

علم الميكروبيولوجيا الصيدلانية

Pharmaceutical microbiology

المحاضرة الثامنة

أنظمة حفظ الأشكال الصيدلانية



د. سلاف الوسوف

MANARA UNIVERSITY

العام الدراسي ٢٠٢٠ - ٢٠٢١

□ المادة الحافظة: هي مادة كيميائية ذات فعالية مضادة للجراثيم (قاتلة أو مثبطة)، تكون غير سامة على

العضوية الحية بالتراكيز المستخدمة بها ضمن الشكل الصيدلاني.

□ الحد الميكروبي **Microbial limit**: هو الحد الأعظمي من الجراثيم المسموح فيه ضمن الأشكال الصيدلانية

غير العقيمة أو المواد الأولية غير العقيمة.

□ الحمل الحيوي **Bioburden**: هو عدد الجراثيم الحية في الشكل الصيدلاني، ويجب على الحمل الحيوي ألا

يتجاوز الحد الميكروبي.

أهداف استخدام المادة الحافظة في الصناعة الصيدلانية:

A. الحاجة إلى حفظ المنتجات الصيدلانية (خلال عمر الرف):

إن المتعضيات الدقيقة قادرة على النمو في المنتجات الصيدلانية كونها تحتوي مواد غذائية (تشكل ركيزة لنمو الجراثيم) ونتيجة الحمل البيولوجي للمواد الأولية الداخلة في تركيبها، الأمر الذي يجعل هذه المنتجات غير آمنة وغير مقبولة للاستخدام إما بسبب وجود الأحياء الدقيقة نفسها أو بسبب المنتجات الناجمة عن نموها. لذا تم تصنيف الأحياء الدقيقة حسب نوع المستحضر الصيدلاني:

- المنتجات العقيمة: يمنع وجود أي جرثوم أو مادة مولدة للحرارة.
- المنتجات العينية: يمنع وجود الزائفة الزنجارية وأنواع الزوائف الأخرى والمكورات العنقودية الذهبية والسيراتيا المميعة.
- المنتجات الفموية: يمنع وجود أي عامل ممرض (أنواع السالمونيلا والـ *E. coli*) ، الستروباكتري والزوائف والمطثيات والمكورات العنقودية الذهبية والمبيضات البيض والفطور المنتجة للذيفان.
- المنتجات الموضوعية: يمنع وجود الزائفة الزنجارية وأنواع الكليبسيلا والمكورات العنقودية الذهبية، كذلك المطثية الحاطمة والمطثية الكزازية.
- منتجات الجهاز التنفسي: وجود المكورات العنقودية الذهبية والـ *E. coli* والمتقلبات والسيراتيا والزوائف مرفوض وكذلك الكليبسيلا والاسينتوباكتر.

B. وقاية المنتج الصيدلاني من التلوثات الجرثومية خلال عمر الاستخدام:

إن الاستخدام الخاطئ من قبل المستهلك وبشكل متكرر يعرض المستحضرات الصيدلانية للتلوث بالجراثيم التي قد تدخل مرحلة التكيف في حال عدم وجود مادة حافظة مما يؤدي إلى تخرّبها ونقل العدوى للمستهلك بالجراثيم الملوثة.

C. حدوث التكيف الجرثومي:

تتمتع المتعضيات الدقيقة بقدرة على الاستفادة من المركبات العضوية واللاعضوية كركائز، فقد تبين أن بعض الجراثيم تستطيع حلمة أملاح البارابين المستخدمة كمواد حافظة وتستمد من مصدرها الكربوني غذاء لها. يكون الحل بالبحث عن حلول بديلة لإزالة العوامل المساعدة على التكيف، حيث تدرس العلاقة بين المواد المضادة للجراثيم مع مجمل مكونات الشكل الصيدلاني والتي تشكل نظام الحفظ القادر على مقاومة التكيف الجرثومي والحفاظ على المنتج الصيدلاني.

صفات المادة الحافظة المثالية:

- ☐ تمتلك طيف واسع من التأثير المضاد للمتعضيات.
- ☐ فعالة وثابتة ضمن قيم pH المصادفة في المنتجات الصيدلانية والتجميلية.
- ☐ متوافقة مع الأجزاء المكونة للصيغة الصيدلانية ومع مواد التعبئة والتغليف.
- ☐ ألا تؤثر على الخواص الفيزيائية للمنتج.
- ☐ لا تؤدي إلى تنافرات داخل الصيغة الصيدلانية قد تقلل أو تزيد من الفعالية المضادة للجراثيم.
- ☐ أن يكون لها معامل توزيع زيت في ماء مناسب.
- ☐ أن توقف فعالية العضويات الدقيقة بسرعة كافية لمنع تكيف الجرثوم مع نظام الحفظ.
- ☐ يجب ان تكون آمنة الاستخدام.
- ☐ أن تكون رخيصة بحيث لا تزيد كلفة المنتج الصيدلاني كثيراً.

