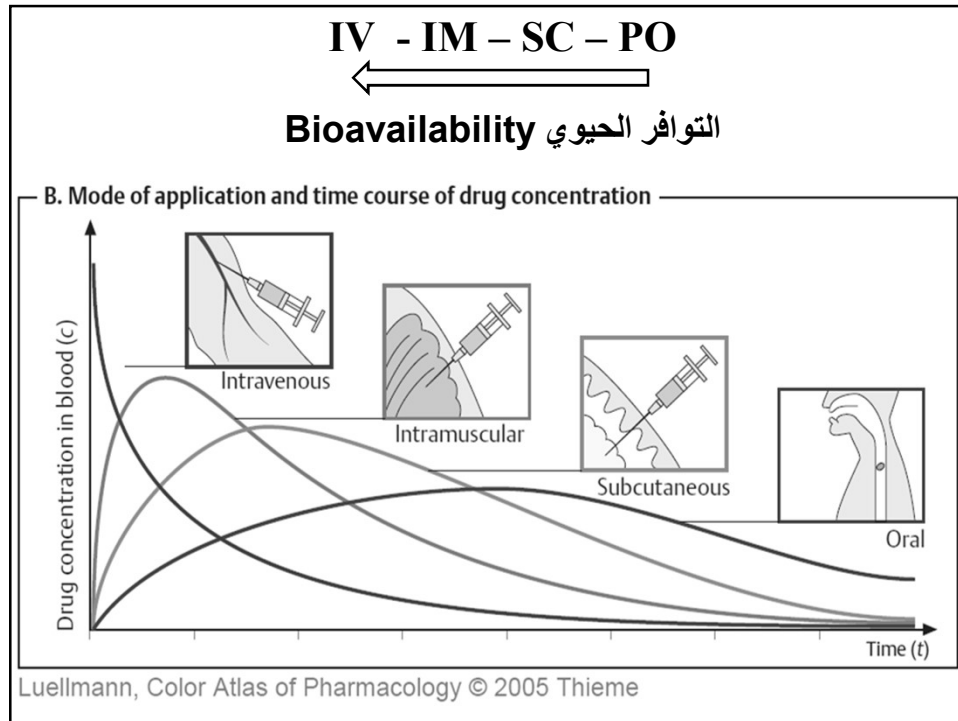
كيفية إعطاء الحقنة داخل الأدمة



تعطى بزاوية 15 درجة أي أن الإبرة (السيرنج) تكون شبه مسطحة مع سطح الجلد وينبغي ظهور انتفاخ عند إعطاء المادة ويكون على شكل حبة العدس للتأكد من أن الدواء داخل الجلد

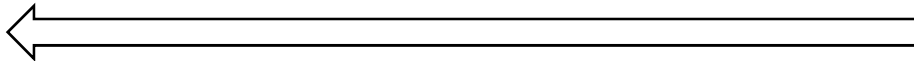
مقرر الصيدلانيات 2

48



ازدياد الكميات المحقونة عضلياً:

العضلة الدالية 2 مل - العضلة الإلوية 5 مل - العضلة المتسعة الوحشية 6-8 مل



شروط المحضرات الزرقية

1- عقيمة sterile

- 2- رائقة أو خالية من الأجزاء الغريبة Free From Foreign Particle
الصلبة الغريبة
- 3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)
- 4- معادلة بتوترها لتوتر الدم Tonicity
- 5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative
وعلى مضاد أكسدة Antioxidant
- 6- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active
- 7- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت
وعقيم وتمنع تلوثه

مقرر الصيدلانيات 2

51

شروط المحضرات الزرقية

1- العقامة:

جميع المحضرات الحقنية بأنواعها يجب أن تكون عقيمة بصورة
مطلقة وتختلف طرق التعقيم باختلاف نمط المحضر الزرقي

مقرر الصيدلانيات 2

52

عقامة المستحضرات الزرقية

العقامة Sterility

هو الغياب التام للعضويات الدقيقة الفعالة حيويًا viable microorganisms
ويمكن تحقيق ذلك من خلال العمل في شروط عقيمة aseptic conditions
أو من خلال عملية التعقيم Sterilization

التعقيم Sterilization

- هو إخضاع المستحضرات إلى إجراء يتم من خلاله جعل
المستحضر عقيم من خلال قتل أو إزالة كل الأشكال الحيوية
للعضويات الدقيقة

عقامة المستحضرات الزرقية

التطهير Disinfection

- هي العملية التي تهدف إلى تحويل العوامل المرضية إلى شكل لا تكون
فيه معدية من خلال قتل أو إيقاف نمو العضويات الدقيقة لكن ليس
بالضرورة الأبواغ المقاومة
- يعتمد التطهير على استخدام مواد كيميائية

