ميكروبيولوجيا صيدلانية
السنة الخامسة
جامعة حماة – كلية الصيدلة

المحاضرة الرابعة والخامسة

المواد الكيميائية المُطهرة والمعقمة والحافظة

Chemical Disinfectant, Antiseptics and preservatives

د. سوسن الخاني

تصنف العوامل المضادة للميكروبات Anti- microbial agent إلى:

- **عوامل فيزيائية Physical:** تُحدث هذه العوامل تغيّرات فيزيائية في الوسط المحيط تؤدي إلى قتل الميكروبات مثل الحرارة و الإشعاع
- **عوامل ميكانيكية Mechanical** مثل العزل والترشيح.
- **عوامل كيميائية Chemical** : تقتل هذه العوامل الميكروبات نتيجة التأثير الكيميائي على بنيتها أو وظيفتها، وسنبدأ بها في هذه المحاضرة.

- تقسم العوامل الكيميائية إلى قسمين:

- 1 - الصادات الحيوية Antibiotics :

- تتميز الصادات الحيوية أنها تؤثر على الميكروبات الهدف بشكل انتقائي ونوعي (مثلاً بعض الصادات الحيوية تثبط اصطناع الجدار الخلوي فتثبط نمو الجراثيم ولكن الخلايا البشرية لا تملك جدار خلوي أي أنها لا تتأثر بالصاد) لذلك تكون سميتها منخفضة على الخلايا البشرية. وتقسم الى صادات جرثومية وصادات فيروسية وصادات فطرية وصادات طفيلية

- 2 - المركبات المضادة للميكروبات غير الصادات الحيوية : Anti-microbial Non-Antibiotic

هذه المركبات تُحدث تغيّرات بنيوية في الخلية الميكروبية، ولكنها ذات فعاليّة غير انتقائية أي أن تأثيرها لايقتصر على الميكروبات فقط بل يتعداه إلى الخلايا البشرية، لذلك تعتبر ذات سميّة عالية كما أن سميّتها مرتبطة بالتركيز فكلما زاد تركيزها زادت سميتها. تقسم الى مواد مطهرة ومواد معقمة ومواد حافظة

- بداية هناك فرق ما بين مُصطلحي "التطهير" و"التعقيم":

- **التطهير Disinfection :** هو خفض المحتوى المكروبي في المكان المطبق عليه التطهير إلى الحد اللاموذي

- **التعقيم Sterilization :** هو القضاء على أي شكل حيّ من الأشكال الميكروبية

- المواد المطهرة disinfectants : تستخدم في إزالة المضويات الدقيقة بما في ذلك تلك التي لها قدرة امراضية من على السطوح والأدوات الجامدة .
- المواد المطهرة (المواد المعقمة في بعض المراجع) antiseptic : تعرف على انها المواد الكيميائية التي تخرب او تثبط العضويات الدقيقة من على السطوح الحية فقط مثال NaOH ، HCL
- المواد الحافظة preservatives : هي مركبات تضاف الى الاشكال الصيدلانية والغذائية التي يجب حمايتها من التلوث المكروبي وبالتالي حماية المستهلك من العدوى والخطر بإستعماله مواد غذائية او دوائية ملوثة

- ملاحظات :
- قد تكون المادة المطهرة disinfectants بتركيز منخفض ذات قدرة معقمة antiseptic
- قد تصبح بعض المواد المعقمة antiseptic بعد تمديدها موادا حافظة preservatives
- أي يمكن ترتيب المواد السابقة من حيث السمية من الأعلى الى الأقل :
  المطهرات ثم المعقمات ثم المواد الحافظة
- البنزلكونيوم كلوريد هو عبارة عن مادة مطهرة ومادة معقمة ومادة حافظة وذلك حسب التركيز المستخدم فبتركيز عالي هو مادة مطهرة للسطوح الغير الحية وبتركيز اقل هو مادة مطهرة للسطوح الحية وبتركيز اقل يصبح مادة حافظة
- هناك مواد لا نستطيع استخدامها عدة استعمالات عند تغير تركيزها لأنها تكون سامة على الخلايا البشرية حتى بالتراكيز القليلة (أي تبقى سامة حتى لو تم تمديدها) مثل الغلوتارألدهيد، الفورم ألدهيد، H2SO4، هذه المواد لا نستطيع استخدامها إطلاق على الجلد والأغشية الحية (تستخدم كمطهرة للسطوح الغير حية فقط ويُحرّم استخدامها كمطهرة للسطوح الحية أو مواد حافظة).

أولا العوامل المؤثرة على إختيار المواد الكيميائية المضادة للمكروبات :

- **1- صفات المادة الكيميائية :**

ان عملية قتل او تثبيط نمو المكروبات بواسطة المواد الكيميائية هو عبارة عن تفاعل كيميائي وبالتالي فإن سرعة وقدرة هذا التفاعل تتأثر بالعديد من العوامل أهمها التركيز ، درجة الحرارة ، PH ، بنية المادة الكيميائية ، وجود مواد مؤازرة او معاكسة لفعلها هذا بالإضافة الى ان سمية المادة الكيميائية للانسجة تفرض استعمال تركيز منخفض منها وبالتالي التقليل من فعاليتها المطهرة

- مثلا في حال وجود عصيات القيح الأزرق pseudomonus aeruginosa فمشتقات البنزلكونيوم لاتؤثر فيها الا بتراكيز عالية جدا سامة على العضوية لذلك لانستخدم هذه المادة أساسا في التطهير
- مثال اخر عن تأثير البنية الكيميائية للمادة المضادة للمكروبات : البنزالكونيوم كلورايد (من مشتقات الأمونيوم الرباعية) يؤثر على إيجابيات الغرام أكثر من سلبيات الغرام.
- مثال اخر مادة بنزوات الصوديوم التي تستخدم كمادة حافظة للأطعمة تحتاج وسط حمضي لتحرير الشكل الفعال منها وهو البنزوئيك أسيد، لذلك عند استخدام هذه المادة يجب تأمين الوسط الحمضي المناسب لتحرر الشكل الفعال.
- البنزلكونيوم كلورايد يدمص على المطاط لذلك ننتبه لعدم اضافته الى الاشكال الصيدلانية الحاوية على مطاط كالسدادات
- الفينول لايستخدم بحالة البلاستيك لامكانية تسرب كمية كبيرة منها

- **2- المقاومة الجرثومية :** ان لنمط وكمية التلوث المكروبي bioburden تأثير كبير على المعالجات الكيميائية فكلما كان الحمل الحيوي عالي استوجب ذلك زيادة مدة التطبيق او زيادة تركيز المادة المطهرة مع ملاحظة ان المكروبات ذاتها مختلفة في حساسيتها للعوامل المطهرة والمعقمة فبعض الجراثيم لها مقاومة عالية اكتسبتها من مشاركتها بإنتانات مختلفة كتلك المنتشرة في المستشفيات nosocomial infection لذلك تستدعي الاهتمام الزائد

يجب ان تختبر فعالية المواد المطهرة والمعقمة بالطرق المناسبة وذلك لتأكيد من ان الفعالية مثلى للمادة ثم الحصول عليها من خلال توفير الشروط المثلى لاستعمال المادة

- كما نعلم فإن اكثر الجراثيم مقاومة للمطهرات والمعقمات وحتى الصادات تلك المنتشرة بالمستشفيات لكونها تعرضت لعدد كبير من المعالجات أي نتج ذراري مقاومة لخطط العلاج ضمن المستشفى ومقاومة أيضا للمواد المطهرة والمعقمة المستخدمة في تطهير الاسطح والارضيات مثل البوفيدون اليودي حصل له مقاومة من قبل العديد من الذراري لذلك يجب على المشافي عدم الاستمرار على طريق واحد في التطهير والتعقيم بل استخدام عدة مطهرات ومعقمات (استيراتجية التطهير سنتحدث عنها لاحقا)
- البذيرات أكثر مقاومة للمطهرات، يأتي بالمرتبة الثانية الأبواغ ثم المتفطرات (المتفطرة السلية) ثم بقية الأشكال الإعاشية.
- الشرط الأساسي لاستخدام المادة المطهرة في معمل دوائي هو ان تكون فعالة ضد البذيرات اما في المشافي فيختلف الشرط بإختلاف القسم فمثلا في قسم الإسعاف تستخدم مواد مطهرة فعالة على بذيرات المطثية الكزازية اما في قسم العظمية يشترط ان تكون المادة المطهرة فعالة على المكورات الذهبية اما في قسم العينية فيجب ان تكون المادة المطهرة فعالة على عصيات القيح الازرق

- مصطلح **انتانات مقيمة في المشفى** Nosocomial infection يعني جراثيم مستوطنة في المشفى تنتقل هذه الانتانات الى المريض عن طريق أدوات المشفى كالمنفسة ، الأدوات الجراحية .... الخ أي لاتنتقل من مريض الى مريض اخر بل من اسطح المستشفى الى المريض
- مصطلح **الانتانات المكتسبة بالمشفى** hospital acquired infection هي الانتانات التي تنتقل من مريض الى اخر مثل ذات الرئة المسببة بالمكورات الرئوية (حساسة جدا)