تصنيف المواد الحافظة حسب آلية عملها:

- ❑ مضادات أكسدة Antioxidant : تمنع أكسدة المواد الفعالة الصيدلانية الحساسة للأكسجين وتمنع بذلك تفككها نتيجة الأكسدة (Vit C, Vit E).
- ❑ الصادات الحيوية Antimicrobial agents: عوامل فعالة ضد الجراثيم والفطور التي تسبب تفكك المستحضرات الصيدلانية مثل بنزوثيك أسيد ومشتقاته.
- ❑ العوامل المخلبة Chelating agents: تشكل معقدات مع المركبات الصيدلانية وتمنع تفككها مثل EDTA, Citric acid.

اختبار فاعلية المواد الحافظة

- ❑ يوجد تركيز معين لكل مادة حافظة مستخدم ضمن الصيغة الصيدلانية لا يمكن تجاوزه بسبب:
 - a. التأثير المتبادل بين المادة الحافظة ومكونات الشكل الصيدلاني.
 - b. السمية المحتملة على العضوية.

مع ملاحظة أن التركيز المستخدم يختلف باختلاف المادة الحافظة والشكل الصيدلاني.

- ❑ يجرى اختبار فاعلية المادة الحافظة للتحقق من مدى اقترابها من المثالية من حيث طيف الفعالية وسرعة التأثير المضاد للجراثيم.
- ❑ يتم الاختبار كما يلي:

- تحضير سلسلة عيارية جرثومية (سلسلة عيارية) بأشكالها المقاومة (بذيرات أو أبواغ)، فإذا كانت المادة الحافظة قادرة على تثبيط السلالات المرجعية فإنها قادرة على تثبيط الجراثيم الأخرى.
- ثم يحدد التركيز المثبط الأدنى (MIC) الذي يعرف بأنه أقل تركيز من المادة الحافظة قادر على تثبيط الجراثيم ثم يقارن مع التركيز المسموح إضافته من المادة الحافظة في الشكل الصيدلاني.
- إذا كان الـ MIC أقل من التركيز المسموح بإضافته تكون المادة الحافظة فعالة والعكس صحيح.



جَامِعَةُ
الْمَنَارَةِ
MANARA UNIVERSITY

إبطال فعالية المواد الحافظة

❑ لتحديد المحتوى الجرثومي للشكل الصيدلاني أو ما يدعى الحمل البيولوجي للشكل الصيدلاني.

❑ تتم عملية إبطال المادة الحافظة بإحدى الطرق التالية:

a. التمديد.

b. استخدام مواد نوعية تعاكس وبشكل انتقائي فعالية المادة الحافظة.

c. إضافة بعض المواد القادرة على ادمصاص المادة الحافظة.

❑ التوين الذي يستخدم غالباً في إبطال فعالية المادة الحافظة في شرابات الأطفال، حيث يعمل على

ادمصاص المادة الحافظة والاحتفاظ بها (احتباسها دون تغيير بنيتها وبالتالي إيقاف أو تثبيط فعاليتها بهدف

دراسة المحتوى البيولوجي في عينة الشراب).

نظام الحفظ

نظام داخل الشكل الصيدلاني يتم الاعتماد فيه على أكثر من عامل من عوامل الحفظ بهدف حماية الشكل

الصيدلاني من التخريبات البيولوجية أثناء فترة صلاحيته على الرف وأثناء الاستخدام.

أسباب نشوء نظام الحفظ:

ا. أسباب خاصة بالمادة الحافظة:

❑ عدم وجود مادة حافظة فعالة على كل المتعضيات الدقيقة بالتراكيز المسموح استخدامها ضمن الشكل

الصيدلاني.

❑ عدم الحرية في اختيار المادة الحافظة التي يجب أن تتوافق مع مكونات الصيغة الصيدلانية من جهة وقيم

درجة الحموضة المستخدمة.

❑ عدم قدرة المادة الحافظة فعالة بالتراكيز المسموح استخدامها أن توقف نمو المتعضيات الدقيقة بسرعة

كافية لمنع التكيف الجرثومي.

❑ مجموعة من القرائن الخاصة بالمادة الحافظة التي قد تؤثر سلباً أو إيجاباً على الفعالية المضادة للجراثيم.

II. أسباب خاصة بالشكل الصيدلاني:

- ☐ توافق المادة الحافظة مع مكونات الصيغة الصيدلانية.
- ☐ المعالجات التي يتعرض لها الشكل الصيدلاني أثناء التصنيع وفي المراحل اللاحقة للتصنيع (الحرارة في القطورات العينية هي التي تحدد نوع المادة الحافظة المستخدمة).
- ☐ حجم التلوث البدئي.