المطهرات Disinfectants

هي المواد الكيميائية المستخدمة لتخريب العضويات الدقيقة

طرق التعقيم Methods of Sterilization

1- التعقيم بالحرارة Heat Sterilization

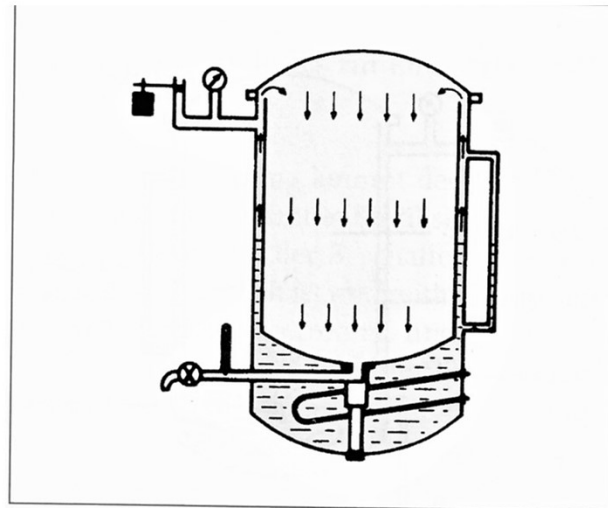
1.1- التعقيم بالحرارة الرطبة Moist Heat Sterilization

- نستخدم بخار الماء المشبع + الضغط كوسائل للحصول على فعالية أكبر للتعقيم
- الحرارة الرطبة تملك طاقة أكبر ب 7 مرات من الحرارة الجافة عند نفس الدرجة
من الحرارة

- يطبق هذا التعقيم في جهاز يسمى الصاد الموصل **Autoclave**
- نحصل على بخار الماء من تسخين الماء الموجود في خزان داخل الصاد الموصل
- المشعر الحيوي المستخدم: **Spores of Geobacillus stearothermophilus**
- **121** درجة مئوية لمدة **15 دقيقة** Standard method

مقرر الصيدلانيات 2

55



الصاد الموصل مضاعف الجدار

مقرر الصيدلانيات 2

56

Autoclave



مقرر الصيدلانيات 2

57

الاستعمال: يستعمل لتعقيم:

- المحاليل والمعلقات المائية بشكلها النهائي وغير النهائي
 - الضمادات - الورق - الغسيل - لباس العمليات - الأجهزة - الماء -
 - الأدوات الجراحية
- غير فعالة:

المساحيق الجافة أو الزيوت - المواد الصناعية

غير صالحة لتعقيم المواد الحساسة للحرارة مثل بعض الفيتامينات
والخمائر والهرمونات والمضادات الحيوية والأوعية اللدنة

مقرر الصيدلانيات 2

58

طرق التعقيم Methods of Sterilization

1- التعقيم بالحرارة Heat Sterilization

1.2- التعقيم بالحرارة الجافة Dry Heat Sterilization

- تتم هذه العملية في أفران خاصة تقوم بتسخين العينة
- سميت بالحرارة الجافة لعدم وجود بخار الماء لكن يوجد هواء
- الهواء ناقل سيء للحرارة لذلك يتم تسخين العينة ببطء وبشكل غير متناسق والوقت اللازم للتعقيم أكبر
- يمكن بهذه الطريقة تحقيق التعقيم ويمكن التخلص من البيروجينات حسب الشروط المختارة

Bacillus atrophaeus

- المشعر الحيوي:

الحد الأدنى لزمان التعقيم (دقيقة)	الحرارة °م
180	160
60	170
30	180

- 160 درجة مئوية لا تقل عن ساعتين
- 170 درجة مئوية لمدة لا تقل عن ساعة
- 180 درجة مئوية لمدة لا تقل عن نصف ساعة

مقرر الصيدلانيات 2

59

الاستعمال: لتعقيم

- المستحضرات غير المائية الثابتة حراريا
- المساحيق الثابتة حراريا
- الأوعية الزجاجية الفارغة
- الأجهزة والأدوات (أبر الحقن - أدوات العمليات - القطع الزجاجية والبورسلانية - المعدنية)
- الدسم - الزيوت الدسمة - البارافينات - الشموع - الأسس المرهمية -

أما:

- المطاط - الأدوات من مواد صناعية - القطن - معظم الأشكال الصيدلانية لا يتم تعقيمها هكذا

مقرر الصيدلانيات 2

60

طرق التعقيم Methods of Sterilization

2- التعقيم بالأشعة Radiation sterilization

- تستخدم أشعة غاما بشكل مفضل ومن الممكن أيضا استعمال أشعة بيتا
- يجب أن تكون كمية العضويات الممرضة في العينة الملوثة محدودة لضمان فعالية جيدة لعملية التعقيم
- الاستعمال: لتعقيم
- المركبات الحساسة للحرارة (البنزويل بنيسيللين - الستربتومايسين - الأتروبين...)
- أدوات الخياطة الجراحية
- الضمادات
- تستعمل هذه الطريقة في حال لم نجد طريقة أخرى مناسبة للتعقيم
- المشعر الحيوي Spores of Bacillus pumilus

مقرر الصيدلانيات 2

61

طرق التعقيم Methods of Sterilization

2- التعقيم بالغازات القاتلة

- يستعمل عادة أكسيد الإيتيلين لوحده أو بشكل مزائج مع غاز CO₂
- تتم عملية التعقيم في خزائن مغلقة
- لا بد من إزالة أكسيد الإيتيلين من العينات المعقمة
- المشعر الحيوي Spores of bacillus subtilis

