

# مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 8

1443 هـ . 2022 م

الأستاذ الدكتور عبد الباسط الخطيب

رئيس جامعة البعث

المدير المسؤول عن المجلة

أ. د. ناصر سعد الدين	رئيس هيئة التحرير
أ. د. درغام سلوم	رئيس التحرير

مديرة مكتب مجلة جامعة البعث

بشرى مصطفى

د. محمد هلال	عضو هيئة التحرير
د. فهد شريباتي	عضو هيئة التحرير
د. معن سلامة	عضو هيئة التحرير
د. جمال العلي	عضو هيئة التحرير
د. عباد كاسوحة	عضو هيئة التحرير
د. محمود عامر	عضو هيئة التحرير
د. أحمد الحسن	عضو هيئة التحرير
د. سونيا عطية	عضو هيئة التحرير
د. ريم ديب	عضو هيئة التحرير
د. حسن مشرقي	عضو هيئة التحرير
د. هيثم حسن	عضو هيئة التحرير
د. نزار عبشي	عضو هيئة التحرير

تهدف المجلة إلى نشر البحوث العلمية الأصيلة، ويمكن للراغبين في طلبها

الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث

سورية . حمص . جامعة البعث . الإدارة المركزية . ص . ب (77)

. هاتف / فاكس : 2138071 31 963 ++

. موقع الإنترنت : [www.albaath-univ.edu.sy](http://www.albaath-univ.edu.sy)

. البريد الإلكتروني : [magazine@ albaath-univ.edu.sy](mailto:magazine@albaath-univ.edu.sy)

**ISSN: 1022-467X**

## شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

- 2 نسخة ورقية من البحث بدون اسم الباحث / الكلية / الجامعة) + CD / word من البحث منسق حسب شروط المجلة.
- طابع بحث علمي + طابع نقابة معلمين.
- إذا كان الباحث طالب دراسات عليا:  
يجب إرفاق قرار تسجيل الدكتوراه / ماجستير + كتاب من الدكتور المشرف بموافقة على النشر في المجلة.
- إذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية:  
يجب إرفاق قرار المجلس المختص بإنجاز البحث أو قرار قسم بالموافقة على اعتماده حسب الحال.
- إذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية من خارج جامعة البعث :  
يجب إحضار كتاب من عمادة كليته تثبت أنه عضو بالهيئة التدريسية و على رأس عمله حتى تاريخه.
- إذا كان الباحث عضواً في الهيئة الفنية :  
يجب إرفاق كتاب يحدد فيه مكان و زمان إجراء البحث , وما يثبت صفته وأنه على رأس عمله.
- يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسبة لكليات (العلوم الطبية والهندسية والأساسية والتطبيقية):  
عنوان البحث .. ملخص عربي و إنكليزي ( كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).
- 1- مقدمة
- 2- هدف البحث
- 3- مواد وطرق البحث
- 4- النتائج ومناقشتها .
- 5- الاستنتاجات والتوصيات .
- 6- المراجع.

- يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسبة لكليات ( الآداب - الاقتصاد - التربية - الحقوق - السياحة - التربية الموسيقية وجميع العلوم الإنسانية):
- عنوان البحث .. ملخص عربي و إنكليزي ( كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).
- 1. مقدمة.
- 2. مشكلة البحث وأهميته والجديد فيه.
- 3. أهداف البحث و أسئلته.
- 4. فرضيات البحث و حدوده.
- 5. مصطلحات البحث و تعريفاته الإجرائية.
- 6. الإطار النظري و الدراسات السابقة.
- 7. منهج البحث و إجراءاته.
- 8. عرض البحث و المناقشة والتحليل
- 9. نتائج البحث.
- 10. مقترحات البحث إن وجدت.
- 11. قائمة المصادر والمراجع.
- 7- يجب اعتماد الإعدادات الآتية أثناء طباعة البحث على الكمبيوتر:
  - أ- قياس الورق 25×17.5 B5.
  - ب- هوامش الصفحة: أعلى 2.54- أسفل 2.54 - يمين 2.5- يسار 2.5 سم
  - ت- رأس الصفحة 1.6 / تذييل الصفحة 1.8
  - ث- نوع الخط وقياسه: العنوان . Monotype Koufi قياس 20
- . كتابة النص Simplified Arabic قياس 13 عادي . العناوين الفرعية Simplified Arabic قياس 13 عريض.
- ج . يجب مراعاة أن يكون قياس الصور والجداول المدرجة في البحث لا يتعدى 12سم.
- 8- في حال عدم إجراء البحث وفقاً لما ورد أعلاه من إشارات فإن البحث سيهمل ولا يرد البحث إلى صاحبه.
- 9- تقديم أي بحث للنشر في المجلة يدل ضمناً على عدم نشره في أي مكان آخر ، وفي حال قبول البحث للنشر في مجلة جامعة البعث يجب عدم نشره في أي مجلة أخرى.
- 10- الناشر غير مسؤول عن محتوى ما ينشر من مادة الموضوعات التي تنشر في المجلة

11- تكتب المراجع ضمن النص على الشكل التالي: [1] ثم رقم الصفحة ويفضل استخدام التهميش الإلكتروني المعمول به في نظام وورد WORD حيث يشير الرقم إلى رقم المرجع الوارد في قائمة المراجع.

تكتب جميع المراجع باللغة الانكليزية (الأحرف الرومانية) وفق التالي:  
آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

الكنية بالأحرف الكبيرة . الحرف الأول من الاسم تتبعه فاصلة . سنة النشر . وتتبعها معترضة ( - ) عنوان الكتاب ويوضع تحته خط وتتبعه نقطة . دار النشر وتتبعها فاصلة . الطبعة ( ثانية . ثالثة ) . بلد النشر وتتبعها فاصلة . عدد صفحات الكتاب وتتبعها نقطة .  
وفيما يلي مثال على ذلك:

-MAVRODEANUS, R1986- Flame Spectroscopy. Willy, New York, 373p.