أركان نظام الحفظ:

A. التركيب الكيميائي للصيغة الصيدلانية:

المواد الحافظة والصادات الحيوية والمواد الغذائية والحموض والقلويات والكحول (الايثيلي والايذوبروبيلي والبنزيلي) والعوامل الفعالة على السطح الشرسبية والشرجية والاسترات، والعوامل الرافعة للقوام والمواد الذوابة في الماء (الاملاح والسكريات)، ومضادات الاكسدة الفينولية، والعوامل المخلبة، والغليكولات، العوامل المحلية والملونات، والمعطرات.

ملاحظات:

- ☐ يمكن أن تكون المواد الحافظة غير ضرورية للمراهم بسبب غياب الماء وكذلك وجود الصادات الحيوية في الصيغة يجعل استخدام مواد حافظة معينة غير ضروري.
- ☐ الجزيئات الضخمة ذات البنى الفراغية الكبيرة القادرة على حجز جزيئات المادة الحافظة مثل التوين ومشتقات السيللوز التي تعمل كخزانات للمادة الحافظة ، يعتمد تحرر المواد الحافظة من هذه الخزانات على تغير ظروف معينة مثل درجة الحموضة أو تغيرات اللزوجة وغيرها.....
- ☐ مضادات الأكسدة مثل EDTA تعمل على تخليب الجزيئات المعدنية وتثبيطها لتأثير الجذور الحرة، قد تعمل هذه السواغات أيضاً كخزان للمادة الحافظة.

B. **درجة حموضة المستحضر pH:** ويشترط أن تكون مناسبة لثبات الشكل الصيدلاني بالدرجة الأولى ثم مناسبة لحفظ الشكل من التلوث البيولوجي.

C. درجة الحرارة المناسبة أثناء التحضير وحفظ الشكل الصيدلاني لأنها تلعب دوراً هاماً في تحول العامل الممرض من الشكل المثبط إلى الشكل الإعاشي.

D. فاعلية الماء AW وهي قرينة تقيس كمية الماء الحار ضمن الشكل الصيدلاني، كلما كانت قيمة الفعالية منخفضة كان الشكل الصيدلاني أقل عرضة للتغيرات الجرثومية وبالتالي الحفاظ على قيمة منخفضة لـ AW تجعل نظام الحفظ جيداً.

E. الطور الدسم وخاصة في المستحلبات حيث أن بعض المواد الحافظة تنحل في الطور الدسم الذي يعمل كخزان للمادة الحافظة (التركيز المستخدمة من المادة الحافظة المنحلة بالدسم أقل لقدرتها على عبور الأغشية).

اختبار فاعلية نظام الحفظ (اختبار التحدي)

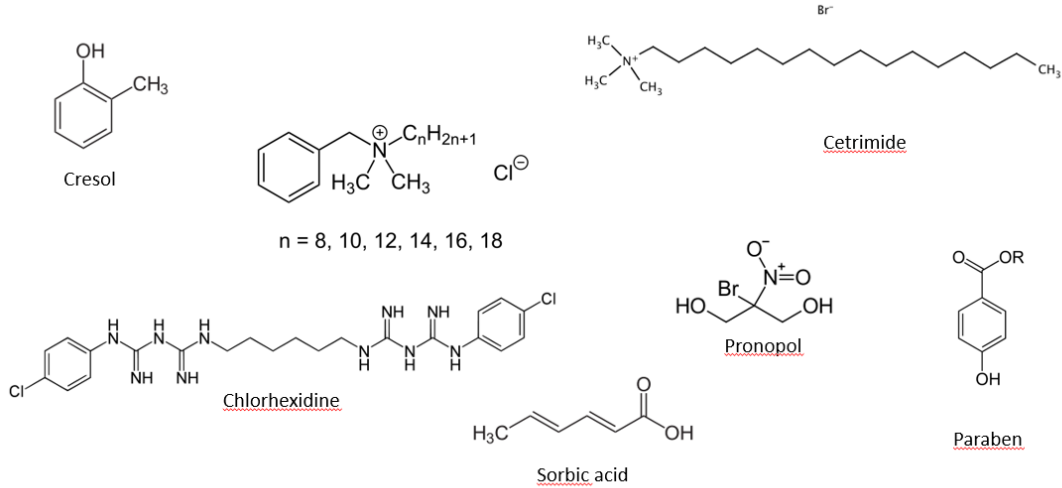
- ☐ من اختبارات الثبات البيولوجية يهدف إلى التأكد من قدرة نظام الحفظ على حماية الشكل الصيدلاني خلال مدة التخزين (عمر الرف) وعمر الاستخدام.
- ☐ يعتمد على إدخال كمية محددة من أحد الجراثيم ضمن الشكل الصيدلاني ثم مراقبة ما سيحدث من تبدلات خلال مدة من الزمن حددتها دساتير الأدوية.
- ☐ قبل إدخال هذه الجراثيم يجب أخذ عينة من الشكل الصيدلاني ويتم إبطال فعالية المادة الحافظة فيها لمعرفة العدد الأولي الموجود في العينة (الحمل البيولوجي).
- ☐ يتم أخذ العينات من الشكل الصيدلاني طيلة مدة إجراء الاختبار والتي يحددها عمر الدواء على الرف أو عمر الاستخدام.