الاستعمال: لتعقيم الأجهزة الطبية - الأدوات الجراحية - الفلاتر المستخدمة للترشيح العقيم - أدوات الإغلاق من مواد صناعية وبشكل أقل لتعقيم المواد الفعالة تستخدم فقط في حال ليست لدي طريقة أخرى مناسبة للتعقيم

مقرر الصيدلانيات 2

62

طرق التعقيم Methods of Sterilization

2- التعقيم بالترشيح Sterile filtration

- عبر فلتر **0.22** ميكرون تعد المرشح المكونة من أسترات السيلولوز (نترات و خلات) من أكثر المرشح استخداما

يستعمل في حال كانت المواد الدوائية أو المساعدة غير ثابتة حراريا

عصيات الفيج الأزرق بين **0.3** و **0.7** ميكرون

- المكورات العنقودية و العقديية بين **0.6** و **1** ميكرون

الاستعمال:

- لتعقيم المحاليل منخفضة اللزوجة

- يجب تعقيم الفلاتر قبل الاستعمال

- في حالة التعقيم بواسطة الترشيح العقيم فلا بد من العمل في شروط عقيمة

مقرر الصيدلانيات 2

63

العمل في شروط عقيمة

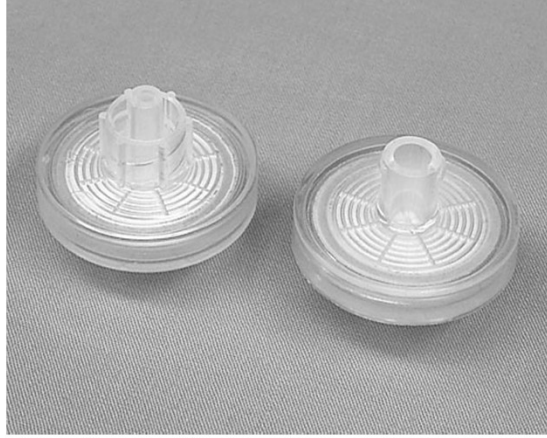
Under aseptic conditions



مقرر الصيدلانيات 2

64

الفلتر المستخدم للترشيح العقيم



مقرر الصيدلانيات 2

65

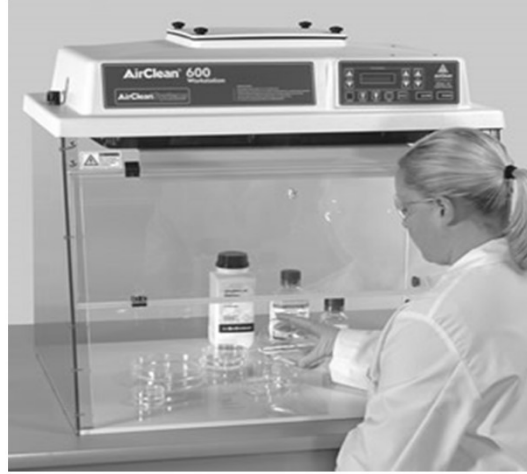
تنقية + ترشيح عقيم



مقرر الصيدلانيات 2

66

Working under laminar flow bank



مقرر الصيدلانيات 2

67

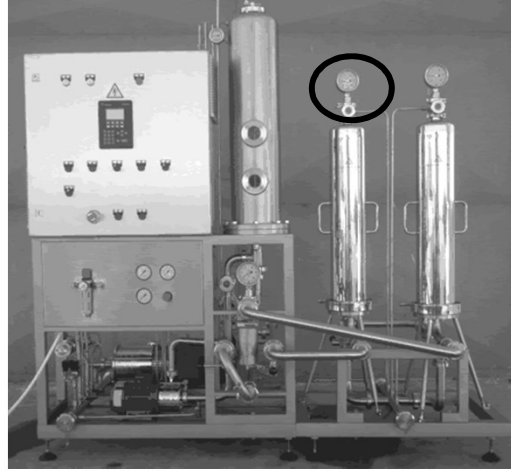
اعتبارات التعقيم

- 1- ثبات المادة الفعالة و المواد المساعدة: فمثلا الكلورامفنكول و البريدنيزولون لا يحتملان الحرارة
- 2- شكل المحضر: فمثلا إمرار معلق عبر فلتر عقيم يؤدي إلى بقاء المادة الفعالة على سطح الفلتر!