ب . إذا كان المرجع بحثاً منشوراً في مجلة باللغة الأجنبية:

. بعد الكنية والاسم وسنة النشر يضاف عنوان البحث وتتبعه فاصلة, اسم المجلد ويوضع تحته خط وتتبعه فاصلة . المجلد والعدد ( كتابية مختزلة ) وبعدها فاصلة . أرقام الصفحات الخاصة بالبحث ضمن المجلة.  
مثال على ذلك:

BUSSE,E 1980 Organic Brain Diseases Clinical Psychiatry News ,  
Vol. 4. 20 – 60

ج . إذا كان المرجع أو البحث منشوراً باللغة العربية فيجب تحويله إلى اللغة الإنكليزية و  
التقيد

بالبنود ( أ و ب ) ويكتب في نهاية المراجع العربية: ( المراجع In Arabic )

## رسوم النشر في مجلة جامعة البعث

- 1- دفع رسم نشر (20000) ل.س عشرون ألف ليرة سورية عن كل بحث لكل باحث يريد نشره في مجلة جامعة البعث.
- 2- دفع رسم نشر (50000) ل.س خمسون الف ليرة سورية عن كل بحث للباحثين من الجامعة الخاصة والافتراضية .
- 3- دفع رسم نشر (200) مئتا دولار أمريكي فقط للباحثين من خارج القطر العربي السوري .
- 4- دفع مبلغ (3000) ل.س ثلاثة آلاف ليرة سورية رسم موافقة على النشر من كافة الباحثين.

## المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
46-11	د.حکمت يعقوب د.علي خليل احمد فايز احمد	تقييم الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة <b>polyetheretherketone</b> بتقنية الطباعة ثلاثية الابعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين
70- 47	د. عبد الكريم حلاق ط. ب. احمد قويدر	الكشف عن متبقيات النتراسايكلينات في عينات كبد الفروج في محافظة ريف دمشق - سورية
82-71	د. رنا عيسى دلول	نسبة النجاح السريري للنتيجان المصنوعة من <b>E.max Press</b> والمثبتة على الأرحاء بعد مرور خمس سنوات
134-83	د. يوسف الأحمد ريم رجب	دراسة مقارنة لتقييم معالم الجودة التكنولوجية والميكروبيولوجية لمستحضرات التوبراميسين العينية وفق طبقات من دساتير دوائية مختلفة







# تقييم الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة polyetheretherketone بتقنية الطباعة ثلاثية الابعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

د.حکمت يعقوب \* د.علي خليل \*\* احمد فايز احمد \*\*\*

## ملخص

**الهدف :** تهدف هذه الدراسة الى تقييم دقة طباعة الزرعات الوجهية المصنوعة من مادة polyetheretherketone بتقنية الطباعة ثلاثية الابعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين ..

**مواد و طرائق البحث :** تألفت عينة البحث من 10 مرضى يعانون من تشوهات على مستوى الوجه و ذلك بين عامي 2020 و 2021 في قسم جراحة الفم والوجه والفكين في مشفى تشرين الجامعي - اللاذقية - سوريا .خضع جميع المرضى للتصوير المقطعي المحوسب باستخدام جهاز بشرط توفر عدد كبير من المقاطع ( اكثر من 200 مقطع في كل محور) و سماكة المقطع اقل من 1 ملم بدقة 64 bit , ثم تم اجراء تصميم للزرعة الوجهية المطلوبة بالتنسيق بين المصمم و الفريق الجراحي بعد ذلك تم طباعة الزرعة الوجهية النهائية من مادة peek ثم قياس دقة أبعاد الزرعة المطبوعة من خلال المقارنة بين التصميم الافتراضي للزرعة و المسح الضوئي للزرعة المطبوعة , ثم إجراء الاعمال الجراحية للمرضى للمرضى تحت التخدير العام وفق المدخل الجراحي المناسب و تثبيت الزرعات بواسطة براغي التيتانيوم مع تغطيتهم بالزوم الدوائي المناسب .

بتقنية polyetheretherketone تقييم الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة  
الطباعة ثلاثية الأبعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

**النتائج :** كشف التقييم الكمي لدقة الأبعاد عن متوسط فرق  $\pm$  SD بمقدار  $0.02 \pm$  ،  
متوسط الفرق (Q1 إلى Q3) يبلغ  $0.15 - (0.14 \text{ إلى } 0.13)$  مم ،  
وقيمة RMS قدرها  $0.35$  مم. توضح هذه النتائج أن دقة الأبعاد الكلية الزرعة الوجهية  
النموذجية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد كانت ضمن النطاق المقبول سريريًا  
لاستخدامه في عمليات إعادة البناء القحفي الوجهي.

كلمات مفتاحية : الطباعة ثلاثية الأبعاد \_ التشوهات الوجهية \_ الزرعات المصنوعة  
خصيصا للمرضى \_ بولي ايتير ايتير كيتون \_ دقة الطباعة

\*أستاذ \_ قسم جراحة الفم و الفكين \_ كلية طب الاسنان \_ جامعة تشرين .

\*\* أستاذ مساعد \_ قسم جراحة الفم و الفكين \_ كلية طب الاسنان \_ جامعة تشرين .

\*\*\*طالب دراسات عليا (دكتوراه) \_ قسم جراحة الفم و الفكين \_ كلية طب الاسنان \_ جامعة تشرين .