- **3- العوامل الفيزيائية المحيطة بمكان التطبيق :**
- نقصد التفاعل بين المادة المطهرة والسطح الذي سوف تطبق عليه وليس مع المتعضيات الدقيقة. مثلاً: لا نطبق الحمض على الرخام لأن له تأثير تآكلي عليه. بعض المواد المطهرة تتأثر بوجود بقايا عضوية في مكان التطبيق وتفقد فعاليتها إليكم بعض الأمثلة على هذه المواد :
- أمثلة: هيبوكلوريت الصوديوم له قدرة عالية للإدمصاص على المواد العضوية (كالدم أو القيح أو البروتينات أو...)، لذلك لا يستخدم لتعقيم الجروح في حال وجود بقايا عضوية لأن قسم كبير منه سيدمص على هذه البنى ذات الحجم الكبير وبالتالي ستقل فعاليته المعقمة.
- البنزالكونيوم كلورايد و الجنتاميسين من المواد التي لا تطبق على الجرح في حال وجود قيح لأنها تُدمص على البروتينات وتفقد فعاليتها، لذلك قبل تطبيقها يجب غسل مكان التطبيق "الجروح" بالماء والصابون للتخلص من آثار البروتينات.
- كذلك في حالة حب الشباب، قبل تطبيق المطهر على الجلد (كلور الهيكزيدين مثلاً) يجب غسل مكان التطبيق بالماء والصابون للتخلص من آثار الزهم والمواد العضوية ثم تجفيف المكان جيدا لان الماء حاوي على شوراد قد تؤثر على عمل الكلورهيكزيدين ، ثم يُطبق المطهر لأن الكلور الموجود في المادة المطهرة يتفاعل مع المواد العضوية الموجودة في الزهم ويفقد فعاليته.

- بالمقابل هناك مواد تحافظ على فعاليتها حتى لو تواجدت بقايا عضوية
- أمثلة:
- الغلوتار ألدهيد يستخدم في تعقيم المناظير الطبّية بعد عمليات التنظير حتى لو كانت ملوثة بالدم أو بعض البقايا العضوية، لكن كما قلنا لا يمكن أن يطبّق على السطوح الحية إطلاقاً (يُطبق على السطوح الغير حية فقط).
- البوفيدون اليودي يتأثر بوجود المواد العضوية بشكل قليل جداً.
- نستنتج:
- عند اختيار المادة مطهرة لا نعتمد على فعالية هذه المادة فقط بل نأخذ بعين الاعتبار طريقة تطبيق هذه المادة المطهرة بالشكل الصحيح للحصول على تطهير كامل، فحتى لو كانت المادة المطهرة ذات فعالية وجودة عالية فإن استخدامها بطريقة غير مناسبة سيؤدي إلى إنقاص أو إبطال فعاليتها.(لذلك يوجد مصطلحين فعالية المادة المطهرة وفعالية التطهير سنفصل فيه لاحقا)

- **4- الحمل الحيوي Bioburden :**
- هو كمية التلوث الميكروبي في الشكل الصيدلاني أو على سطح ما، ويدل على عدد الجراثيم الحية التي تتواجد في الشكل الصيدلاني، ولا يهتم بالجراثيم الميتة.
- نستطيع معرفة هذا العدد بطريقة عد العيوش Viable count
- في عمليات التطهير لا نستطيع معرفة الحمل الحيوي "عدد الجراثيم الحية الموجودة"، لذلك نضع دائما في أذهاننا أن الكائنات الموجودة هي من النوع الأكثر مقاومة وعلى هذا الأساس نختار المطهر الأفضل.
- في الأشكال الصيدلانية نستطيع تحديد الحمل الجرثومي، أما في عمليات التطهير لا يمكن تحديده.
- يجب أن نعلم أن التفاعل بين الميكروب والمادة المضادة للميكروبات هو تفاعل كمي سواء كان العامل المضاد للميكروبات فيزيائي أو كيميائي، أي بزيادة التلوث يجب زيادة تركيز المادة المطهرة المستخدمة (في حال استخدام المواد المضادة للميكروبات الكيميائية) أو زيادة زمن التطبيق (في حال استخدام المواد المضادة الميكروبية الفيزيائية) .

- عملية تخفيف عدد الجراثيم " الحمل الجرثومي" بوسائل أخرى غير المواد المطهرة يساعد بالحصول على جودة تطهير أفضل، لذلك يُنصح دائما بغسل المناطق والأسطح المراد تطهيرها بالماء والصابون قبل تطبيق المطهر، لأن عملية الغسل تساهم بتخفيف الحمل الجرثومي وبالتالي تقليل الطاقة اللازمة للتطهير (نقصد بتقليل الطاقة: إما تقليل تركيز المادة المطهرة المستخدمة أو تقليل زمن تطبيق العوامل الفيزيائية كالحرارة)

ثانيا فعالية المادة المطهرة وفعالية التطهير واستيراتيجية التطهير ومستويات التطهير

- قاعدة مهمة جدا : جودة المطهر لا تعني بالضرورة تطهير جيد.
- كما قلنا التطهير: هو خفض عدد الجراثيم في المكان المطبق عليه إلى الحد اللامؤذي، كل جرثوم له حد مؤذي infectious dose خاص به ويختلف من جرثوم لآخر.

- فالحد المؤذي من الكوليرا هو 10^7 CFU، أي في حال وجود 10^5 يصبح لا مؤذي.
- الحد المؤذي عصية السل هو وجود عصية واحدة أي أن الحد اللامؤذي هو عدم وجود أي عصية.
- الحد المؤذي من الشيغلا من 10 - 100 CFU
- الحد المؤذي من السالمونيلا تصل ل 10^9 CFU

نلاحظ ان الحد اللامؤذي قيمة غير ثابتة، وتتغير من جرثوم لآخر لذلك قال العلماء أن هذا التعريف غير دقيق وعملوا على إيجاد تعريف أدق وهو التالي **تكون المادة المطهرة ذات فعالية جيدة عندما تنقص عدد الجراثيم البدئي بمقدار 5 وحدات لوغارتمية (5log cycle) عند تطبيقها ضمن شروط المُصنّع (او تنقص عدد الفطور بمقدار 4 وحدات لوغارتمية 4 log cycle).**

ملاحظة هامة كل رقم 9 يقابل 1 log cycle أي 90% يقابل 1 log cycle

- الفعالية المطهرة ترتبط بعدة شروط وعوامل منها الزمن، فالمادة المطهرة لا يجب أن تكون بطيئة التأثير (لأنها يمكن أن تجف وتتطاير قبل أن تقتل الجراثيم وبالتالي تقل فعالية التطهير) لذلك يجب أن تكون سريعة التأثير كي تقتل الجراثيم قبل تطايرها. من مميزات المادة المطهرة: أن تكون سريعة القتل.

- ملاحظة هامة:
- ☜ يجب الإنتباه إلى شروط الإستخدام المرفقة مع المادة المطهرة، لأن المادة المطهرة
- تكون فعالة فقط ضمن الشروط التي وضعها المُصنِّع ووافقت عليها الجهات الوصائية.
- ☜ مثلاً: أضف 1 غطاء (أو 4 قطرات) إلى ليتر من ماء، احفظ في درجة معينة.

- ☜ إذاً فإن آخر ما توصل له العلماء هو أن المادة المطهرة تكون ذات فعالية جيدة عندما تنقص عدد الجراثيم البدئي بمقدار 5 وحدات لوغارتمية 5 log cycleعند العمل ضمن شروط المُصنّع
- مثلاً: إذا كان عدد الجراثيم البدئي 10^8 (نقص بمقدار 10^5) واصبح بعد التطهير 10^3 أي 99,999% ، لكن هذا لا يعني الحصول على تأثير مطهر للسطح.
- اصطلح العلماء مصطلح يدعى **فعالية التطهير** وهو يتضمن شروط وطريقة تطبيق المادة على أرض الواقع وينص على أن السطح يكون صالحا للإستخدام عندما لا يزيد عدد الجراثيم عليه عن 10 CFU/cm^2 (تحدده الجهة الوصائية المُنظمة لعملية مراقبة التلوث) فإذا تحقق هذا الشرط تكون فعالية التطهير مقبولة "يعني طريقة تطبيق المادة المطهرة عالسطح تكون فعالة) .
- ☜ بعد تطبيق المادة المطهرة على السطح والقيام بعد الجراثيم إذا كان عدد الجراثيم:
  ☜ أقل من 10 CFU/cm^2 تعد عملية التطهير مقبولة
- ☜ أما إذا كان أكثر من 10 CFU/cm^2 عملية التطهير مرفوضة
- ملاحظة اذا فعالية عملية التطهير وهي طريقة تطبيق المادة المطهرة على أرض الواقع وهو مصطلح مختلف تماما عن فعالية المادة المطهرة

- في المشفى نقوم باختبار المادة المطهرة مع تطبيق التعليمات المرافقة لإستخدامها، فإذا كانت المادة فعالة على العينة "على الواقع" حسب ما تنص عليه دساتير الأدوية والجهات الوصائية عندها يتم قبولها وتنتهي مسؤولية مورد المادة المطهرة.
- ☜ أحيانا على الرغم من أن المادة المطهرة تكون فعالة في الزجاج In vitro إلا أنها لا تكون فعّالة في المشفى ونلاحظ استمرار حدوث الإنتانات، المشكلة هنا لا تكمن في فعالية المادة المطهرة وإنما تكمن في طريقة تطبيق هذه المادة أو ما يسمى فعاليّة التطهير.
- ☜ في المشافي يكون هناك قسم متخصص في علم الميكروبيولوجيا الصيدلية لمراقبة الإنتانات والقيام بعمليات التطهير في المشفى مرتين أو ثلاثة في اليوم حسب البرنامج المتفق عليه مع إدارة المشفى بالمشاركة مع شركات متخصصة.