مقرر الصيدلانيات 2

68

الترشيح العقيم للحجوم الكبيرة



مقرر الصيدلانيات 2

69

تعقم المستحضرات المائية (محاليل ومعلقات) المقاومة لتأثير
الحرارة بالحرارة الرطبة

تعقم المستحضرات غير المائية بالحرارة الجافة

تعقم المعلقات الزيتية الحاوية على مواد دوائية حساسة للحرارة؟؟
التعرض للأشعة المؤينة

مقرر الصيدلانيات 2

70

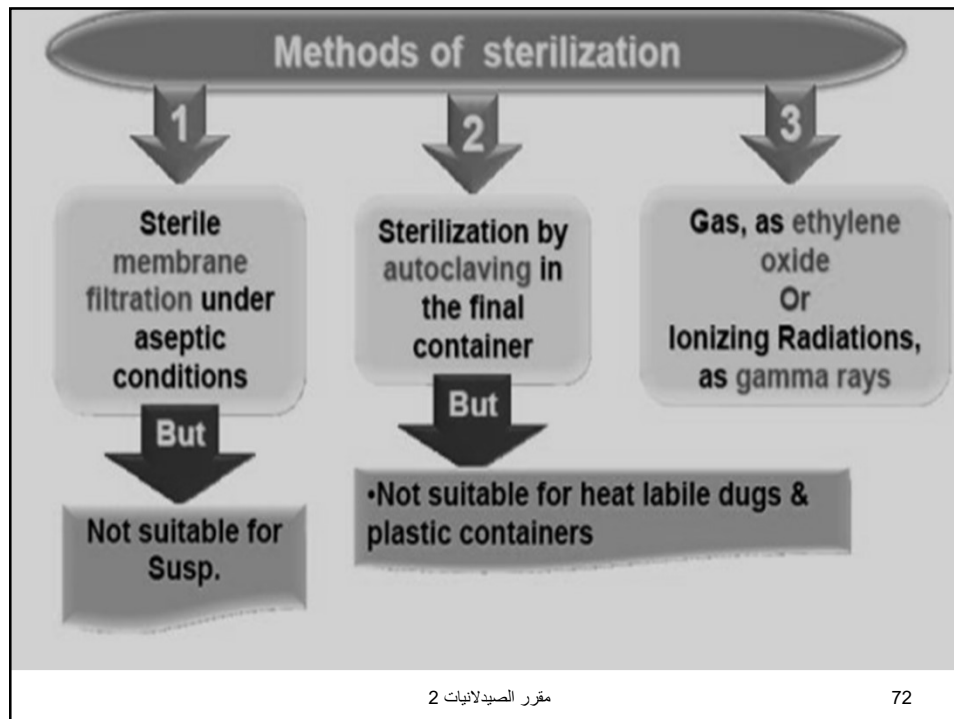
تعقيم الهواء

HEPA filter :High-Efficiency Particulate Air filter with minimum 0.3- μ m particle-retaining efficiency of 99.97%.

ULPA Filter: Ultra-Low Penetration Air filter with a minimum 0.12- μ m particle-retaining efficiency of 99.999%.

مقرر الصيدلانيات 2

71



مقرر الصيدلانيات 2

72



آليات فعالية طرق التعقيم ؟

- 1- الحرارة الرطبة : تخثير بروتينات والأنزيمات البنيوية بشكل غير عكوس
- 2- الحرارة الجافة : تفاعلات أكسدة تخريرية لمكونات الخلية
- 3- الأشعة المتأينة : تخرب DNA و الأنزيمات (تدمير الخلية)
- 4- غاز أوكسيد الاتيلين: أكلة البروتين و DNA و RNA (منع الاستقلاب)
- 5- التعقيم بالترشيح: حجز وعزل الأحياء الدقيقة (0.22 ميكرون)

مقرر الصيدلانيات 2

73

شروط المحضرات الزرقية

- 1- عقيمة sterile
- 2- رائقة أو خالية من الأجزاء الغريبة Free From Foreign Particle الصلبة الغريبة
- 3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)
- 4- معادلة بتوترها لتوتر الدم Tonicity
- 5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative وعلى مضاد أكسدة Antioxidant
- 6- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active
- 7- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت وعقيم وتمنع ثلوثه

مقرر الصيدلانيات 2

74

شروط المحضرات الزرقية

2- الرواق: شرط ضروري وخاصة في المحضرات المعطاة عن طريق الوريد (انسداد الأوعية الدموية)

USP pour la méthode microscopique

	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
Small-volume injections	not more than 3000/container	not more than 300/container
Large-volume injections	not more than 12 per mL	not more than 2 per mL

مقرر الصيدلانيات 2

75



في حال تم حقن جزيئات في الوريد:

❑ ستعبر إلى القلب ومن ثم للرئة حيث سيحدث لها عملية تصفية: الجزيئات الأكبر من 5 ميكرومتر سيتم حجزها (Pulmonary embolism)

الجزيئات الأصغر من 5 ميكرومتر ستعود للقلب ثم ستتوزع على النسيج

❑ أما عن طريق تحت الجلد أو عن طريق العضلي الجزاء الغريبة فهي تتكيس أو تهضم

➤ These suspensions usually contain between 0.5% and 5.0% solids & should have particle size less than 5 micrometer for I.M. or S.C. administration.

➤ Certain antibiotic preparations (For example procaine Penicillin G) may contain up to 30% solids.

