منظمة الطاقة

مختصرات دولية

٨ عدين

مستحضر الأمينوفلين للزرق الوريدي

المشاركون :-

د. لؤي قاسم عبد الرحمن .
خالدة صالح مرزة .
زينب عباس معروف .
حسن موجر رسن .
عطية حسين بلي .
بشرى علي عزيز .
فاتن حامد راضي .

1- **أسم البحث** :- تحضير الأمينوفلين كمستحضر للزرق الوريدي .

2- خلاصة عن نتائج البحث :-

أن مستحضر الأمينوفلين الذي تم تحضيره وبتركيز 25 ملغم /سم^3 وبعبوات سعة (10سم^3) يستخدم للزرق الوريدي ويتم زرقه ببطء (slow I.V.inj.) .عند تحضير هذا المستحضر لايحتاج الى أضافة اي مادة أخرى كمادة مثبتة عدا مادة الأمينوفلين .

3- **مقدمة البحث** :- تعتبر المركبات التابعة لمجموعة المثيل زانثين والتي هي مجاميع الكافئيين والثيوفلين من المواد التي تسبب أسترخاء العضلات وتستعمل كمنبهات قلبية , والثيوفلين وأملاحه مثل الأمينوفلين تستخدم لعلاج الربو الشعبي اضافة الى استخدامه كمدرر .
في عام 1902 أثبت العالم MinKowsky بأن فعالية الثيوفلين كمدرر تفوق الكافئيين بحوالي 3 مرات ولكن قلة أذابته في الماء جعل من الصعوبة ادخاله في تراكيب دوائية . أمكن التغلب على هذه المشكلة بعد خمس سنوات حينما تمت مفاعلة المركب مع الأثيلين داي امين ونتج عنه مركب سمي بالأمينوفلين والذي تم تحضيره من قبل
Dr. H. Bykes chemical factory in charlotten burg .
ولايوجد اي مركب من مركبات مجموعة الزانثين يمكن ان ينافس الأمينوفلين بعمله كمدرر ولمعالجة الربو .

4- المواد والأجهزة المستخدمة :-

أ- المواد الكيمياوية :-

1-الأمينوفلين . 2- ماء مقطر معقم .

ب- الأجهزة المستخدمة :-

1- بيكر معقم .2- قنينة حجمية معقمة .3- قناني (Vials) معقمة . 4- ميزان حساس .
5- Auto Clave 6- وحدات ترشيح معقمة .

5- خطوات البحث وطريقة العمل :-

1- مرحلة جمع المعلومات حول المادة الفعالة والشكل الصيدلاني المعتمد .
2- مرحلة العمل المختبري للوصول الى افضل تركيبة للمستحضر ودراسة الثباتية الفيزياوية لاختيار افضلها .
3- تحليل المادة وفق دساتير الادوية المعتمدة ومتابعة فترة النفاذية للمادة الفعالة .
4- وضع المواصفات النهائية وكتابة التقرير .

طريقة العمـــــــل :-

يتم وزن 25 ملغم من الأمينوفلين بواسطة ميزان حساس ويذاب في 10 سم^3 من الماء المقطر المعقم الخالي من غاز ثاني اوكسيد الكربون الذي يتم تحضيره بغلي الماء المقطر لمدة 10 دقائق على الأقل ويبرد بعد ذلك ويتم استخدامه للتحضير مباشرة ويوضع المحلول في القنينة المعقمة (Vial) ويتم غلق القنينة بأحكام وتوضع في ال Auto Clave لغرض تعقيمها .
ان الأمينوفلين الذي تم تحضيره وفحصه خاص للزرق الوريدي وهذا النوع يكون بتركيز (25 ملغم / سم^3 وحجم العبوة 10 سم^3) .
وقد تم فحص المادة وفق دستور الأدوية البريطاني لعام 1993 ووجد مطابقا" للدستور وكما يلي :-

الفحص	المواصفة	النتيجة	الملاحظات
1- PH	8.8-10	8.96	مطابق
2-النسبة المئوية للثيوفلين	٪73.25 -88.25	٪82.6	مطابق
3- النسبة المئوية للأثيلين داي امين	should not exceed 0.295	0.218	مطابق

6- النتائج والمناقشة :-

الأمينوفلين الذي تم تحضيره ثابت في درجات حرارة الغرفة لمدة سنة على الأقل وحسب الجدول المبين ادناه :-

	PH		Assay		
الفترة الزمنية	للناتج	المواصفة	للناتج	المواصفة	Toxisity &pyrogently
تم تحضير الوجبة في 3/15 وفحصها في 4/1.	9.09	8.8-10	88.00	for theophylline 73.25 - 88.25	مطابق
5/1	9.07	-	85.0	-	-
6/1	9.04	-	84.8	-	-
7/1	8.96	-	84.6	-	-
9/3 فحص الرقابة الدوائية النهائي .	8.90	-	82.6	-	-

هذا الجدول يوضح بأنه تم فحص النموذج خلال فترات زمنية تتجاوز الشهر بين فحص وأخر واثبتت مطابقته خلال فترة الفحص .