- اذا كان التعامل مع المواد المطهرة بشكل خاطئ يحدث خلل في فعالية التطهير مثلاً:
- .1. يقوم العمال بتطهير قسم معين بهيبوكلوريت الصوديوم ذي جودة ممتازة وفعّال على الجراثيم المطبق عليها كما أنّه متوافق مع الصوابين، ولكن يقوم أحد العمال بفتح النوافذ للتهوية وهذا الأمر خاطئ، لأن التهوية تؤدي إلى زيادة سرعة جفاف المادة وكلما جفت المادة بشكل أسرع أدى ذلك إلى تقليل فعاليتها، نعلم أن المادة المطهرة بحاجة إلى وسط مائي حتى تكون فعالة.
- .2 . أو قد يقوم العامل بتمديد المادة المطهّرة بشكل عشوائي.
- كل هذه العوامل من تغيّر تركيز المادة المطهّرة أو مدة التطبيق أو درجة الحرارة ستؤثر على جودة عملية التطهير.

- مثال عن المشافي :

- تم التسويق لمادة مطهرة على أنها فعّالة ضد البسودوموناس "العصيات الزرق" و للتأكد من صحة ذلك قمنا باختبارها (اختبار فعالية المادة المطهرة) على ذراري بسودوموناس مقيمة بالمشفى (أي جراثيم معزولة من الأشخاص المصابين بها) وباتباع الشروط المحددة من قبل المُصنِّع فوجدنا أن هذه المادة المطهرة فعالة (أي نقص عدد الجراثيم بمقدار 10^5)، أما عند تطبيقها على أرض الواقع (أي على الأدوات والسطوح الملوثة بها ، أي اختبار فعالية التطهير) وجدنا أن تواتر الإنتانات ما زال مستمراً (أي أن عدد الجراثيم نقص بمقدار 10^5 ولكن الجراثيم المتبقية على السطح لا زالت مؤذية وقادرة على تشكيل مقاومة للمطهر و التكاثر ولا يوجد تحسن)، المشكلة هنا ليست في فعالية المادة المطهرة وإنما في فعالية التطهير (أي أن الشرط المتعلق بالعدد المسموح للجراثيم المتبقية على السطح غير محقق) وبالتالي فإن عملية التطهير غير فعالة "مرفوضة"

- مصطلح **استيراتيجية التطهير تتضمن :**

- 1- عدم استخدام مادة مطهرة واحدة بعملية التطهير، لأنه مهما كانت المادة المطهرة قوية فإن الجراثيم ستقاومها بعد فترة.

- 2 - استخدام مادتين أو أكثر مشاركةً أو بالتناوب.

مشاركة: أي يستخدم مزيج من عدة مطهرات (3-4) في عملية التطهير مع تغيير أنواع المطهرات باستمرار، شرط ألا يكون هناك تنافر كيميائي بينها.

أما بالتناوب: أي في الصباح: نطهر بالغلوتار ألدهيد، وعند الظهيرة، بالهيبوكلوريت، وفي المساء: بالماء الأوكسجيني.

- 3- لا يُفضل عموماً مزج المطهرات مع المنظفات (مثل الصوابين)، لأنها ببساطة قد لا تكون متوافقة أو تقلل فعالية بعضها، لذلك من الشائع أن نقوم بالتنظيف ثم التطهير، كما في حالة الجروح يتم الغسل أولا بالماء والصابون ثم يطبق المطهر، وذلك لإزالة المواد العضوية التي قد تُدمص عليها المادة المطهرة وتقل فعاليتها، لكن يوجد بعض الإستثناءات حيث يمكن مزج هيبوكلوريت الصوديوم مع المنظف

لذلك ينبغي أن يقوم أشخاص متخصصين في الميكروبيولوجيا بوضع استراتيجية التطهير الخاصة بكل مادة مطهرة وأن يكونو قادرين على اتخاذ الإجراءات المناسبة.

- **مستويات التطهير** : المواد المطهرة المستخدمة لاتملك نفس القدرة على التطهير وذلك تبعا لبنيتها الكيميائية وتقسم الى :

	مستوى التطهير		
	منخفض	متوسط	عالي
قتل او تثبيط العضويات الدقيقة	معظم الاشكال الاعاشية للجراثيم وبعض الفيروسات	معظم الاشكال الاعاشية للجراثيم ومعظم المتفطرات ماعدا المتفطرة السلية وبعض الفيروسات بمافي ذلك فيروسات التهاب الكبد B ومعظم الفطور	كل العضويات الدقيقة ماعدا العضيات المقاومة جدا. لها قدرة على قتل البذيرات والمتفطرة السلية، تدعى أيضاً بالمعقّمات الكيميائية Chemosterilants تستخدم في المشافي والمعامل لتعقيم السطوح التي لا يمكن تعقيمها بغير هذه الطريقة، وتدعى عمليات التعقيم في المكان
مثال	الكحول يؤثر على الأشكال الإعاشية فقط وتأثيره على الفطور يكاد يكون معدوماً.	بتغيير شروط التطبيق ننتقل من التأثير المنخفض إلى المتوسط.	مثال عليها: هيبوكلوريت الصوديوم، البوفيدون اليودي، الغلوتار ألدهيد

- ملاحظة : طرق التعقيم :

1- فيزيائية :هي الحرارة (الجافة، الرطبة) ، الاشعة (اشعة غاما) ، الغاز ، الترشيح او الفلترة

2- المعقمات الكيميائية : غلوتاردهيد ، هيبوكلوريت ، فوق اكاسيد ، البوفيدون اليودي ، الماء الاوكسجيني مع حرارة عالية

ثالثا المتعضيات الدقيقة وكيفية القضاء عليها :

1- الاشكال الاعاشية للجراثيم والبذيرات والمتفطرات :

- الاشكال الاعاشية للجراثيم : يجب على المواد المطهرة بالتراكيز المستعملة ان تكون قادرة على قتل كافة الاشكال الاعاشية للجراثيم خلال فترة التماس المتاحة ، بما في ذلك الجراثيم التي تعتبر مقاومة مثل الليستيريا .....
- البذيرات الجرثومية : تقاوم كل اشكال المطهرات ، حيث معظم المطهرات ليس لها تأثير قاتل على البذيرات ما عدا الالدهيدات و الهالوجينات حيث يمكن استعمال هذه المركبات أحيانا كبدائل للطرق الفيزيائية في التعقيم للمواد الحساسة للحرارة ، ويجب ان يكون الاستعمال في هذه الحالة بالشروط المثالية للحصول على العقامة المناسبة
- المتفطرات : وهي من الاشكال الاعاشية للجراثيم ، تم ذكرها بشكل منفرد كونها مقاومة جدا للمطهرات
- إن الأدوات الملوثة بالعصيات السلية تغمر بالغلوتار ألدهيد لمدة ساعتين، أما الملوثة بالعصيات الطيرية لمدة 12 ساعة (الجرثوم الأكثر مقاومة).

فعالية بعض المواد المطهرة اتجاه المتفطرات و البذيرات :

Class of compound	Mycobacteria	Bacterial spore	General level of antibacterial activity
Alcohols (ethanol/isopropyl)	+	-	intermediate
Aldehydes 1- gluteraldehyde 2- formaldehyde	 + +	 + +	 High high
Biguanides (chlorhexidine)	-	-	intermediate
Quaternary ammonium (QACs) 1-benzalconium 2-cetrimide	 - -	 - -	 Intermediate intermedite
Halogens 1- hypochlorine/chloramines 2- iodine/iodophore	 + +	 + +	 High Intermediate, problems with P.aeruginosa
Peroxygens 1- peracetic acid 2- hydrogen peroxide	 + +	 + -	 High intermediate
Phenolics 1- clear soluble fluids 2- chloroxylenol 3-bisphenols	 + - -	 - - -	 High Low Low , poor against P.aeruginosa

- ملاحظة عن المواد الفينولية : عند اكتشاف الفينول قديما كان يتمتع بأهمية كبيرة جدا ويعتبر المطهر رقم واحد في القضاء على الجراثيم وكان هنالك مايسمى بمعامل الفينول أي قياس فعالية باقي المواد المطهرة مقارنة بالفينول أي مثلا اقوى ب 15 مرة من الفينول وهكذا ولكن مشكلة الفينولات ان معامل التركيز الاسي كبير جدا أي ان فعالية الفينول تتأثر بشدة بالتمديد فإذا انخفض التركيز مثلا من 100 الى 50 عندها يفقد فعاليته بمقدار 64 مرة ويصبح تقريبا غير فعال وهو يتطاير بشكل كبير لهذا السبب فهو سيء كمادة مطهرة كما انه مخرش للانسجة والاغشية المخاطية . كان يستخدم بكثرة لرخص ثمنه فأصبح يستخدم في دورات المياه العامة التي تحوي نسبة عالية من الاوساخ (حيث تأثره بالمواد العضوية قليل جدا) حيث تضلف كميات كبيرة منه وبما أنه يتطاير فيعطي ميزة تطهير الجو

- **2- الفطور**

- الشكل الاعاشي للفطور حساس عادة مثل الجراثيم للمواد المضادة للجراثيم بينما الابواغ الفطرية فهي اكثر مقاومة لكنها اقل من تلك التي للبذيرات الجرثومية
- بعض الفطور الانتهازية الممرضة تتخرب بسرعة مثل المبيضات البيض والفطور الخيطية والعفونات بالعديد من المطهرات
- امثلة على مواد مطهرة فعالة ضد الفطور : هيبوكلوريت ، مواد فينولية .....