شروط المحضرات الزرقية

- 1- عقيمة sterile
- 2- رائقة أو خالية من الأجزاء الغريبة Free From Foreign Particle الصلبة الغريبة
- 3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)
- 4- معادلة بتوترها لتوتر الدم Tonicity
- 5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative وعلى مضاد أكسدة Antioxidant
- 6- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active
- 7- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت وعقيم وتمنع تلوثه

مقرر الصيدلانيات 2

77

شروط المحضرات الزرقية

- 3- ضبط قيمة pH المحضرات الزرقية:
 - يمتلك الدم قدرة دائنة (وقاء الفوسفات - وقاء الكربونات - البروتينات و الهيموغلوبين)
 - في حال تم حقن كمية صغيرة من محلول درجة حموضته منحرفة عن القيمة الفيزيولوجية, فيتم تمدد كبير وتعديل قيمة ال pH بواسطة الوقاء الدموي تحمل جيد
- بشرط أن يكون الحقن بطيئا

مقرر الصيدلانيات 2

78

□ المجال المقبول لدرجة الـ في حالة الحقن الوريدي (3-11) أو (4-10)

إن ضبط قيمة الـ pH في حالة الحقن الوريدي مفضل ولكن ليس شرطاً!

إذا كانت الحجوم كبيرة (أكبر من 100 مل لعدة لترات) يصبح المجال المسموح لـ pH 6-8

□ المجال المقبول في حالة الحقن العضلي وتحت (3.5 – 9.5 pH)

الجلد

لا يوجد هنا قدرة وقائية دموية والتمديد أبطأ وفي هذه الحالة نضيف مخدر موضعي



ثبات حلالة الأدرينالين بقيمة pH يعادل 3,5 – 4

و للأنسولين بين 2.5 – 3.5

لذلك فإن اختيار pH يجب أن يؤمن ثبات المادة الفعالة بشكل

كاف

مقرر الصيدلانيات 2

79

شروط المحضرات الزرقية

1- عقيمة sterile

2- رانقة أو خالية من الأجزاء الغريبة Free From Foreign Particle الصلبة الغريبة

3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)

4- معادلة بتوترها لتوتر الدم Tonicity

5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative وعلى مضاد أكسدة Antioxidant

6- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active

7- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت وعقيم وتمنع ثلوثه

مقرر الصيدلانيات 2

80

4- ضبط الضغط الحلولي

- من المفضل جعل المحضرات المعدة للحقن معادلة للضغط الحلولي وهنا نناقش حالتين:

1- الطريق الوريدي : عند حقن حجوم صغيرة وببطء لا تسبب مشكلة حتى لو كان الضغط الحلولي غير مطابق (انحراف بسيط)

عند حقن حجوم كبيرة (التلقين الوريدي) فهنا يجب ضبط الضغط الحلولي

Hypertonic solutions تسبب انكماش الكريات الحمراء

Hypotonic solutions تسبب انحلال الكريات الحمراء

يمكن ضبط قيمة الضغط الحلولي باستخدام مادة خاملة مثل كلور الصوديوم ويمكن استخدام الدكستروز للتلقين الوريدي

مقرر الصيدلانيات 2

81

معدلات التوتر (Tonicity agents)

ضبط الضغط الحلولي هام بالنسبة لكل طرق الحقن لكن نتساهل في حالة لحقن الوريدي لكميات صغيرة

يمكن استخدام ملح كلور الصوديوم - الدكستروز وغيرها

الغلوكوز تركيزها المعادل للضغط الحلولي هو 5% تقريباً بينما تركيزها المعادل للتوتر يكون في حدود 10% وفي حالة تماس الكريات الحمر بتراكيز أقل من 10% خاصة بالنسبة للتركيز 5% الموافق للتركيز المعادل للضغط الحلولي من الغلوكوز، يلاحظ انتفاخ واضح في الكريات الحمر (قيمة الهماوكريت تقارب 80% بالنسبة لتركيز 5%).

البولة -كلور الامونيوم- الغليسرين- حمض البور- الكحول لا تعطى وريدياً

مقرر الصيدلانيات 2

- يمكن زيادة ثباتية المستحضرات الحقنات الحاوية على مواد حساسة للحممة من خلال استعمالها بشكل مسحوق جاف والذي يحل أو يعلق مباشرة قبل الاستعمال (مثل المسحوق المحضر بالتجفيد) !!!

مقرر الصيدلانيات 2

83

شروط المحضرات الزرقية

- 1- عقيمة sterile
- 2- رانقة أو خالية من الأجزاء الغريبة Free From Foreign Particle الصلبة الغريبة
- 3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)
- 4- معادلة بتوترها لتوتر الدم Tonicity
- 5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative وعلى مضاد أكسدة Antioxidant
- 6- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active
- 7- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت وعقيم وتمنع تلوثه

مقرر الصيدلانيات 2

84

5- مضادات الأكسدة : Antioxidants

تكون المواد الفعالة المنحلة بالماء (كأملاح المورفين, الأدرينالين
Vit.C , Vit.B₁) سهلة التأكسد وتعرض لحوادث التأكسد الذاتي.