مناقشة النتائج:

- ☐ إذا كانت النتيجة نقص مباشر في عدد الجراثيم فهذا يعني أن المادة الحافظة قاتلة وسريعة التأثير ونظام الحفظ جيد.
- ☐ إذا بقي عدد الجراثيم ثابت لفترة طويلة فهذا يعني أن نظام الحفظ قادر على تثبيط النمو الجرثومي في الشكل الصيدلاني (نظام الحفظ جيد).

- إذا زاد العدد الجرثومي فهذا يعني أن المادة الحافظة غير فعالة ونظام الحفظ سيء ويرفض على الأغلب.
- إذا بقي عدد الجراثيم ثابت لفترة قصيرة من الزمن ومن ثم بدأ بالارتفاع فهذا دليل على أن المادة الحافظة تثبتت النمو الجرثومي لفترة ثم حدث تكيف جرثومي. أي أن **فترة الصلاحية** قصيرة (هي الفترة التي يحافظ فيها نظام الحفظ على الشكل محمي من ازدياد عدد المستعمرات الجرثومية).
- في حال حدوث آخر احتماليين يمكن تدارك المشكلة وتحسين نظام الحفظ من خلال:
 - زيادة تركيز المادة الحافظة بحيث (لا تحدث سمية أو تنافرات دوائية) أو مشاركتها مع مادة حافظة أخرى إذا كان ممكن دستورياً.
 - تعديل أركان نظام الحفظ (درجة الحموضة، درجة الحرارة،).
 - إذا كان الشكل الصيدلاني يسمح باستخدام خزانات المادة الحافظة ضمن لتراكيز المسموحة يمكن تعديل نظام الحفظ بإضافة إحدى هذه الخزانات.

أهم المواد الحافظة



المادة الحافظة	جراثيم G+	جراثيم G-	الخمائر	الفطور
Benzalconium Chloride	++	(++)	++	+
Benzoic acid (+salts)	++	++	++	+
Benzyl alcohol	++	+	+	+
Bronopol	(++)	(++)	+	+
Cetrimide	++	(++)	++	+
Chlorbutanol	++	++	(++)	+
Chlorhexidine	++	++	(++)	+
Chlorcresol	++	(++)	+	+
Cresol	(++)	+	+	+
Ethanol	++	++	(++)	(++)
Parabens (methyl, ethyl, butyl, pro[yl + slats)	(++)	+	(++)	(++)
Phenol	(++)	+	+	+
Phenoxyethanol	(++)	++	+	+
Phenyl mercuric salts	++	++	(++)	(++)
Sorbic acid	(++)	(++)	++	(++)
Thiomersal	++	(++)	(++)	+

المشاركة لزيادة فعالية المادة الحافظة:

❑ المشاركة بين المواد الحافظة: كريم يحوي مواد فعالة منحلة بالماء وأخرى منحلة بالدهن نشارك بين ميثيل

وبوتيل بارابين

❑ المشاركة مع مواد أخرى: بنزالكونيوم كلورايد مع EDTA لزيادة الفعالية ضد الزوائف الزنجارية.

❑ شرط المشاركة هو عدم حصول تنافر:

كلورهيكسيدين يتنافر مع حمض البنزويك

نترات فينيل الزئبق تتنافر مع السيتريميد

استخدام المواد الحافظة في الصناعة الصيدلانية

المادة الحافظة	مستحضرات عينية	مستحضرات موضعية	مستحضرات فموية	قابل للحقن
Benzalconium Chloride	+	+	-	+
Benzoic acid (+salt), Bronopol, Sorbic acid	-	+	+	-
Benzyl alcohol	-	+	-	+
Cetrimide	+	+	-	-
Chlorbutanol, Thiomersal	+	-	-	+
Chlorhexidine	+	+	-	-
Chlorcresol, Cresol	-	+	-	+
Ethanol	-	-	-	-
Parabens	(+)	+	+	(+)

+	-	+	-	Phenol
-	-	+	-	Phenoxyethanol
-	-	-	+	Phenyl mercuric salts

نهاية المقرر

مع تمنياتي للجميع بالتوفيق والنجاح

جَامِعَةُ
الْمَنَارَةِ
MANARA UNIVERSITY