# Evaluation of the dimensional accuracy of 3D printed PEEK facial implants in repairing maxillofacial deformities

Dr. Hikmat Yaqoub\* Dr. Ali Khalil\*\* Ahmed Fayez Ahmed \*\*\*

## summary

**Objective:** This study aims to evaluate the accuracy of PEEK facial implants in repairing maxillofacial deformities.

**Research materials and methods:** The research sample consisted of 10 patients suffering from facial deformities between 2020 and 2021 in the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at Tishreen University Hospital - Lattakia - Syria. All patients underwent computed tomography using a device provided that a number of A large number of sections (more than 200 sections in each axis) and the thickness of the section is less than 1 mm with an accuracy of 64 bits, then a design for the required facial implant was carried out in coordination between the designer and the surgical team. The printed implant by comparing the default design of the implant and scanning the printed implant, then performing surgeries for patients under general anesthesia according to the appropriate surgical approach and fixing the implants by titanium screws while covering them with the appropriate medication.

**Results:** Quantitative evaluation of dimensional accuracy revealed an average  $\pm$  SD difference of  $0.02 \pm 0.58$  mm, a mean difference (Q1 to Q3) of  $-0.15$  ( $-0.14$  to  $0.13$ ) mm, and an RMS value of  $0.35$  mm. These results demonstrate that the overall dimensional accuracy of a typical 3D-printed FDM facial implant was within the clinically acceptable range for use in maxillofacial reconstructions.

**Key words:** 3D printing \_ facial deformities \_ patient specific implants \_ polyether ether ether ketone \_ printing accuracy

\* Professor \_ Department of Oral and Maxillofacial Surgery \_ Faculty of Dentistry \_ Tishreen University.

\*\* Assistant Professor \_ Department of Oral and Maxillofacial Surgery \_ Faculty of Dentistry \_ Tishreen University.

\*\*\* Postgraduate Student (PhD) \_ Department of Oral and Maxillofacial Surgery \_ Faculty of Dentistry \_ Tishreen University.

## مقدمة :

تمثل العيوب المكتسبة في الجمجمة و الوجه و الفكين تحديًا ترميميًا للجراحين و تنشأ هذه العيوب اما بسبب السرطانات أو الرضوح أوالتشوهات الولادية أو الاصابات الانتانية المعنّدة. ظهرت تقنيات الترميم بالطعوم العظمية الذاتية منذ 1600 و اصبحت الطعوم العظمية الذاتية بمثابة "المعيار الذهبي" في إعادة بناء عيوب الجمجمة و ذلك بسبب ميزاتها من تكاليف منخفضة وخصائص الحد الأدنى من الرفض .ولكن كميتها المحدودة و التشوهات التي ممكن ان تصيب الموقع المانح للطعم و صعوبة تشكيل الطعم بالشكل المناسب دفع للبحث عن تقنيات و مواد تعويضية جديدة [1] .

تم تقديم الطباعة ثلاثية الأبعاد (3D Printing) ، والمعروفة أيضًا باسم النمذجة الأولية السريعة (Rapid Prototyping) ، لأول مرة في الثمانينيات. خلال العقود الثلاثة الماضية ، تم إجراء تغييرات وتطويرات هائلة من قبل العلماء الذين قاموا بتعديل هذه التكنولوجيا والمواد المستخدمة فيها . في مجال الجراحة القحفية الوجهية ، تم استخدام نماذج جراحية ثلاثية الأبعاد كقوالب لقطع الطعوم العظمية ، وتصميم التعويضات الوجهية ، والتشكيل المسبق للصفائح المعدنية قبيل العمليات الجراحية ، و طباعة موجّهات جراحية لقطع العظام ، و طباعة الجبائر الاطباقية الخاصة بعمليات الجراحة التقويمية [2].

ثبت أن استخدام النماذج والموجهات الجراحية ثلاثية الأبعاد يقلل من وقت العملية ويقلل من المضاعفات المرتبطة بها ، حيث ان الهدف النهائي لأي إجراء جراحي هو تحسين الشكل والوظيفة للمريض وتقليل نسبة الامراضية خلال و مابعد الجراحة. أعلنت العديد من التطورات التكنولوجية المثيرة والجديدة في مجال جراحة الفم والوجه والفكين على مدار السنوات الماضية ، وتعد الطباعة ثلاثية الأبعاد أكثرها حداثة [3].

## أهمية البحث و أهدافه :

في الممارسة الطبية الحديثة توجد مقولة "مقاس واحد لا يناسب الجميع" ، ويجب أن تكون عمليات الترميم مصممة وفقًا لاحتياجات المريض الفردية .

تتبع اهمية البحث من ميزات الزرعات المصنعة خصيصا للمريض *patient specific* implant (psi) كونه يتم تصميمها قبل الجراحة وفقًا للشكل والحجم الدقيق للعييب، مما

يسمح بتقصير وقت العمل الجراحي وانخفاض عدد التعديلات أثناء العمل الجراحي، وبالتالي ضمان الاستقرار بعد الجراحة والنتائج التجميلية الجيدة وكذلك تجنب الأمراض في الموقع المانح للطعم الذاتي او عدم كفاية الطعم الذاتي كما إن تشكيل الحدود المحيطية لعظام الوجه جراحيًا بالطعوم الذاتية و/أو الطعوم المغيرة صعب ويستغرق وقتًا طويلاً. يصعب إعادة تشكيل المستويات والمنحنيات التشريحية المختلفة باستخدام مواد تصنيعية مغيرة، خاصةً عندما تكون الحافة الحاجبية والجدران مُتضمنة في الخلل، خصوصاً في بلد مثل سوريا كثرت فيه الاصابات الوجهية المعقدة نتيجة الاصابات الحربية اضافة لانتشار حالات الفطر الأسود التي تؤدي لتخرب مناطق واسعة في المنطقة الفكية الوجهية ، بالتالي يجب التأكيد على دراسة دقة الطباعة ثلاثية الابعاد لتقسي وجود اي عيب في التصنيع قبل التطبيق السريري .