تم الاعتماد على معادلة معدل التفكك (K) لبيان فترة الصلاحية وذلك بقياس التفكك الحاصل على المستحضر من فترة لاخرى أعتماداً على نتائج الـ (Assay) حيث أن التركيز ألاولي 88 والتركيز بعد مرور شهر واحد اصبح 85 .

$$K = \frac{2.303}{t} \log \frac{a}{a - x}$$

حيث أن a هي التركيز ألاولي

و x هي الكمية المتفاعلة خلال فترة الزمن t

$$K = \frac{2.303}{30} \log \frac{0.88}{0.88\ (0.88 - 0.85)}$$

$$K = 1.15 \times 10^{-3}$$

وهنالك معادلة تربط بين ثابت التفكك وعمر نصف المادة والذي يمثل الوقت اللازم لتفكك (50٪ من المستحضر وتم حسابه كما يلي :

$$t_{1/2} = \frac{2.303}{k} \log \frac{100}{50}$$

$$t_{1/2} = \frac{2.303}{k} \log 2$$

$$t_{1/2} = \frac{2.303}{1.15 \times 10^{-3}} \log 2$$

$$t_{1/2} = 602 \text{ days}$$

أذن الزمن اللازم لتفكك نصف المادة هو سنة ونصف وعليه تكون فترة الصلاحية المتوقعة للمستحضر ثلاث سنوات علماً بأن الدراسة قد أجريت في درجة حرارة الغرفة .

وقد تمت هذه الدراسة بألاعتماد على النظريات والمعادلات المبينة في كتاب :

The Theory and Pratice of Industrial Pharmacy .
by LEON LACHMAN
3rd. edition 1986 .

7-مواصفات مادة البحث التفصيلية والنهائية :-

* الامينوفلين كمادة اولية خام يكون على شكل مسحوق ابيض اللون او مصفر قليلا" له رائحة الامونيا المميزة ويكون ذو طعم مر . عندما يتعرض الامينوفلين للجو يفقد الاثيلين داي امين ويمتص ثاني اوكسيد الكربون محررا" الثيوفلين مرة ثانية . محلوله المائي عادة يكون قاعدي .

* اما الامينوفلين عندما يكون كمستحضر نهائي للزرق فيكون عبارة عن محلول عديم اللون نسبيا" ومعقم في ماء مقطر خاص للزرق والمستحضر الذي تم تحضيره من قبلنا يستخدم للزرق الوريدي والذي يكون بتركيز 25 ملغم / سم^3 وحجم العبوة 10 سم^3 .

مواصفات المستحضر :-

أ- **الشكل الخارجي** :- قنينة معقمة تحتوي على 10سم^3 من المادة بتركيز 25 ملغم / سم^3 .

ب- **المحتويات** :- امينوفلين للزرق الوريدي .I.V.Aminophylline Inj .

ج- **حدود التحليل** :- for theophylline 82.6%
for ethylene diamine 0.218 mg

د- **التعبئة** :- 10سم^3 (25 ملغم /سم^3) .

ه -**مدة النفاذية** :- سنة من تاريخ الانتاج .

و- **ظروف الخزن** :- درجة حرارة الغرفة .

8- المراجع والمصادر :-

1- Wesley G. Clark , D.Craig Barten , Goths Medical Pharmacology .,1988.

2- Walter Sneaden , Drug Discovery , the evaluation of modern medicine ,1985.

3- Wilson &Gisvolds,Text book of organic and pharmaceutical chemistry ,1982 .

4- The pharmaceutical codex , 11th edition .
prepared in department of pharmaceutical science of the pharmaceutical society of Great Britain .

9- **المعلومات الاساسية لتحويل البحث الى مشروع انتاجي** :- يتطلب توفير غرفة معقمة وقناني معقمة و Auto clave وزجاجيات معقمة وماء للزرق معقم .

مثلاً" لتحضير 50 قنينة من الامينوفلين للزرق الوريدي يكون حسب المخطط التالي :-

625 g of aminophylline ——dissolve in 25 L of water for inj.——> sol.of aminophylline

يتم قياس PH المحلول ويجب ان يكون بحدود (10- 8.8) .