- **3- الفيروسات**

- الفيروسات مسؤولة عن العديد من الأخماج في المشافي، مثل: فيروسات الروتا (العجلية) Rotaviruses، الفيروسات الرنوية الصغيرة Picornavirus، والفيروسات الغدية Adenoviruse
- الفيروسات خطيرة وتستلزم عمليات أكثر واحتياطات أكبر في عملية التطهير لأن الخطأ لا يمكن إصلاحه "مثلاً إذا دخل فيروس HIV للجسم لا يمكن القضاء عليه"
- ان التحقق من فعالية المطهرات على الفيروسات امر صعب جدا

- من المواد الفعالة على فيروس HIV :

- الغلوتار ألدهيد هو الأكثر فعالية، ثم حمض دي كلورواايزوسيانوريك Dichloroisocyanuric acid وهو من مشتقات حمض السيانيد (يمكن استخدام البوفيدون اليودي لكن لا يوجد ضمان).

- كما قلنا المواد المطهرة فعالة بالشروط المثالية، ولكن يمكن بشروط التطبيق أن تكون غير فعالة.

- مثال: هيبوكلوريت الصوديوم فعال جداً على HIV لكن يتأثر بوجود المواد العضوية، لذلك لا يصلح تطبيقه على الدم لأنه يحوي مواد عضوية بنسبة كبيرة (أي يحوي بروتين وألبومين) يدمص على سطحها فيفقد فعاليته.

- أسباب خطورة الفيروسات :

- 1. احتمال تلافي الخطأ في حال الإصابة به معدوم.
- 2. عدم قدرتنا على إثبات فعالية المادة المطهرة تجريبياً، والاكتفاء بالمشاهدات فقط.
- 3- يوجد صعوبة في تقييم فعاليتها: عدم القدرة على التمييز إذا كانت المادة المطهرة تؤثر على الخلية المضيفة وتقتلها فيموت الفيروس(نتيجة موت الخلية المضيفة) أم تؤثر على الفيروس مباشرةً وتقتله.

- مثال على المشاهدات :
- أحد المراكز الذي يقوم بعمليات التطهير يستخدم منظار للجهاز الهضمي مصنوع من مواد حيوية لايمكن تعقيمها بالموصدة، وتعقم فقط بالغمر في محاليل غلوتار ألدهيد 2% .
- في حال استُعمل على مريض مصاب بفيروس التهاب الكبد B ثم عُقم واستخدم على مريض آخر، بمتابعة حالة المريض الثاني لاحظنا أنه لم يشتكي المريض من أعراض الإصابة بالفيروس ← نكتب أن الفيروس لم ينتقل للمريض الثاني وتسمى هذه الظاهرة **مشاهدة** ويتم تسجيلها ليتم تبادلها والاستفادة منها ولكننا لا نستطيع تعميمها أي أننا لا نستطيع السماح باستخدام المنظار مرة أخرى على مريض آخر لأننا لا نضمن أن تكرارها سيكون آمنا ويعطي نفس النتيجة.

- أما **التجربة**: عملية تعطي نتيجة ملموسة ومفسرة بشكل منطقي ونستطيع تكرارها وعند إعادة التجربة تعطي نفس النتيجة.
- مثال: نقوم بالتجربة التالية: نعالج فيروس الايدز بالغلوتار ألدهيد ثم نقوم بزرع المعلق الفيروسي على وسط خلوي Cell culture أو حيوان:

في حال تكاثر الفيروس ← عملية التطهير غير ناجحة.

وفي حال لم يتكاثر الفيروس ← عملية التطهير ناجحة.

- نستنتج:
- المشاهدات لا يمكن اعتمادها كدليل مؤكد ولكنها يمكن أن تحل محل التجربة عندما لا يمكن تطبيق التجربة أي عند التعامل مع فيروسات عالية الخطورة ، ومن هذه المشاهدات اقترحت الجمعية البريطانية للأمراض الداخلية أنه يجب تعقيم الأدوات الملوثة بفيروس الإيدز من خلال نقعها بالغلوتار ألدهيد 2 % لمدة 2ساعة.

- **4- الطفيليات :**

- بشكل عام فإن الأوالي والديدان ذات خطورة قليلة على المشافي أو الصناعة الصيدلانية.

- لكل قاعدة استثناء ومن هذه الاستثناءات: متحول يدعى المتحولة المشوكة acanthamoeba الذي يعيش حرً في المستنقعات والماء، ويسبب مشاكل للإنسان عند استخدام العدسات سواء المقدمة لأغراض طبية أو تجميلية، وهذا الطفيلي يسبب التهاب قرنية، وبالتالي قد يفقد الإنسان البصر بسبب استعمال العدسات اللاصقة، لأن المتحول قادر على العيش في المياه المستخدمة لحفظ العدسات وتمثل أكياس هذا الطفيلي مشكلة بسبب عدم قدرة نظام تحرير الكلور في الماء (المستعمل في حفظ العدسات اللاصقة)على التخلص من هذه الأكياس وبالنتيجة ستصل للعين وتسبب العمى

- لذلك فإن العدسات اللاصقة سواء كانت طبية أو غير طبية هي شكل صيدلاني ويجب الاهتمام بعقامته باستخدام مادة مطهرة.

- على الرغم من ان بولي هيكسا متيلين بيغوانيد poly hexa methylene biguanide اخطرها فاعلية قاتلة لهذا الطفيلي الا ان التطهير المعتمد على الماء الاوكسجيني يعتبر الفعال ضد هذا الطفيلي

- **5- البريون**

- كما نعلم البريون هو أصغر الأجسام الممرضة للإنسان، بنيته بسيطة عبارة عن بروتين معدي Infectious protein، مجهول الأصل، وهو العامل المسبب لاعتلالات الدماغ الإسفنجية مثل جنون البقر (Mad cow (BSE، وعند البشر يؤدي إلى داء كروتزفيلد - جاكوب CjD

- ينتقل عبر الأدوات المستخدمة في الجراحة العصبية

- ادعى دستور الأدوية البريطاني على أن التعقيم بالدرجة 143 مئوية لمدة نصف ساعة في الأوتوكليف كافي للتخلّص من البريون ولكن لا يوجد دليل على ذلك

- حقيقةً التجريب عند التعامل مع البريون ليس له أي معنى أو فائدة، فحتى لو تجرأ أحد على تجربة ذلك وقمنا بتعقيم أدوات مريض لديه إصابة بالبريون ومن ثم تم استخدامها لدى مريض آخر قد لا يظهر المرض مباشرة وقد تبقى الإصابة كامنة لسنوات

- لذلك لا يوجد طريقة تعقيم تقضي على البريون غير الترميد (الاحتراق) حيث نعيد المواد العضوية إلى مكوناتها الأوليّة "الكربون والأوكسجين والنتروجين".

- لا توجد طريقة فعالة لإثبات فعالية المطهر على البريون، لأن تأكيد التجريب سيعرّض الناس للخطر.

رابعا سمية العامل المطهر

- تقول منظمة مراقبة المواد الخطرة على الصحة COSHH بأنه يجب التعامل مع المواد المطهرة الطيارة بحذر ويفضل إبقاؤها مغلقة بإحكام وحددت تركيز البخار المسموح به في الجو ب 0.7 ملغ/ م ^{3} أي 0.2 PPM من الغلوتارألدهيد
- ان الالدهيدات تخرش العيون والجلد وتسبب التهاب الجلد بالتماس ويمكن ان تسبب صعوبة تنفس لذلك يتم حماية الوجه والجلد بإستعمال القفازات وقناع مطاطي كتيم
- الفورمالدهيد (غاز) يسبب مشاكل مخاطية تتجلى بدمع وسيلان انف ويمكن للغاز ان يكشف بحاسة الشم عندما يصل للتركيز السمي ومادون وهذه تعتبر ميزة اما محلول الفورمالدهيد فيسمى بالفورمالين وهو مخرش مؤذي
- أوكسيد الايتلين مادة عالية السمية منفجرة تراكيزه بالجو غير مكتشفة وهذا يعد احد مخاطر استعماله

خامسا المادة الحافظة ونظام الحفظ داخل الشكل الصيدلاني

- ***مبادئ الحفظ Principles of preservation: ماهي الغاية من نظام الحفظ؟***
- يختلف الهدف من نظام الحفظ، حسب طبيعة الشكل، وهنا نميز:

أ- شكل صيدلاني **نظيف** (غير عقيم): يهدف نظام الحفظ إلى منع تخرب الشكل الصيدلاني بالجراثيم المتواجدة ضمنه.

ب- شكل صيدلاني **عقيم متعدد الجرعة**: يهدف نظام الحفظ هنا إلى الحفاظ على عقامة الشكل أثناء الاستخدام.