#### هدف البحث :

تقييم دقة طباعة الزرعات الوجهية المصنوعة من مادة polyetheretherketone بتقنية الطباعة ثلاثية الابعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين من خلال دراسة الانحرافات بين التصميم الرقمي النهائي للزرعة الوجهية و المسح الضوئي للزرعة الوجهية بعد طباعتها .

#### المراجعة النظرية :

الطباعة ثلاثية الأبعاد هي عملية تصنيعية يتم فيها تصنيع الأشياء بطريقة طبقات أثناء الصهر أو ترسيب مواد مختلفة مثل البلاستيك أو المعدن أو السيراميك أو المساحيق أو السوائل أو حتى الخلايا الحية لبناء هيكل ثلاثي الأبعاد [4] حيث يتم إنشاء نماذج مادية من المخططات الرقمية بمساعدة الكمبيوتر في نظام طبقة تلو طبقة تُعرف هذه العملية أيضًا باسم RP أو تقنية الشكل الحر الصلب (SFF) أو التصنيع الإضافي (AM) [5] [6] [7] [8].

تعد تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد ليست بجديدة وهي موجودة منذ 40 عامًا [9] [10]. تم تقديم هذه التقنية واختراعها لأول مرة بواسطة Charles Hull في عام 1986 ، وفي البداية تم استخدامها في صناعة السيارات والهندسة لتصنيع هياكل البولي يوريثين لمختلف النماذج والقطع والأدوات [11]. في الأصل ، استخدم Hull عبارة "الطباعة

الحجرية المجسمة" في براءة الاختراع الأمريكية رقم 4,575,330 ، والتي يطلق عليها "جهاز لإنتاج أشياء ثلاثية الأبعاد بواسطة الطباعة الحجرية المجسمة" المنشورة عام 1986. تضمنت تقنية الطباعة الحجرية المجسمة (SL) دمج طبقات فرعية فوق بعضها البعض ، عن طريق معالجة البوليمرات الضوئية مع الليزر فوق البنفسجي [12]

[13] منذ عام 1986 ، بدأت هذه العملية في التسارع وتم وانتشرت على مستوى العالم وأثرت على مجالات مختلفة ، مثل الطب. يشجع السوق النامي للطابعات ثلاثية الأبعاد المكتبية على إجراء تجارب واسعة النطاق في جميع المجالات. بشكل عام ، إن الاستطبانات الطبية لهذه الطابعات المكتبية هو التخطيط العلاجي ، وتصنيع الأطراف الاصطناعية ، والترتيب الطبي ، واستخدامات أخرى. نظرًا لاستخدامه في صناعة الاسلحة ، وصناعة الأغذية ، و الادوات و الموجهات الجراحية ، فقد حظي Rapid RP Prototyping باهتمام كبير في مجال الجراحة في السنوات العشر الماضية [14]

[7]. إن الاستخدام الرائد لـ SL في جراحة الفم والوجه والفكين كان من قبل Brix و Lambrecht في عام 1985. لاحقًا ، تم استخدام هذه التقنية من قبلهم للتخطيط للعلاج في الجراحة القحفية الوجهية [15]. في عام 1990 ، تم استخدام تقنية SL بواسطة Mankovich ومن معه. لعلاج المرضى الذين يعانون من تشوهات قحفية ووجهية [16] [17]. حيث استخدموه لمحاكاة التشريح العظمي للحف باستخدام التصوير المقطعي المحوسب (CT) [18].

لقد اكتسبت الطباعة ثلاثية الأبعاد مؤخرًا سمعة جيدة في مجالات الطب والجراحة [19]، من خلال المساعدة في عمليات إعادة بناء القحف والوجه المعقدة . اليوم ، يمكن أن تستفيد جراحة الوجه والفكين من التصنيع الإضافي في جوانب مختلفة وحالات سريرية مختلفة [20]. يمكن أن تساعد هذه التقنية في ثني الصفائح الجراحية قبل العمل الجراحي ، وتصنيع قوالب للطعوم العظمية ، وصناعة الزرعات السنية ، وأدلة قطع العظم ، و صناعة الزرعات الوجهية والجبائر الإطباقية الخاصة بالجراحات التقييمية [21]. يمكن لـ RP تقصير مدة الجراحة وتبسيط اتخاذ القرارات قبل العملية وأثناءها. لقد عززت هذه التقنيات فعالية ودقة العمليات الجراحية.

عملية التصنيع وأنواع النماذج :



هناك تقنيات مختلفة تم تقديمها للطباعة ثلاثية الأبعاد. تضم تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد المعروفة النفت المازج (BJ) ، الإذابة بشعاع الإلكترون (EBM) ، نمذجة الترسيب المنصهر (FDM) ، العمليات غير المباشرة ، الإذابة بالليزر (LM) ، التليبد بالليزر (LS) ، نفت المواد (MJ) ، النفت الضوئي (PJ) ، و SL. الطباعة الحجرية المجسمة Stereolithography (SL):

بدأت تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد الأولية SL في أواخر الثمانينيات [14]. تستخدم تقنية SL الأصلية شعاع ليزر لبلمرة الراتنج في أنماط ثنائية الأبعاد . ، تنتج تقنية SL مجسمات ثلاثية الأبعاد عن طريق معالجة طبقات من بوليمر ضوئي سائل أو من راتنجات الايبوكسي باستخدام ليزر UV منخفض الطاقة لكونها طريقة تصنيع المواد المضافة الرائدة. تقوم تقنية SL بإسقاط ليزر UV إلى مقطع عرضي لطبقة واحدة من الراتنج على بوليمر ضوئي مما يؤدي إلى تكوين الطبقة. يتكرر هذا حتى تصنيع جميع مناطق المنتج. تستخدم هذه التقنية مرآة لتوجيه الليزر إلى السطح بطريقة الطبقة تلو الأخرى. علاوة على ذلك ، يقوم الجهاز ثلاثي الأبعاد بإسقاطه على راتنجات السطح. يتم هذا الإجراء من القاعدة إلى السطح [22] .