يجب حماية المحاليل الحقيقية الحاوية على مواد حساسة للأكسدة من خلال:

- استبدال الهواء بغاز خامل مثل غاز النيتروجين
- إضافة المواد المضادة للتأكسد مثل بيسفيت الصوديوم - حمض الأسكوربيك
- إضافة العوامل الاستخلابية (مثل الملح الصودي لـ EDTA) التي ستشكل معقدات ذوابة مع آثار المعادن الثقيلة
- الحفظ في وعاء معتم بعيد عن الضوء

مقرر الصيدلانيات 2

85

مضادات الأكسدة للمحاليل المائية:

المادة	الخواص	التركيز المستعمل	الملاحظات
حمض الأسكوربيك V.C	-	-	
ميثا بيسفيت	تستعمل في pH منخفضة	0.1 %	اللا يتجاوز الكمية المحقونة لمرّة واحدة 10 مل
سلفيت (كبريتيت)	تستعمل في pH مرتفعة		
بيسفيت (ثاني كبريتيت)	تستعمل في pH معتدل		
السيستين - الميثونين - وحمض التيو غليكوليك والتيو غليسرول والتيو سوربيتول			

مقرر الصيدلانيات 2

86

• مضادات التأكسد المستعملة في المحضرات الحقنيه الزيتيه

نخلات الأسكوربيك	
زيتات الأسكوربيك	
التوكوفيرول (Vit E)	
لايتجاوز 0.01 %	بوتيل هيدروكسي تولوين BHT
لايتجاوز 0.01 %	بوتيل هيدروكسي أنيزول BHA
0.1 %	هيدروكينون
استرات حمض الغالي (غالات البروبيل – غالات الأوكثيل)	

مقرر الصيدلانيات 2 87

Table 1: Typical antioxidants/chelating agents for parenteral preparations

Compound	Typical concentration
1. Ascorbic acid	0.02-0.1
2. Sodium bisulfite	0.1-0.15
3. Sodium meta bisulfite	0.1-0.15
4. Sodium formaldehydesulfoxylate	0.1-0.15
5. Thiourea	0.005
Antioxidants (propagation termination oil soluble)	
1. Ascorbic acid ester	0.01-0.15
2. Butylated hydroxy toluene	0.005-0.02
3. Tocopherols	0.05-0.075
Chelating agent	
1. Ethylene diamine tetraacetic acid salt	0.01-0.075

مقرر الصيدلانيات 2 88

5- المواد الحافظة (Antimicrobial agents)

لا تضاف المواد الحافظة في الحالات التالية:



- A. الأشكال وحيدة الجرعة
- B. محاليل التلقين الوريدي
- C. المحاليل الحقنية العينية أو القلبية
- D. المحاليل والمعلقات الزيتية

تضاف المواد الحافظة في حالة الأشكال متعددة الجرعة

مقرر الصيدلانيات 2

89

المواد الحافظة المستعملة في المحضرات الزرقية		
التركيز المستعمل	خواصها	اسم المادة الحافظة
0.5 %	أكثر فعالية بوسط حمضي ادمصاصه من المواد المطاطية لا يكون بشكل كبير لا يستعمل في حالة التعقيم بالحرارة	- الفينول
0.3 %	لا يستعمل في حالة التعقيم بالحرارة يدمص بسهولة من المواد المطاطية واللدنة	- الكريزول
0.5 %	تنافراتها قليلة تتخرب بالحرارة خاصة بوسط قوي أو معتدل سهلة الادمصاص من المواد المطاطية	- الكلور بوتانول
0.004- 0.002 %	موجب الشحنة فعالة بوسط معتدل أو قلوي	المركبات العضوية الزئبقية
	سالب الشحنة فعالة بوسط حمضي	- نترات أو بورات فنيل الزئبق
	لا تستعمل هذه المواد في حفظ المحضرات التي توصف بشكل متكرر	- التيومرسال
0.15 %	قليلة السمية تؤثر في الفطور والعفونات والجراثيم ايجابية الغرام	- استرات حمض بارا هيدروكسي بنزونيك

خصائص المستحضرات الزرقية

5- الخلو من البيروجينات

Pyrogens هناك عدة أنواع للبيروجينات:

1- أجزاء المطاط والسدادات الصناعية

2- بعض أجزاء الفيروسات – الجراثيم الموجبة

3-Endotoxine: أجزاء من الغشاء الخلوي للجراثيم

سلبية الغرام مثل: Escherichia coli - Salmonella

لا يمكن إبعاد هذه البيروجينات بالترشيح العقيم

الحرارة العالية (حتى 180 درجة) لا تسبب تخرب البيروجينات

مقرر الصيدلانيات 2

91

طرق تخريب البيروجينات:

1- التعقيم بالصاد الموصل لعدة ساعات

2- التعقيم بالحرارة الجافة 200 درجة لمدة ساعة أو 250 درجة لمدة 30 دقيقة

3- التعقيم بالترشيح عبر فلتر يكون سطحها الخارجي مشحون إيجابيا

4- استخدام الفحم الفعال

هدفنا الأساسي أثناء عملية التحضير: الحصول على مستحضرات حقنية وتلقينية خالية من البيروجينات كما يجب أن نضمن وصول هذه المستحضرات إلى الجسم بشكل خال من البيروجينات من خلال:

استخدام ماء خال من البيروجينات – مواد مساعدة – أوعية – أدوات عمل خالية من البيروجينات