- يتألف نظام الحفظ (او جملة الحفظ) من المادة الحافظة، عوامل مساعدة فيزيائية وكيميائية تحدثنا عنها سابقا (يجب ان يوجد واحدة منها على الأقل في نظام الحفظ)
- ملاحظة : إن أي شكل صيدلاني نظيف أو مادة أولية ستدخل في صياغة شكل نظيف لابد لها من أن تحقق شرطين هما:

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

2- ألا يحوي أي نوع من أنواع الجراثيم المرفوضة

بالنسبة للجراثيم غير المرغوبة (المرفوضة) فهي تختلف بحسب طبيعة الشكل الصيدلاني: مثلا، العنقوديات المذهبة من الجراثيم المرفوضة في الأشكال الصيدلانية الجلدية لأنها تسبب مشاكل جلدية، في حين أنها من الجراثيم المسموحة في الأشكال الفموية لأنها تتخرب بحموضة المعدة.

يوضح الجدول التالي من دستور الأدوية الأوروبي المتطلبات الدستورية الميكروبيولوجية لمختلف الأشكال الصيدلانية:

الشكل الصيدلاني	مجموع الجراثيم الهوائية المسموح وجودها (في كل غرام أو مل)	مجموع الفطور المسموح وجودها (في كل غرام أو مل)	الجراثيم المرفوضة
الأشكال الفموية غير المائية (المضغوطات والكبسولات)	10^3	10^2	E. coli
الأشكال المائية الفموية (الشرابات)	10^2	10	E. coli
القطرات الأذنية والأنفية	10^2	10	S. aureus P. aeruginosa
الأشكال المهبلية	10^2	10	S. aureus P. aeruginosa Candida albicans
الأشكال الجلدية	10^2	10	S. aureus P. aeruginosa
الضيوبات ش(الحلالات الهوائية)	[1] 10^2	10	S. aureus P. aeruginosa Gram –ve bile tolerant bacteria
التحاميل	10^3	10^2	–[2]
النباتات الطبية التي يُضاف لها ماء يغلي	[3] 10^7	10^5	≤ 10^2 CFU of E. coli
النباتات الطبية بدون ماء يغلي	[4] 10^5	10^4	Absence of E. coli & Salmonella ≤ 103 CFU of gram –ve bacteria

[1] دساتير الأدوية الحديثة تطالب بأن تكون الأشكال الإستنشاقية عقيمة
[2] نلاحظ عدم وجود جراثيم مرفوضة في التحاميل لأن طبيعية المستقيم تتحمل كم هائل من الجراثيم وبالتالي دخول الإيكولاي أو غيرها إليه لن يسبب مشكلة خطيرة
[3] نلاحظ أن الحد المسموح من الجراثيم في هذه النباتات كبير نوعاً ما لأن إضافة الماء المغلي سيقضي على قسم كبير من الجراثيم
[4] نلاحظ أن الحد المسموح به من الجراثيم في هذه النباتات أقل من سابقه ولكنه يبقى كبيراً ويُفسر ذلك بأن النباتات تُحفظ بشكلها المجفف الذي لا يسمح بنمو الجراثيم

وقاية المنتج أثناء الاستخدام:

- أثناء الاستخدام يتعرّض الشكل الصيدلانيّ إلى إساءات متكرّرة لا نستطيع تجنّبها (المقصود بالإساءة هو احتمال التلوّث عند كل استخدام)، فمثلاً علبة الكريم أو الجل ذات قطر واسع لإرضاء المُستهلك، وعلب الشرابات كذلك الأمر لها قطر واسع لا يمكننا تصغيره لأنّ ذلك سيؤثّر على استرداد الشكل الصيدلانيّ من العبوة (أي عملية السكب).
- إذا إن العبوات تمتلك عيوب لا نستطيع تجاوزها لظروف عديدة ، كذلك أحيانا قد يُسيء المريض استعمال الدواء، مثل: ترك غطاء العبوة مفتوح لفترة أو استعماله لفترة طويلة وقد تكون مدة صلاحيته منتهية، لذلك نحن بحاجة إلى جملة حفظ بالإضافة إلى المحافظة على هذه الجملة بحيث تبقى فعّالة طيلة مدة استخدام الشكل الصيدلاني،ومع أنّ الشركة غير قادرة على ضمان حفظ المنتج (أثناء الاستعمال) إلا أنّها مسؤولة فيما اذا تلوّث المنتج وسبّب مشكلة لدى المريض.

أولا صفات المادة الحافظة المثالية

- فعالة على جميع الجراثيم والفطور ويجب ان تكون سريعة القتل بحيث تمنع حدوث تكيف للمكروب مع نظام الحفظ
- فعالة وثابتة على مدى قيم ال PH المستخدمة في المنتجات الصيدلانية
- ان تكون متوافقة مع الأجزاء المكونة للصيغة ومع مواد التغليف وعدم التفاعل مع عناصر الصيغة ولاتؤثر على الخواص الفيزيائية للمنتج
- ان يكون لها معامل توزع زيت في ماء مناسب يضمن تركيز جيد للمادة الحافظة في الجزء المائي من المنتج لان النمو المكروبي يتم فقط في الجزء المائي
- امنة الاستخدام بالتراكيز المستعملة وغير سامة عن طريق الفم وغير مهيجة للجلد والاغشية المخاطية
- ان تتوافق مع المواصفات والقوانين الحكومية الناظمة
- رخيصة الثمن بحيث لا تزيد تكلفة المنتج الصيدلاني كثيراً، لأن ذلك يؤثر على القدرة التنافسية للشكل الصيدلاني في السوق.

طبعاً لا تتوفّر عمليّا أي مادّة حافظة فيها جميع الشروط السابقة.

جدول 2 : استخدام المواد الحافظة في الصناعة الصيدلانية

المادّة الحافظة	مستحضرات عينيّة	مستحضرات موضعيّة	مستحضرات فمويّة	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	+	-	-	+

مكان تأثير المادّة الحافظة في الخليّة الميكروبيّة Site of preservative activity in microbial cell		
الجدار الخلويّ Cell wall	الغشاء السيتوبلاسميّ Cytoplasmic membrane	السيتوبلاسما 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)	

ثانيا العوامل المؤثرة على فاعلية المادة الحافظة

- **1- التركيز concentration :**

- 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، فهنالك مواد تخسر قسماً كبيراً من فعاليتها بتمديدها، وهنالك مواد لا تتأثر كثيراً بالتمديد \نقص التركيز\.
- العلاقة التي تحدد علاقة فعالية المادة بتركيزها هي:

نقص في فعالية المادة الحافظة = (نسبة تمديدها)^{ṅ}

حيث ṅ هو معامل التركيز الاسي

فمثلا الفينول ذو معامل تركيز أسّيّ = 6 فإذا تمّ تمديد الفينول إلى النصف فهذا يعني أن النقص في الفعاليّة:

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

- تُفسَّر هذه النتيجة على أن تمديد الفينول إلى نصف تركيزه يؤدي إلى نقصان فعاليته 64 مرة، ويكفي تمديده مرتين فقط لإبطال فعاليته تماماً.

ويبيّن الجدول التالي مقدار النقص في الفعالية لبعض المركّبات باختلاف معامل التركيز الأسّي ونسبة النقص في التركيز (محسوبة من العلاقة السابقة):

معامل التركيز η	مقدار النقص في الفعالية عند التمديد إلى:	
	1/2 النصف	1/3 الثلث
1	1/2	1/3
2	1/4	1/9
3	1/8	1/27
4	1/16	1/81
5	1/32	1/243
6	1/64	1/729
7	1/128	1/2187
8	1/256	1/6561

✓ نجد أنه كلما كبُر معامل التمديد الأُسي كلما كان نقصان الفعالية بالتمديد أكبر.

- يهمنا هذا المعيار بشكل كبير جداً عند تقييم فعالية المادة الحافظة في الأشكال الصيدلانية، **فالجزء الفعال من المادة الحافظة كما نعلم هو الجزء الحر في الوسط المائي** لكن ليست كل المادة الحافظة الموجودة في الشكل الصيدلاني 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 معلقا مثلاً، وجزء آخر مدمص على الخلايا الجرثومية التي تفاعل معها، وجميع هذه الأجزاء المرتبطة تنقص التركيز الحر للمادة الحافظة والذي يُنقص بدوره من فعاليتها المضادة للجراثيم. لذلك يجب الإنتباه لاختيار المادة الحافظة الأفضل خاصة في المعلقات، فإذا كانت هذه المادة الحافظة من مشتقات الفينول مثلاً فإن نقصان التركيز الحر بمقدار زهيد سيؤثر بشكل كبير على فعاليتها، وقد يؤدي إلى فشل جملة الحفظ للشكل الصيدلاني كاملة لذلك يعد الفينول من أسوأ المواد الحافظة (ينقص تركيزه بسرعة لأنه يتطاير ويُدمص على المطاط وينفذ من العبوات وهذا النقصان بالتركيز يؤثر بشكل كبير جداً على فعاليته المضادة للميكروبات) . معامل التركيز الأسي لمادة الكلور هيكزيدين يساوي 2 والذي يعد صغير نوعا ما لذلك فإن تأثر فعالية الكلورهيكزيدين بنقصان التركيز أقل بكثير من تأثر الفينول.