من الضروري استخراج المواد الزائدة يدويًا من النتيجة النهائية [23]. في الوقت الحاضر ، تُعرف SL بأنها المعيار الذهبي في التصنيع ثلاثي الأبعاد بدقة إنتاج تصل إلى 0.025 مم. يعتبر SL موثوقًا به في إعادة بناء الأطر الداخلية وهو أكثر كفاءة في تصنيع الأجسام الكبيرة [24]

يجب أن تكون المواد المستخدمة في هذا النظام هشة وخفيفة إلى حد ما [25]. يشيع استخدام الأكريليك والإيبوكسي لهذه الطريقة [26]. ومع ذلك ، لا يزال SL يتطلب التعامل اليدوي بعد التصنيع ، وتستغرق العملية أكثر من يوم لتكتمل. تعد تكلفة تقنية SL أكثر تكلفة من التقنيات الأخرى بسبب المواد المستخدمة ، وتعتبر الطباعة أكثر تكلفة بسبب التكلفة العالية للمواد الخام وصيانة الجهاز [27]. يتم استخدام SL إلى حد كبير لإنتاج موجّهات لحفر الزراعات السنّية. تعتبر القدرة على بناء هياكل معقدة ومفصلة ، واستخراج الراتنجات الزائدة دون صعوبة ، والدقة العالية للغاية (~ 1.2 ميكرومتر) من المزايا الرئيسية لتقنية SL.

نمذجة الترسيب المنصهر (FDM) Fused deposition modeling :  
يستخدم FDM مبدأً مشابهًا لـ SL من حيث أنه يبني النماذج على أساس الطبقة تلو الأخرى. عندما يكون هناك نقاش حول الفعالية مقابل التكلفة ، يعتبر FDM من بين أكثر طرق الطباعة ثلاثية الأبعاد للمستهلكين استخدامًا [28]. في FDM ، يتم بثق خيوط ذائبة من مادة لدائن حرارية من فوهة تتحرك في المستوى x-y وتتصلب عند الترسيب على لوحة التصميم [29]. يتم خفض لوحة التصميم بمقدار 0.1 مم بعد ظهور كل طبقة مرة أخرى. تتكرر العملية حتى يتم إنتاج المنتج النهائي. إن المواد الخام الأكثر استخدامًا في طابعات FDM هي مادة الأكريلونيتريل - بوتادين - ستايرين (ABS) وحمض بوليلاكتيك (PLA) المعروفة بكونها مكونات أساسية لهياكل السقالات المستخدمة في "الطباعة الحيوية".

إن المساوي والعيوب الملحوظة في FDM هي الإعاقة في تشكيل هياكل معقدة وفي معظم الهياكل التشريحية ذات الأشكال المعقدة. لتصنيع منتج نظيف ، تعتبر الهياكل الداخلية المجوفة أو الفتحات ذات النهايات العمياء مزعجة بشكل خاص. جميع طابعات FDM المنزلية تقريبًا محدودة حاليًا في التصنيع أحادي اللون والمواد الأحادية. ومع ذلك ، يمكن التغلب على هذا من خلال تقنية الطرد المزدوج المطورة حديثًا. في هذه التقنية ، يمكن بثق خيطين من ألوان أو مواد مختلفة من رأس طابعة عادي.

#### دقة الطباعة ثلاثية الأبعاد Accuracy of 3D printing :

بشكل عام، أعلى دقة يمكن تحقيقها من خلال طرق الطباعة ثلاثية الأبعاد في جميع المحاور الثلاثة هي حوالي 0.05 - 0.1 مم، وهي أعلى من دقة الصور التي تم إنشاؤها بواسطة معظم طرائق التصوير السريرية. بالنسبة للطابعات ثلاثية الأبعاد، يتم اعتبار دقة المحور Z (سماكة الطبقة) منفصلة عن دقة مستوى x - y وهو الشكل الأكثر شيوعًا لمصطلح "الدقة" الموجود في الأدبيات.

على غرار سماكة المقطع في أنظمة التصوير الطبي، يمكن اختيار سماكة الطبقة لمعظم الطابعات، وعلى غرار بروتوكولات التصوير الطبي حيث تؤثر سماكة المقطع بشكل مباشر على وقت التصوير الشعاعي، يؤثر اختيار سماكة الطبقة بشكل مباشر على

وقت الطباعة. إذا تم اختيار طبقات أرق، فستحتاج رؤوس الطباعة إلى تتبع طبقات أكثر نسبيًا، وستتطلب الطباعة وقتًا أطول نسبيًا [30].  
ان سماكة طبقة الطباعة حاليًا أقل من معظم صور التصوير الطبقي المحوري الطبية. تطبع طابعات بثق المواد بسماكة نموذجية 0.1-0.4 مم؛ طابعات البلمرة الضوئية في الحوض ذات سماكة 0.02-0.2 مم؛ يمكن لنفث المواد طباعة طبقات يصل سمكها إلى 16 ميكرومتر؛ وعادة ما تكون سماكة طبقة نفث الرابط السائل بين 0.05 و 0.1 مم. ان سماكة الطبقة لها حد أعلى، وقد يعتمد هذا الحد الأعلى على المادة المستخدمة للطباعة.

على سبيل المثال، لا يستطيع الليزر اختراق الريزين الملون بنفس القدر الذي يمكن أن يخترق به الريزين الشفاف، وفي كلتا الحالتين يكون عمق الاختراق محدودًا. على الرغم من ضبط طاقة الليزر تلقائيًا بواسطة طباعة SLA بناءً على الريزين المستخدم، إلا أن هناك حدودًا قد تسمح، على سبيل المثال، بسماكة طبقة قصوى يبلغ 0.2 مم للريزین الشفاف وأقصى سماكة 0.1 مم للريزین الملون. توجد آثار مماثلة في التقنيات الأخرى، على سبيل المثال، الارتشاح للمسحوق بواسطة الرابط السائل المنفوث في نظام نفث الرابط السائل.