يوزع بالعبوات

——> يوضع 10اسم^3 من المحلول الناتج في كل عبوة (وبذلك سيتم توزيعه على 250 عبوة) .

تغلق العبوات باحكام

——> توضع في ال auto clave لغرض التعقيم

——> مستحضر امينوفلين للزرق .

مواصفة المواد المستخدمة :

ان مادة الأمينوفلين المستخدمة مادة دستورية مطابقة لدستور الأدوية الأمريكي USP XIX والماء المستخدم هو ماء خاص للزرق الوريدي .

مستلزمات التحضير والفحص :

ا- حاوية حجمية سعة 25 لتر .
ب- قناني زجاجية سعة 10 سم^3 .
ج- اغطية بلاستيكية ومعدنية للقناني .
د- جهاز تعقيم بالبخار .
هـ- جهاز قياس الحامضية .
و- جهاز توزيع المستحضر على العبوات(Dispenser) .
ز- خلاط ميكانيكي .
ح- ميزان حساس .

10- تقييم الجهات المرجعية :-

لقد تم تقييم النماذج في مختبر الرقابة الدوائية حيث تم فحصه وفق دستور الادوية البيريطاني لعام 1993 . واثبتت مطابقته من الناحيتين الكيمياوية والبيولوجية وكما مرفق طيا" .

بسم الله الرحمن الرحيم

جمهورية العراق
وزارة الصحة
دائرة الامور الفنيه / المختبرات
مختبر الرقابه الدوائيه والبايولوجيه

العدد /- ٢٦١
التاريخ /- ٢ / ٩ / ١٩٩٨م

الى /- منظمة الطاقة الذرية
دائرة البحوث والمختبرات الصيدلانية
م/- تحليل الكمياوية

==========

أشارة الى كتابكم المرقم ١٨٤ في ٤ / ٨ / ١٩٩٨م
تم اجراء الفحوصات الكمياويه والفيزياويه والبايولوجيه والمبينه في التقارير المرفقه على النماذج المدرجه أدناه فوجدت مطابقه للمواصفات . راجين الاطلاع مع التقدير .

I.V Aminophyllin inj (10ml/amp)
Manufacturer: منظمة الطاقة الذرية / دائرة البحوث الكيمياوية والمختبرات الصيدلانية
B.No. 4 MD-11/7/98 Exp.D Not Stated
يعتبر النموذج مطابق للمواصفات ماعدا / فقرة (Labelling)
لعدم ذكر تاريخ النفاذ في الفقرة

ايادنا عن الأدى
مدير مختبر الرقابه الدوائيه والبايولوجيه
١٩٩٨ / ٩ / ٢

صوره منه الى /-

==========

حسابات الدائره اعلاه لتسديد مبلغ (١٥/٠٠٠) دينار. همه عن الفحص
على العنوان التالي / مختبر الصحه العام المركزي / مختبر الرقابه الدوائيه
اضبارة النماذج .

مطبعة الشركة العامة للسمنت الشمالية

CERTIFICATE OF ANALYSIS

MINISTRY OF HEALTH

BAGHDAD

DRUGS & BIOLOGICALS CONTROL

DEPARTMENT

Analysis Control No. 4068

Name of the Preparation : I.V. Aminophyllin (الفيلين)

Composition of Active Ingredients : 25mg Aminophyllin / ml

Manufacturer دائرة البحوث الكيمياوية والمستحضرات الصيدلانية — الدولة

Batch. No. : 4

Specification : B.P 93

Date of Manufacture 11/7/98

Date of Expiry : Not stated

RESULTS OF QUALITY CONTROL

Description : Colourless clear solution free from particles.

Identification +ve

Extractable volume : Comply (limit 8-8.10)

PH = 8.96

% theophylline content (according to the stated amount of aminophyllin)

= 82.6% (limit 73.25% — 88.25%)

% Ethylenediamine content :

= 0.218 gm

(limit not more than 0.295 Ethylenediamine in each gm theophylline)

Labelling : Not satisfactory because the label did not state the D

Conclusion : The Product Comply with Specifications. except labelling

Analyst

Dept Head

:- Aminophyllin inj IV
25mg/1 10ml

Name of Manufacturer :- الطائف

Batch No. :- 4

Date of Manufecturer :- 11.7.98

Date of Expiretion :- N.S

Lab. Ref. No. :- 103

Date :- 1.9.98

Test :-

I. Sterility test :-

Method : (I) Direct transfer to thioglycolate and soay bean media ; Incubation at 35c respectivly.

(2) By membran filtration; technique; membran transfered to media and incubat as in (I)

Method :- (1)

Date :- 13.8.98

Result :- Satisfactory

Examiner

Head of Dept.