• 2- تأثير ال PH:

- لكل مادة حافظة مجال PH تكون فعالة فيه وهذا يعتمد على الشكل الفعال وبنيتها الكيميائية فمثلا الحموض الضعيفة مثل البنزوئيك اسيد يكون شكلها الفعال هو الشكل الغير متشرد وتكون ال PH المثلى له حمضية
- ولا تنحصر تأثيرات درجة الحموضة على فعاليّة المادّة الحافظة فحسب وإنّما قد تؤثّر أيضاً على سرعة النموّ الجرثوميّ وتؤثر حتّى على ارتباط الخليّة الجرثوميّة بالمادّة الحافظة.
- وكما ذكرنا أنّ ما يحدد درجة ال PH الملائمة للشكل الصيدلانيّ هو ثباتية المادّة الدوائيّة لذلك يجب اختيار المادّة الحافظة الملائمة لباهاء الشكل الصيدلانيّ وليس تغيير درجة الحموضة وفقا لّفعاليّة المادّة الحافظة.
- يمكننا معرفة نسبة الشكل غير المتشرد من إجمالي الشكل الكلي للمادة الحافظة (المتشرد + غير المتشرد) اعتماداً على معرفة PHالوسط و PKa المادة الحافظة وفق العلاقة التالية المشتقة من معادلة هندرسون–هاسلباخ

$$\text{Ratio of nonionized form} = \frac{1}{1 + \text{antilog}\ (\text{pH} + \text{pKa})}$$

تفيدنا المعادلة السابقة في تحديد نسبة المادة غير المتشردة في PH معينة وبالتالي التنبؤ بالـ pH التي تعطي أعلى فعالية من المادة الحافظة.

ويبين الجدول التالي أمثلة عن معامل التركيز الأسّي ومجال الـ pH المثالي لبعض المواد الحافظة المستعملة في الأشكال الصيدلانية: (لس للحفظ)

المادة الحافظة	معامل التركيز η	مجال الـ pH الأمثل
Benzalkonium chloride	(1.8 Y, 9 M), 3.5	متحرر 10 – 4
Benzoic acid (+salts)	3.5 Y	حمضي 5 – 2
Benzyl alcohol	(4 Y, 2 M), 6.6	حمضي 5 ≤
Bronopol	0.9	7 – 5
Cetrimide	1	متحرر 10 – 4
Chlorobutanol	2	حمضي 4 ≤
Chlorhexidine	1.9	معتدل 8 – 5
Chlorocresol	8.3	حمضي 8.5 ≤
Cresol	8	حمضي 9 ≤
Ethanol	(5.7 Y, 3 M), 4.5	حمضي
Parabens	2.5	متحرر 9.5 – 3
Phenol	(4 Y, 4.3 M), 5.8	حمضي 9 ≤
Phenoxyethanol	9	متحرر
Phenyl mercuric salts	1	معتدل 8 – 6
Sorbic acid	3.1	حمضي 6.5 ≤
Sulphites, inorganic	(1.6 Y, 1.8 M) , 1.3	حمضي 4 ≤
Thiomersal	1	معتدل 7.8

- معامل التركيز الأسي الوارد في الجدول هو لتأثير التمديد على فعالية المادة الحافظة ضد الجراثيم إلا إذا أشير بخلاف ذلك.
- الحرف M يدل على التأثير على الفطور الخيطية (العفن) molds والحرف Y يدل على التأثير على الخمائر yeasts
- عند الإشارة بكلمة متحرّر في مجال ال pH المثالي هذا يعني أن المادة الحافظة فعّالة في مختلف درجات الحموضة.

• 3- تأثير درجة الحرارة:

- المادة الحافظة مثلها مثل أي مادة مضادة للميكروبات تزداد فعاليتها المضادة للجراثيم بزيادة درجة الحرارة.
- وقد تم التوصل إلى علاقة رياضية تفيد في تقييم تأثير ارتفاع درجة الحرارة على فعالية المطهر من خلال ربطها بعامل الزمن وفق ما يلي:

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

حيث: t زمن القتل عند درجة حرارة معينة.

- t_{T+10} زمن القتل عند درجة حرارة أكبر بعشر درجات من الدرجة السابقة.
- Q10المعامل العشري: تغيّر الفعاليّة أو قدرة التطهير عند تغيّر درجة الحرارة بمقدار عشر درجات مئويّة.

زيادة الفعالية عند ارتفاع درجة الحرارة 10 درجات او انخفاض الفعالية عند انخفاض درجة الحرارة 10 درجات

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 الأسّي فإن قيمة المعامل العشري Q_{10} لا تختلف بين مادة حافظة وأخرى فحسب بل تختلف أيضاً باختلاف الجرثوم الذي تؤثر عليه المادة الحافظة، ويوضح الجدول التالي قيم Q_{10} "فرق الفاعلية" لبعض المواد الحافظة الموجودة: الجدول ليس للحفظ

المادة الحافظة	الـ 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 Q10 مجال فهذا يدل على تفاوتها بشكل كبير بين جرثوم وآخر.
- نلاحظ أن قيمة Q10 للإيتانول مرتفعة وهذا يدل على أن فعاليته تزداد بشكل كبير بزيادة درجة حرارة التطبيق، فمثلاً عند تطبيق الإيتانول بالدرجة 10 ثم بالدرجة 20 يجب أن تزيد فعاليته 45 مرة، وقد يؤدي ذلك إلى أن يصبح الإيتانول فعالاً على فيروس ال HIV وبعض البذيرات الجرثومية، لكن مشكلته أنه يتطاير بسرعة حتى بدرجة الحرارة العادية فلا تستمر فعاليته. (أي زيادة الفعالية لاتعتمد فقط على زيادة درجة الحرارة وانما أيضا على صفات المادة).
- ملاحظة: درجات الحرارة المفضلة في فترة الحفظ هي الدرجات المنخفضة لأنها تثبط نمو الجراثيم وتخفف من حدوث المعركة بين الجراثيم والمادة الحافظة وبالتالي تمنع استنزاف المادة الحافظة.
- ملاحظة: **إذا كان الهدف من الحفظ بدرجة الحرارة المنخفضة هو حفظ الشكل الصيدلاني من التلوث** فمن الضروري حفظ الشكل بدرجات حرارة منخفضة مع بدء الإستعمال مثل شراب الباراسيتامول الذي يبقى على الرف بدرجة حرارة عادية، ولكن مع بدء الإستعمال يجب حفظه بدرجة حرارة منخفضة لكي نحافظ على فعالية المادة الحافظة ونطيل فترة الحفظ أما إذا كان **الهدف من حفظ الشكل بدرجة حرارة منخفضة هو الحفاظ على فعالية المادة الفعالة** فمن الضروري في هذه الحالة حفظ الشكل بدرجة حرارة منخفضة طيلة فترة بقاءه على الرف مثل حقن الأنسولين التي تتخرب بمجرد ارتفاع درجة الحرارة، لذلك يجب حفظها دائما بدرجات حرارة منخفضة "بالبراد"

• 4- تأثير التوزّع في الجمل متعددة الأطوار:

- إن التركيز الفعّال من المادة الحافظة هو التركيز الحر الموجود في الوسط المائي.
- يؤثر عدد أطوار الشكل الصيدلاني كثيراً على المادة الحافظة، ونميز:

المجموعة الأولى : طور وحيد الشكل

المجموعة الثانية : طورين / معلق / (طور سائل وطور صلب)

المجموعة الثالثة : طورين أو أكثر / مستحلب أو كريم / (ماء-زيت-عامل فعال على السطح) وهذا الشكل هو الأكثر تعقيداً.

أ- طور وحيد الشكل:

هنا لا توجد أي مشاكل فالمادة الحافظة سيكون توزعها متجانسا ضمّن الشكل بأكمله.

ب- طورين / معلق / (طور سائل وطور صلب): تعتبر الملعقات من أصعب الأشكال الصيدلانية من ناحية الحفظ وخاصة مضادات الحموضة، يوجد ثلاثة أسباب تجعل مضادات الحموضة من اصعب المعلقات من ناحية الحفظ هي :

1- ال pH تكون قلوية وهذا ما يساعد الجراثيم على النمو والتي تكون الأسرع بتخريب الشكل

2- جزء كبير من المادة الحافظة يكون مدمصا عَلى السطوح الداخلية للعبوة فيؤدي ذلك لنقص التركيز الحر للمادة الحافظة، ونقص فعالية المادة الحافظة.

3- زيادة نعومة الجزيئات "العوالق" ⟸ ازدياد سطح التماس ⟸ ازدياد احتمال ادمصاص المادة الحافظة على الجزيئات المعلقة ⟸الجزء الفعّال من المادة الحافظة الموجود بالطور المائي يصبح أقل.

- ولذلك نلاحظ أن الدستور الأمريكي قد أفرد لمضادات الحموضة تصنيفاً خاصاً المجموعة الرابعة categeory IV من حيث قدرة الحفظ: تم إخضاع 13 معلق مضاد للحموضة لشركات عالمية قدرة الحفظ، اثنان منها فقط حقق المتطلبات الدستورية حسب ال USPوالذي يعد الأكثر تهاوناً من حيث الشروط التي يفرضها بالمقارنة مع باقي الدساتير.
- **ث- طورين أو أكثر / مستحلب أو كريم / (ماء-زيت-عامل فعال على السطح):** الأكثر تعقيداً من ناحية الحفظ. هنا لدينا مشكلتين:
- الأولى : توزع المادة الحافظة بين الماء والزيت (نفضل الأكثر توزعا)
- الثانية : ادمصاص المادة الحافظة على العامل الفعال على السطح.
- المشكلة الأولى يتم حلها باختيار 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).