الماء المقطر : الماء المستخدم للحقن (Water for injection)

المواد الفعالة والمساعدة: نستعمل المواد ذات النقاوة العالية جدا

الأوعية : يتم التخلص من البيروجينات بالتعرض للحرارة الجافة

المواد المطاطية والصناعية: يتم غسلها بماء الشيريب ثم بالماء المقطر الخالي من البيروجين

شروط المحضرات الزرقية

- 1- عقيمة sterile
- 2- رانقة أو خالية من الأجزاء الغريبة Free From Foreign Particle الصلبة الغريبة
- 3- ذات قيمة باهاء مناسبة (Suitable pH)
- 4- معادلة بتوترها لتوتر الدم Tonicity
- 5- حاوية على مادة مضادة للجراثيم Antimicrobial Preservative وعلى مضاد أكسدة Antioxidant
- 6- موادها الدوائية ثابتة Stable وفعالة Active
- 7- عبوة مناسبة Suitable Container تحفظ المستحضر بشكل ثابت وعقيم وتمنع تلوثه

مقرر الصيدلانيات 2

93

7- عبوة مناسبة

النوع الزجاج	المواصفات
الأول I	<ul style="list-style-type: none"> • يناسب جميع المحضرات الحقيقية • يمكن إعادة تعقيمها بالأتوغلاف • يستخدم للمحاليل اللاموقية والمائية
الثاني II	<ul style="list-style-type: none"> • لا يمكن تعقيمها بالأتوغلاف • تعقم بالحرارة الجافة قبل التعبئة • تستخدم لتعبئة محاليل حمضية pH والمعتدلة
الثالث III	<ul style="list-style-type: none"> • تعقم بالحرارة الجافة قبل الاستخدام • تستخدم لتعبئة الأشكال السائلة اللامائية (الزيتية) و البودرة



Formulation of parenteral products

المذيبات:

1) Water for Injection (WFI): الماء المعد للحقن
ملغ/100 مل بقايا صلبة) يحضر من الماس المنقى Purified W

Water for injection

- *Must be used for the formulation of parental solutions.
- *It is obtained by pyrogen free, distilled water.



المواد الفعالة سطحياً: على المواد غير المتشردة

مقرر الصيدلانيات 2

95

الماء للحقن : (Water For Injection WFI)

يحضر بالتقطير أو التناضح العكسي أو مبادلات الشوارد وهو يلبي مواصفات الماء المنقى (بقايا صلبة أقل من 1 ملغ /100 مل) ليس عقيماً ولكن يجب ان يكون خالياً من مولدات الحرارة

- يتم تعقيم المستحضرات المحضرة منه بعد تحضيرها بطريقة تعقيم مناسبة
- يحفظ بدرجات حرارة عالية ويستعمل خلال 24 ساعة



96

مقرر الصيدلانيات 2

USP SPECIFICATIONS: PW >< WFI		
	PW* (Purified Water)	WFI (Water for Injections)
Water conductivity and pH	< 2.1 μ S/cm pH 5-7	< 2.1 μ S/cm pH 5-7
Total Organic Carbon (TOC)	0.5 ppm	0.5 ppm
Aerobic Microbial Contamination	< 100 CFU/ ml	< 10 CFU/100 ml
Endotoxin content	Not Specified	< 0.25 EU/ml
Production Methods	Obtained by suitable process	Obtained by suitable process and purified by <u>Distillation</u> or RO (or UF)
CFU=Colony Forming Units		
97 مقرر الصيدلانيات 2		

4- الماء العقيم للحقن : (Sterile Water For Injection SWFI- USP)

هو WFI تم تعقيمه وتعبئته في حاويات ذات جرعة وحيدة وذات حجم لا يتجاوز الواحد ليتر، لا يحتوي مواد حافظة

➤ قد يحتوي كميات اكبر من البقايا الصلبة نتيجة لنفاذ المواد الصلبة من الأوعية الزجاجية أثناء التعقيم

➤ لا يمكن اعطاء العبوات واحد ليتر بالتسريب الوريدي لأنها ليست معادلة التوتر الحولي



4- الماء الحقن الموقف لنمو الجراثيم:

(Bacteriostatic Water For Injection BWFI USP)

هو SWFI تم اضافة مادة حافظة لمنع نمو الميكروبات, وتعبئته في حاويات ذات حجم أقل من 30 مل



- يكتب عليه أسم ونسبة المادة الحافظة
- يستخدم لجرعات متعددة
- يستعمل لتمديد المحضرات الحقنية (أقل من 5 مل داخلياً)
- USP يشترط لصاقة « ليس للاستعمال عند حديثي الولادة» بسبب السمية الكبدية للمواد المضادة للميكروبات

99

مقرر الصيدلانيات 2

ثانياً- المذيبات المزوجة بالماء (Water- miscible vehicles)

- الأغوال وكثيرات الأغوال: الايتانول 5 – 55% مع الماء يستعمل لحل السكريات اللامتجانسة المقوية للقلب (Digitoxin-الديجيتوكسين)
- الغليسول: لمقاديره الكبيرة تأثير مباشر في الجملة العصبية المركزية (تشنجات – شلل) عضلياً، تخرب الكريات الحمر.
- بروبيلين غليكول: (كالباربيتوريات) وهي قليلة السمية وتأثيرها على الجملة العصبية المركزية أقل من الكحول بحدود الثلث.
- بولي ايتلين غليكول PEG: 200 – 600 قليلة السمية وجيدة التحمل من قبل العضوية تستعمل مع الأملاح الصودية للباربيتوريات والإريتروماسين.
- الأميدات: أهم هذه المواد دي متيل اسيتاميد – هيدروكسي إثيل لاكتاميد تعتبر هذه المادة جيدة التحمل من قبل العضوية.