يتم تحديد مستوى دقة معظم الطابعات ثلاثية الأبعاد في محاور  $x - y$  بناءً على مواصفات المعدات. في طابعات SLA و SLS، يتم تحديد دقة  $x-y$  من خلال حجم نقطة شعاع الليزر (القطر)، والذي يتراوح من 0.1 إلى 0.2 مم تقريبًا لمعظم الأنظمة التجارية. بالنسبة لطابعات DLP، يتم تحديدها من خلال دقة جهاز العرض والعدسات وحجم منصة البناء.

أحد المقاييس المستخدمة لنقل دقة طابعات DLP هو عدد النقاط في البوصة (dpi). كلما زادت دقة نقطة في البوصة، كانت دقة مستوى  $x - y$  للطباعة أفضل. تحتوي الطباعة ذات 800 نقطة في البوصة على 800 نقطة يتم التحكم فيها بشكل فردي من مصدر الطباعة. تُستخدم DPI أيضًا بشكل شائع لقياس دقة طباعة بثق الرابط السائل ونفث المواد، والتي تقع عادةً في نطاق 600-1200 نقطة في البوصة. الأهم من ذلك،

على الرغم من الدقة العالية للطابعات المذكورة أعلاه، لا يمكن عادةً طباعة النماذج بنجاح بحجم أقل من 0.3 مم [30] .

يعتمد الحد الأدنى لأصغر حجم يمكن طباعته بنجاح على تقنية الطباعة وغالبًا ما يعتمد جزئيًا فقط على دقة الطباعة داخل المستوى. على سبيل المثال، يبلغ الحد الأدنى لأصغر حجم طباعة 1.5 ضعف حجم بقعة شعاع الليزر (دقة  $x - y$ ) لطابعات SLA. بالنسبة لطابعات نفث المواد وطابعات نفث الرابط السائل، تتميز القطرات المنفوتة بأبعاد مميزة وخصائص انتشار تؤثر على الحد الأدنى لحجم الطباعة بما يتجاوز قيمة dpi المحددة للطباعة.

الدقة (resolution) هي أصغر مقياس يمكن للطباعة ثلاثية الأبعاد إنتاجه وهو عامل واحد فقط يؤثر على الدقة (accuracy) ، يمكن أن تكون النماذج دقيقة بقيمة أقل دقة للطباعة في كل من المحاور الثلاثة (عادةً سماكة طبقة المحور z)؛ لا يمكن أن يكون النموذج المطبوع بطباعة تعمل بسماكة طبقة 0.4 مم دقيقًا لأقل من 0.4 مم مقارنة بالطراز الطبي المطلوب.

تشير الدقة accuracy إلى درجة التوافق بين أبعاد الجسم المطبوع مقارنةً بتلك الأبعاد المطلوبة، أي أبعاد الجسم الرقمي كما هو مخزن في ملف STL [31] .

يجب أن تكون النماذج ثلاثية الأبعاد دقيقة ودقيقة للغاية في محاكاة تشريح الرأس والرقبة لتكون مفيدة في جراحة الوجه والفكين. يمكن للنماذج المعيبة وغير الدقيقة أن تعرض التشخيص والتخطيط للعلاج للخطر [32]. تتوفر بيانات محدودة حول تقييم دقة النماذج المطبوعة ثلاثية الأبعاد. يمكن أن تسبب النماذج غير الدقيقة أخطاء كبيرة في التخطيط للعلاج والمحاكاة [33]. تعتمد دقة الطباعة ثلاثية الأبعاد بشكل عام على دقة التصوير المقطعي المحوسب. يعد الـ CT هو تقنية التصوير الشعاعي المفضلة لأغراض الطباعة ثلاثية الأبعاد. أثناء الحصول على صور التصوير المقطعي المحوسب ، يجب أن تكون سماكة كل شريحة أرفع ما يمكن (1-2 مم) [34]. كما انه لم يتم تقديم معيار ذهبي لقياس دقة النماذج الطبية ثلاثية الأبعاد [33]. تشير الدراسات إلى أن التقنيات المختلفة لها مستويات دقة مختلفة في إعادة بناء هياكل الوجه والفكين باستخدام الطباعة ثلاثية الأبعاد. كما ذكرنا سابقًا ، أشارت التجارب إلى أن SL ينشئ نماذج ثلاثية الأبعاد بدقة

كبيرة. يتراوح متوسط الانحراف لنماذج SL من 0.20 إلى 0.85 ملم. تتراوح نسبة الخطأ في هذه النماذج بين 0.6 و 6%. بحث بيتر شيه هسين وتشانغ وآخرون في دقة SL بنمذجة الشذوذات الوجهية. تم إجراء ذلك بمقارنة المسافات بين المعالم الرئيسية على الجماجم والنماذج ثلاثية الأبعاد. كان متوسط الفرق الإجمالي بين النسخ المتماثلة وعينات الجثث بين 0.8 و 2.5 ملم في جميع المواقع. وذكروا أن دقة SL تتأثر بالمتغيرات في مراحل مختلفة من التصنيع مثل جمع البيانات ونقلها وتصنيع المنتج والصيانة [35]. تعتبر الدقة أمرًا بالغ الأهمية في الجراحة التقييمية للحصول على نتائج أفضل من الناحية الجمالية والوظيفية. في دراسة قام بها Shaqaidef ومن معه بتقييم دقة الرقاقات المطبوعة ثلاثية الأبعاد لـ 10 من مرضى تقويم الأسنان ، كان متوسط الخطأ المطلق للرقاقات 0.94 (0.09) مم ، وقد أظهروا أن الخطأ في النماذج المطبوعة ثلاثية الأبعاد يصل إلى 1.73 مم وهو أمر كبير وسيؤدي إلى تشويه حركات الهيكل العظمي [36]. قيم Salmi ومن معه دقة تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد المختلفة عن طريق قياس الكرات الملحقة بكل نموذج ثلاثي الأبعاد. وخلص إلى أن تقنية PolyJet كانت الأدق بينهم [33].