- ملاحظة : 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 موديا لتلوث الشكل؟
- الجواب: في الواقع نعم، لكن نستطيع أن نستغل ظاهرة الادمصاص لصالح زيادة الحفظ وفقا للطريقة التالية:
- بما أن الشكل موضعي بالتالي لا يوجد امتصاص (أو امتصاص قليل) بالتالي حد سمية المادة الحافظة اعلى بالتالي يمكن استخدام كمية أكبر من المادة الحافظة وهذه الكمية الكبيرة ستشبع العامل الفعال على السطح فيصبح كأنه مستودع أو خزان لتحرير المادة الحافظة، الأمر الذي يزيد من قدرة الحفظ.
- وهنا يأتي السؤال التالي: ألا نستطيع الاستفادة من خاصية الادمصاص في المعلقات؟؟؟ بالطبع لا، فالمعلقات أشكال فموية هنالك سمية مترتبة على رفع تركيز العامل الحافظ.
- إذا نستنتج أن ادمصاص جزء من المادة الحافظة على سطح العامل الاستحلابي وتوزعها في الأطوار المختلفة شكل ما يشبه المستودع أو المخزن للمادة الحافظة في النظام متعدد الأطوار وبالتالي انعكس بشكل إيجابي على حفظه وثباتيته.

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

$$C_w = \frac{C(\theta + 1)}{K°_w\theta + 1}$$

K^0_w: معامل التوزع زيت/ماء.

Θ: نسبة الزيت إلى الماء.

C: التركيز الكلي للمادة الحافظة

C_w: تركيز المادة الحافظة في الطور المائي.

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

$$C_w = \frac{C(\theta + 1)}{K°_w\theta + R}$$

حيث R نسبة التركيز الكلي للمادة الحافظة إلى التركيز الحر في نفس الطور وقيمته دوماً أكبر من ١ وتختلف باختلاف الشكل الصيدلاني

- مثال البنزالكونيوم كلوريد توزعه بين الماء والعامل الاستحلابي عالي
- مثال الكحول البنزيلي: توزعه قليل.
- مثال البارابينات: توزعها بين الماء والعامل الاستحلابي جيد جداً، لذلك فهي سيدة المواد الحافظة بالكريمات وهي المادة الحافظة المثلى.
- ان الجزء الحر من المادة الحافظة والموجود في الوسط المائي هو الجزء الفعال منها اما الجزء الموجود في الوسط الزيتي فيشكل مستودع لهذه المادة في اثناء الحفظ والاستخدام ففي الاشكال الصيدلانية الموضعية متعددة الاطوار مثل الكريمات التي تكون مكونة من طور زيتي وطور مائي والمذيلات التي جزء منها موجود في الطور المائي والأخر في الطور الزيتي وبالتالي من اجل حفظها يضاف نوعين من المواد الحافظة احدهما ذو انحلالية اكثر في الدسم مثل بوتيل بارابين والأخر اكثر انحلالية في الماء مثل متيل بارابين او ايتيل بارابين حيث يوجد توازن قلق بين المادة الحافظة في الطور الزيتي والمائي ان توزع بوتيل بارابين جيد بين الطورين (المائي والزيتي) على الرغم من انحلاليته العالية في الدسم حيث هنا متيل بارابين يقتل الجراثيم في الطور المائي ثم يعوض نقص المادة الحافظة هو البوتيل بارابين الذي سينتقل من الطور الزيتي الى الطور المائي

• 5- تأثير حجم التلوث أو ما يسمى بقدرة الحفظ Preservative capacity

- إن نوع وكمية الجراثيم البدئية الموجودة في الشكل الصيدلاني تؤثر على ثباتيته ويعود السبب إلى أنّها تؤثر على المادة الحافظة وتستهلكها مما يؤدي إلى نقص تركيزها في الشكل الصيدلاني وبالتالي يزداد احتمال التلوث الخارجي
- لذلك تم تعريف مصطلح يسمى قدرة الحفظ Preservative capacity وهو يدل على استمرار قدرة المادّة الحافظة على حماية الشكل الصيدلانيّ وحفظه خلال فترة الاستعمال التي تتعرّض فيها لإساءات" تتمثّل بالتلوّث الذي يؤدّي إلى نقص تركيزها واستهلاكها من قبل الجراثيم. وهذه القدرة تختلف حسب جملة الحفظ وحسب الشكل الصيدلاني وطريقة الاستعمال.

مثلاً: شراب يعطى للطفل 4 مرات باليوم، وطبعا تستغرق الأم وقت لإقناع الطفل بأخذ الدواء "وغالبا تترك الأم علبة الدواء مفتوحة خلال هذا الوقت"، وهذه العملية تتكرر 4 مرات باليوم بالنتيجة سيتحول الشراب إلى معلق جرثومي.

- تعتبر دراسة هذه الناحية هامة عند تقييم ثباتية الأشكال الصيدلانية من الناحية الميكروبية، ففي الأشكال الصيدلانية غير العقيمة لا يهمنا ما هي جملة الحفظ المستخدمة وليس لزاما على المُصنع أن يصرّح بها على العبوة ويكفي في مخابر المراقبة الجرثومية التأكد من كفاءتها في حماية المنتج حتى وإن لم يكن المحلّل يعرف مكوناتها أصلاً، أما عند التعامل مع الأشكال الصيدلانية العقيمة الأمر مختلف فيجب على المصنع أن يصرّح بالمادة الحافظة المستخدمة وتركيزها على العبوة الخارجية للمستحضر، لأنه في بعض الحالات قد يلجأ الطبيب إلى تفضيل مستحضر عقيم على مستحضر عقيم آخر ليس لاختلاف المادة الفعالة وإنما فقط لاختلاف المادة الحافظة بينهما.

- ومن الطرق التي اقترحتها دساتير الأدوية لتقييم قدرة الحفظ اختبار يسمى اختبار التحدي Challenge test

وهو يتم بإضافة كمية معلومة من الجراثيم إلى الشكل الصيدلاني ومراقبة تأثير جملة الحفظ على هذا المحتوى الجرثومي في الشكل خلال فترة معينة.

حيث قسمت دساتير الأدوية الأشكال الصيدلانية إلى مجموعات واشترط في كل مجموعة معايير معيّنة من حيث نسبة النقص في العدد المضاف:

المجموعة : I مجموعة الأشكال العقيمة.

المجموعة : II مجموعة الأشكال الموضعيّة.

المجموعة : III مجموعة الأشكال الفمويّة.

الجممعة : IV (في الدستور الأمريكي فقط) التي تنتمي لها مضادات الحموضة.

- نأخذ عينات كما ذكرنا من الشكل الصيدلانيّ المفحوص في فترات زمنيّة معيّنة 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 اشترط أن تخفضّ المادة الحافظة عدد الجراثيم دورة لوغاريتمية واحدة خلال الساعات الستة الأولى فقط وثلاث دورات لوغاريتمية في الأسبوع الأول وثبات العدد فيما بعد.

بينما في دستور الأدوية الأمريكي يُشترط أن تخفضّ المادة الحافظة عدد الجراثيم دورة لوغاريتمية واحدة خلال الأيام الثلاثة الأولى وثلاث دورات لوغاريتمية 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 الجراثيم المضافة إلى العينة ذلك أن وسط الشكل قلوي يساعد على نمو الجراثيم، 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.

دساتير الأدوية تحدد نوع الجراثيم وكميتها والوقت الذي يجب أخذ العينات فيه.

- يعد اختبار التحدي من اختبارات الثبات البيولوجية للتحقق من فعالية نظام الحفظ حيث يتم إقحام عدد محدد ومعلوم من الجرا ثيم ضمن الشكل الصيدلاني ولكن قبل إقحام هذه الجراثيم تؤخذ عينة من الشكل الصيدلاني و يتم إبطال فعالية المادة الحافظة فيها وذلك لمعرفة العدد الأولي الموجود في العينة أو ما يدعى الحمل البيولوجي للشكل الصيدلاني ، وبعد إقحام الجراثيم تؤخذ عينات من الشكل الصيدلاني بفواصل زمنية ، ثم يتم عد المحتوى الجرثومي ومراقبة التغيرات الطارئة على العدد الجرثومي الكلي (العدد الأولي + عدد الجراثيم التي تم إقحامها في الشكل الصيدلاني) فيما إذا ازداد أو نقص أو بقي ثابتاً. يتم أخذ العينات من الشكل الصيدلاني طيلة مدة إجراء الاختبار والتي يحددها عمر الدواء على الرف وعمر استخدام الشكل الصيدلاني.
- إبطال فعالية المادة الحافظة: الهدف منه: تحديد المحتوى الجرثومي للشكل الصيدلاني أو ما يدعى بالحمل البيولوجي للشكل الصيدلاني، وتتم عملية إبطال فاعلية المادة الحافظة بإحدى الطرق التالية:

1- التمديد :

من خلال إضافة مصل فيزيولوجي يخفض تركيز المادة الحافظة دون الحد الأدنى المثبط للنمو لهذه المادة MIC وبالتالي تحرر الجراثيم ضمن الشكل الصيدلاني من تأثير المادة الحافظة والسماح بنموها

• 2- استخدام مواد نوعية تعاكس وبشكل انتقائي فعالية المادة الحافظة

المادة الفعالة	المادة المعدلة
مشتقات البارابين	توين 80
مركبات الزئبق	مركبات SH و EDTA
مركبات الأمونيوم الرباعية	ليستين+لوبرول / ليستين+توين80
مركبات البيتالاكتام	بيتالاكتاماز
السلفاميدات	بارا أمينو بنزوئيك أسيد PABA

• 3- إضافة بعض المواد القادرة على ادمصاص المادة الحافظة :

• على سبيل المثال، التوين الذي يستخدم غالبا في إبطال فعالية المادة الحافظة في شرابات الأطفال، يعمل على ادمصاص المادة الحافظة والاحتفاظ بها (احتباسها دون تغيير بنيتها وبالتالي إيقاف أو تثبيط فعاليتها بهدف دراسة المحتوى البيولوجي في عينة من الشراب)، حيث يحدث انخفاض لتركيز المادة الحافظة دون الحد الأدنى المثبط للجراثيم MIC

• 4- الغسيل على سطح المرشحة :

نرشح الشكل الصيدلاني مباشرة (ليس له فعالية مضادة للجرا ثيم وعقيم) عبر مراشح جرثومية ذات قطر مسام 0.22 µ، ومن ثم الغسيل المتكرر للجراثيم المحتجزة على سطح المرشحة باستخدام مصل فيزيولوجي عقيم، ثم زرع الجراثيم المحتجزة على سطح المرشحة بشكل كمي بالوسط المناسب وتحضن بالشروط الملائمة ولمدة كافية .