مقرر الصيدلانيات 2

100

3- المذيبات غير المزوجة مع الماء: (Non-aqueous-vehicles)

- الزيوت النباتية: زيت الذرة – زيت الزيتون – زيت اللوز – زيت السمسم - زيت القطن - زيت الفول السوداني. يجب أن تكون معتدلة ومعقمة (تضاف لها مضادات التأكسد).
- استرات الحموض الدسمة :

زيئات الإيتيل: تنصف بلزوجة ضعيفة، أفضل امتصاصاً مما يسهل امتصاص المواد الفعالة، سهلة التأكسد ويفضل تعقيمها بوجود غاز خامل.

ميرستات الإيزوبروبيل: مقاومة للتأكسد، سميتها خفيفة، ليس لها تأثيرات مخرشة أو محسسة.

زيادة ثباتية المستحضرات المعدة للحقن

2- الوقاءات (Buffers)

بعض المواد (خاصة البروتينات) يمكن أن تترسب في حال تغير درجة الحموضة

يجب أن تكون القدرة الدارئة للوقاء المستعمل ضعيفة

- أكثرها استخداماً: وقاء الفوسفات (محاليل سورنسن) –
السيترات – الأسيتات (لا يجوز استخدام وقاء البورات بسبب السمية)

Formulation of parenteral drugs

- Solution ready for injection
- Suspensions ready for injection
- Emulsions
- Dry, soluble products ready to be combined to a solvent just prior to use
- Dry, **insoluble products** ready to be combined with a vehicle
- Liquid concentrates ready for dilution prior to administration

مقرر الصيدلانيات 2

103



مقرر الصيدلانيات 2

104

- الخصائص الواجب توفرها في الأوعية المستعملة في التعبئة:

- 1- يجب أن تتمتع بمقاومة فيزيائية كافية خاصة فيما يتعلق بمقاومتها للحرارة ومقاومتها للصدمات
- 2- يجب أن تكون غير نفوذة لمكونات المحضرات الحاوية عليها، خاصة بالنسبة للسواغ (الماء مثلاً) وذلك لتجنب تغير تركيز
- 3- يجب أن تحمي المادة الدوائية من العوامل الخارجية التي يمكن أن تؤثر فيها وتخربها خلال مدة حفظها (هواء- رطوبة- إشعاعات ضوئية)
- 4- يجب أن تكون غير فعالة تجاه المحضرات التي تحويها، فالتأثير المتبادل (التأثر) بين الأوعية والمحتوى

مقرر الصيدلانيات 2

105

- 5- ملائمة لتوزيع المحضرات الزرقية فيها ولأخذ هذه المحضرات منها عند استعمالها
- 6- يجب أن تكون خالية من كل سمية كما يجب ألا تترك للمحضرات الحاوية عليها أي مادة سامة

□ الخطر الرئيسي للتفاعلات بين المنتج والتغليف إلى التأثير المتبادل بينهما ويشمل الهجرة، الامتصاص، الإدمصاص، الاستخلاص، التآكل، الصدأ لذا يمكن أن يحدث فقد أو زيادة في المكونات.

□ ينتج من ذلك من تأثير على العضوية Organ logic حيث تزيد في السمية، التهيج، التخراب، وزيادة الفعالية الجرثومية، الترسيب، العكر وتغير اللون، تغير درجة الـ pH

مقرر الصيدلانيات 2

106

4. Intra-articular injection refers to injection into the

- (A) muscle mass.
- (B) subcutaneous tissue.
- (C) spinal fluid.
- (D) superficial skin layer.
- (E) joint space.**

13. In preparing an intraspinal dose of bupivacaine, the best pore size filter for cold sterilization would be a(n)

- (A) 8-mm filter.
- (B) 5- μ m filter.
- (C) 0.45- μ m filter.
- (D) 0.22- μ m filter.**
- (E) None of the above

107

1. Parenteral products with an osmotic pressure less than that of blood or 0.9% sodium chloride are referred to as

- (A) isotonic solutions.
- (B) hypertonic solutions.
- (C) hypotonic solutions.
- (D) iso-osmotic solutions.
- (E) neutral solutions.**

6- كل المواد التالية تستخدم في حفظ المحضرات الازرقية ضد التلوث الجرثومي، باستثناء:

- A. الفينول.
- B. الكريزول.
- C. الكلوربوتانول.

EDTA .D

E. استرات حمض باراهيدروكسي بنزويك.

مقرر الصيدلانيات 2

108