#### التطبيقات السريرية للطباعة ثلاثية الأبعاد :

تعد الطباعة ثلاثية الأبعاد متاحة منذ أكثر من ثلاثة عقود. وعلى الرغم من ذلك ، فقد استفاد الطب من تطبيقاتها مؤخرًا ، يمكن أن تكون النماذج المطبوعة ثلاثية الأبعاد مفيدة في جوانب مختلفة من جراحة الوجه والفكين مثل القوالب والجباير والزرعات المصممة خصيصًا وغيرها [21]. يمكن أن تقلل هذه النماذج من مدة الجراحة وأن تعزز النتائج. يمكن أن تصبح تقنية RP مفيدة جدًا لكل من الطبيب والمرضى في التخطيط للعلاج لكل مريض على حدة. توسعت الاستخدامات الطبية للطابعات ثلاثية الأبعاد بعد التطورات الأخيرة في هذه الأنظمة. في جراحة الفم والوجه والفكين ، تم استخدام طرق الطباعة ثلاثية الأبعاد لأغراض مختلفة بما في ذلك تصنيع العظم وعلاج التشوهات القحفية الوجهية [37].

و يتم تطبيق الطباعة ثلاثية الأبعاد في جراحة الفم والوجه والفكين في جراحة الرضوض

[38] و الجراحة التقيومية [39] , كما تستخدم في التعويضات الوجهية [40] , و إعادة  
بناء المفصل الصدغي الفكي (TMJ) [18] و إعادة التصنيع الوجهي المعقد, اضافة  
للتعلم الجراحي و التريب الطبي و تسهيل شرح الحالة الطبية للمريض [41]  
و من اهم المواد المستخدمة في الطباعة ثلاثية الأبعاد هو البولي إيثر إيثر كيتون  
(PEEK) .

البولي إيثر إيثر كيتون (PEEK) :

مادة صناعية بوليمرية بلون مائل للأبيض يتم استخدامها كمادة حيوية في الجراحة  
العظمية منذ سنوات عديدة[42] [43]. تعد مادة شبه بلورية لها نقطة انصهار حول  
335 درجة مئوية. يمكن تعديل PEEK إما عن طريق إضافة المونومرات الوظيفية (ما  
قبل البلمرة) أو تعديلات ما بعد البلمرة بواسطة تفاعلات كيميائية مثل السلفنة والأمينة  
والنترة[44].

وتبقى الخاصية المفيدة الرئيسية لهذه المادة أن معامل يونغ السفلي (المرن) (3-4 جيجا  
باسكال) قريب مما هو عليه في العظام البشرية [45]. يمكن تعديل PEEK بسهولة  
عن طريق دمج مواد أخرى، على سبيل المثال يمكن أن يؤدي دمج ألياف الكربون إلى  
زيادة معامل المرونة حتى 18 جيجا باسكال . يتميز التيتانيوم وسبائكها بمعامل مرونة  
أعلى بكثير من العظام وينتج عنه حدوث ظاهرة الحماية من الإجهاد والفضل. يمكن  
أيضاً مقارنة معامل PEEK المقوى بالكربون بمعامل العظم القشري وعاج الأسنان[46]  
[47] لذلك يمكن أن يُظهر البوليمر حماية من الإجهاد أقل عند مقارنته بالتيتانيوم الذي  
يستخدم كمادة زراعة. إضافة الى أن خصائص الشد لـ PEEK مماثلة أيضاً لخصائص  
العظا [48]، مما يجعلها مادة ترميمية مناسبة بالنظر إلى خصائصها الميكانيكية.

على عكس التيتانيوم، فإن استخدام PEEK في التطعيم العظمي لايزال محدودة  
للعناية[49]. وبالتالي، تم إجراء أعداد مُعتبرة من الأبحاث لتحسين النشاط الحيوي  
لغرسات PEEK [50] . هناك عدد من الطرق التي تم اقتراحها لتحسين النشاط الحيوي  
لـ PEEK بما في ذلك طلاء PEEK باستخدام طعم عظمي صناعي من هيدروكسيل  
الأباتيت [51] [48] ، مما يؤدي الى زيادة خشونة السطح وتحسين الخواص الكيميائية  
[52] وزيادة دمج الجسيمات النشطة بيولوجياً .

\_ زرعات PEEK لإعادة بناء الوجه والقحف :

يتطلب التعقيد التشريحي لمناطق الوجه والفكين والقحف ترميم الجبهة والجدران الحاجبية بتناسق مثالي ونتائج وظيفية وشكلية وجمالية جيدة. وبالتالي، فإن المواد الحيوية مثل شبكة التيتانيوم أو ميثيل ميثاكريلات، المستخدمة إلى حد كبير لتصحيح عيوب القحف، غير مناسبة لإعادة بناء الجدران الحاجبية [53]. تعتبر كذلك الطعوم العظمية في الضلع أو القمة الحرقفية صعبة التشكيل ومن الصعب تحديد محيطها أثناء إعادة بناء العيوب الأمامية الحاجبية الصدغية، ويمكن أيضاً أن يحدث ارتشاف العظم. في السنوات القليلة الماضية، دخلت مادة PEEK كمادة لإعادة بناء القحف والمركب الفكي الوجهي [54] [55].