- تتم عملية التأكد من أن فعالية المادة المضادة للجراثيم قد تم التخلص منها بشكل جيد باستخدام الشاهد الإيجابي وهو عبارة عن جرثوم حساس للمادة المبطل فعاليتها المضادة للجراثيم، يزرع بكمية قليلة في وسط يحتوي جزء من المادة أو الشكل الصيدلاني المبطل فعالية المادة الحافظة منه، ويجب ملاحظة أن نمو الجرثوم الشاهد ذاك لا يتأثر أبد ا بوجود ذلك الجزء من الشكل الصيدلاني .
- تقترح دساتير الأدوية بعض أنواع الجراثيم كشواهد إيجابية، حيث يوصي دستور الأدوية البريطاني باستعمال :
  - المكورات العنقودية الذهبية للنمو في شروط هوائية .
  - أبواغ المطثيات للنمو في شروط لاهوائية .
  - فطور المبيضات البيض لنمو الفطور
- في التطبيق العملي لهذا الاختبار نستخدم :
- وسط شاهد إيجابي: هو وسط مغذي أضيف له جزء من العينة وزرع بالجرثوم الشاهد .
- وسط شاهد سلبي: هو وسط مغذي لم يضف له أي شيء من العينة و زرع بالجرثوم الشاهد .
- من ثم يلاحظ النمو، لكي تكون شروط العمل ملائمة يجب أن يظهر نمو الجرثوم الشاهد على الوسطين بالسرعة نفسها وبالكمية نفسها .

- **6- طيف الفعالية:**

المادة الحافظة المثالية واسعة الطيف، أي، فعالة على الجراثيم +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
- بارابين + فينوكسي ايتانول + برونوبول
- بنزألكونيوم كلورايد + كلورهيكسيدين
- بنزألكونيوم كلورايد + EDTA (مشاركة شائعة بالقطورات)، حيث أن كلور البنزالكونيوم فعال ضد العنقوديات و ال EDTA يزيد فعالية البنزلكونيوم كلورايد ضد الزوائف الزنجارية وهذان النوعان الجرثوميان هما ما يخشى تلوث القطورات بهما

- ويجب التمييز بين المشاركة الكيميائية التي نتحدث عنها حاليا وبين مشاركة عدة عوامل مع بعضها البعض للحصول على ما أطلقنا عليه نظام الحفظ، وقد ذكرنا أن نظام الحفظ ليس المادة الحافظة لوحدها وإنما هي العمود الفقري لنظام الحفظ ويوجد عدة عوامل أخرى تساعد وتساهم مع المادة الحافظة في ثباتية الشكل (مثل درجة الحرارة المنخفضة، درجة ال pH، النشاط المائي...) وجميع هذه العوامل مع بعضها ومع المادة الحافظة ندعوها نظام الحفظ.

- والجدير بالذكر أنه في بعض الحالات يتم استغلال بعض المركبات الكيميائية الموجودة في الشكل الصيدلاني كي تتضافر وتتآزر مع المادة الحافظة ويبدو الأمر كأنه مشاركة بين مادتين عملياً من الأمثلة على ذلك الصادات الحيوية في الأشكال الصيدلانية السائلة الفموية (كالباكتريم) الذي يبدي فعالية مضادة للجراثيم فقط لذلك نشاركه مع مادة حافظة فعالة ضد الفطور ، معلق النيستاتين فعال ضد الفطور ولكنه غير فعال ضد الجراثيم لذلك يجب مشاركته مع مادة حافظة فعالة ضد الجراثيم، الإيتانول في الإليكسير يعطي تأثير تآزري مع المادة الحافظة

ويبين الجدول التالي فعالية المواد الحافظة ضد بعض العضيات الدقيقة:

المادة الحافظة	جراثيم الغرام إيجابية	جراثيم الغرام سلبية	الخمائر	الفطور
Benzalkonium chloride	++	(++)*	+	+
Benzoic acid (+salts)	++	(++)	+	+
Benzyl alcohol	++	+	+	+
Bronopol	(++)	(++)	+	+
Cetrimide	++	(++)*	++	+
Chlorobutanol	++	++	(++)	+
Chlorhexidine	++	++*	(++)	+
Chlorocresol	++	(++)	+	+
Cresol	(++)	+	+	+
Ethanol	++	++	(++)	(++)
Parabens (methyl, ethyl, butyl, propyl + salts)	(++)	+*	(++)	(++)
Phenol	(++)	+	+	+
Phenoxyethanol	(++)	++	+	+
Phenylethanol	(++)	++	+	+
Phenyl mercuric salts	++	++	(++)	(++)
Sorbic acid	(++)	(++)	++	(++)
Sulphites, inorganic	+	+	(++)	(++)
Thiomersal	++	(++)	(++)	+

- ++ فعال ، (++) متوسط الفعالية ، + منخفض الفعالية ، * سيء الفعالية على الزوائف

ثالثا اختبار فعالية المادة الحافظة :

- من المعلوم أنه هناك تركيز معين لكل مادة حافظة مستخدم ضمن الصيغة الصيدلانية (لا يمكن تجاوزه) بسبب التأثير المتبادل بين المادة الحافظة ومكونات الشكل الصيدلاني من جهة وبسبب السمية المحتملة على العضوية من جهة أخرى، 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 أخذ سلسلة عيارية جرثومية (سلالة مرجعية) بأشكالها المقاومة (بذيرات وأبواغ)، فإذا كانت المادة الحافظة قادرة على تثبيط السلالات المرجعية فإنها قادرة على تثبيط الجراثيم الأخرى، ثم نحدد ال MIC (التركيز المثبط الأدنى) وهو أقل تركيز من المادة الحافظة قادر على تثبيط الجراثيم ثم يقارن مع التركيز المسموح إضافته من المادة الحافظة ضمن الشكل الصيدلاني. إذا كان ال MICأقل من التركيز المسموح بإضافته تكون المادة الحافظة فعالة والعكس صحيح.

رابعا التفاعلات بين المادة الحافظة والمكونات الصيدلانية

• بعض تفاعلات التنافر:

- لوحظ أن البنزالكونيوم كلورايد أقل فعالية بوجود الأتروبين (موسع حدقة) من وجود البيلوكاربين أوالفيزوستيغمين.
- الكلورهيكزيدين وميتا بيسلفيت الصوديوم أقل فعالية في قطورات الفيزوستغمين من مستحضرات البيلوكاربين.
- الكلورهيكزيدين غير متوافق مع السلفات وكذلك السلفيت.
- تتنافر نترات فينيل الزئبق كمادة حافظة مع ال EDTA ومع تيوسلفيت الصوديوم حيث تبطل فعاليتها تماماً، وسبب فقدان الفعالية عند المشاركة مع ال EDTA يعود لتشكيل معقّد مع ذرة الزئبق، ولكن السبب غير معروف في حالة تيوسلفيت الصوديوم.
- يُنقص ال EDTA التأثير المضاد للجراثيم للبنزالكونيوم كلورايد و الكلورهيكزيدين ضد الزائفة الشرهة Pseudomonas cepacia والمكورات الذهبية S. aureus، في حين أنه يزيد تأثيرهما ضد الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa

ملاحظة : ماذا نقصد بمفهوم القدرة الكامنة للمادة الحافظة ؟

إن مفهوم القدرة الكامنة للمادة الحافظة يتمثل بالمشاركة بين المادة الحافظة مع مادة لها تأثير ضعيف كمضادة للجراثيم وأحيانا تأثير معدوم (مثل EDTA الذي ليس له أيّة فعالية مضادة للجراثيم) مما يؤدي إلى الحصول على تأثير تآزري Potentiation وزيادة الفعالية المضادة للجراثيم. وهناك العديد من الأمثلة على المشاركات التي تندرج تحت هذا المسمى منها:

- الكلورهيكزيدين + EDTA في المحاليل العينية
- البارابينات + الغليكولات في المستحضرات الجلدية.
- مشتقات الأمونيوم الرباعية (سيترميد ، بنزلكونيوم كلوريد) + EDTA في القطورات العينية ومحاليل العدسات اللاصقة
- البارابينات + EDTA في القطرات العينية