تم الإبلاغ عن إحدى الحالات السريرية الأولى لتطبيق مادة PEEK في إعادة بناء القحف بواسطة الباحثين Scolozzi وآخرون في عام 2007 حيث وصف الباحثون حالة إعادة بناء حاجبي - أمامي - صدغي معقدة باستخدام زرعة PEEK المصممة بالحاسوب خاصة بالمريض (PSI) [48]. بعد ذلك بعامين أشار الباحثون Kim وآخرون عام (2009) إلى سلسلة من أربعة مرضى تمت إعادة بناء عيوبهم باستخدام زرعات PEEK المصممة خصيصاً لهم. تابع الباحثون حالة المرضى خلال فترة بعد العمل الجراحي من 16 إلى 20 شهراً. لم يعاني أي من المرضى من مضاعفات متعلقة بالزرع مثل الانتان أو النز أو سوء التموضع وكان لديهم نتائج جمالية ووظيفية ممتازة بعد الجراحة.

قام الباحثون Goodson وآخرون [56] بوصف حالة سريرية معقدة للغاية تم فيها بنجاح استخدام زرعة PEEK مكونة من قطعتين لإعادة بناء كسر في الحافة الحاجبية وقاع الحاجب ومركب وجني متسطح.

في عام 2014 قام الباحثون Jalbert وآخرون [57] بتطبيق بروتوكول بسيط وموثوق لإجراء إعادة بناء أولية مثالية باستخدام زرعة PEEK المصنوعة خصيصاً للمريض أثناء إجراء استئصال للأفات الكبيرة في المنطقة الأمامية الحاجبية. وتوصلوا إلى أنه يمكن إجراء استئصال كبير وواسع في المنطقة الحاجبية الأمامية مع نتائج جمالية ووظيفية ممتازة مع تقليل وقت العملية وتجنب انتشار المرض في موقع المتبرع.

قام الباحثون Lethaus وآخرون بمعالجة اثني عشر مريضاً على التوالي. في سبع حالات تم إدخال زرعات التيتانيوم حسب الطلب والتي تم تصنيعها بواسطة مخرطة، وفي أربع حالات تم إدخال زرعات PEEK وفي حالة واحدة تم إدخال زرعة تيتانيوم مذابة بأشعة الليزر الإلكترونية. وقد أظهرت هذه الدراسة السريرية أن الخصائص الميكانيكية لـ PEEK مناسبة لإعادة بناء عيوب القحف. وتوفر خصائص المرونة وامتصاص الطاقة لـ PEEK، والتي تكون شبيهة بالعظام أكثر من التيتانيوم، حماية أفضل لعملية رأب القحف للمرضى مقارنة بالتيتانيوم [58].

في عام 2015 قام الباحثون O'Reilly وآخرون [59] بإجراء دراسة بأثر رجعي لمدة 6 سنوات لعمليات رأب القحف لدى تسعة عشر مريضاً تلقوا 22 عملية رأب القحف باستخدام PEEK المعتمدة على التصوير الطبقي المحوري. كانت الإصابة القحفية ناتجة عن رض (إصابة) في 19/10 مريضاً، نتيجة ورم في 19/6، بسبب وعائي في 19/2، ونتيجة سكتة دماغية في مريض واحد. احتاجت صفيحة PEEK تعديلاً في أربع حالات. خضع ثلاثة مرضى لإعادة الجراحة بعد إعادة البناء باستخدام زرعة PEEK. استنتج الباحثون أن استخدام زرعة PEEK المصنعة باستخدام تقنية CAD/CAM لإعادة بناء القحف له العديد من المزايا: سهولة التركيب مع دقة تشريحية ممتازة ونتائج جمالية، توفير الوقت المحتمل أثناء العملية، كما يمكن تعديل الزرعة بسهولة في غرفة العمليات .

#### طرائق البحث و مواده :

خضع 10 مرضى يعانون من تشوهات على مستوى الوجه لعمليات ترميم بواسطة زرعات وجهية مصنوعة من مادة ال peek وفق نظام الطباعة ثلاثية الأبعاد بين عامي 2020 و 2021 في قسم جراحة الفم والوجه والفكين في مشفى تشرين الجامعي - اللاذقية - سوريا .

#### معايير القبول :

مرضى الرضوض في المنطقة الفكية الوجهية الذين يعانون من عيوب نقص مادي بالنسج الصلبة .



مرضى الأورام الذين تعرضوا لاجراء جراحي سابق في منطقة منطقة الحجاج و الفك العلوي و الذقن و نتج عنه نقص مادي في العظم .

مرضى الفطراأسود الذي نتج عنه تشوهات كبيرة في عظام الوجه . حالات تراجع الذقن الشديدة.

مرضى التشوهات الولادية.

مرضى متلازمة نقص نمو نصف الوجه

معايير الاستبعاد :

مرضى الأورام في طور الشفاء .

مرضى يعانون من وجود انتان في المنطقة المستقبلية للزرعة الوجهية .

المراحل العملية :

**1\_الحصول على الصور الشعاعية**

**المحوسبة قبل الجراحة والتخطيط الجراحي**

**الافتراضي:**

خضع جميع المرضى للتصوير المقطعي

المحوسب بالمحاور الثلاث باستخدام جهاز

Toshiba Slice CT Scanner –

Imaging بشرط توفر عدد كبير من المقاطع

(اكثر من 200 مقطع في كل محور) و

سماكة المقطع اقل من 1 ملم بدقة 64 bit .

الشكل (1)

بالنسبة لنمذجة البيانات التشريحية ، تم إنشاء النماذج التمثيلية للبيانات التشريحية

للمريض بناءً على الصور الشعاعية للمريض التي تم الحصول عليها بتنسيق التصوير

الرقمي (DICOM) من بيانات المسح المقطعي المحوسب بالمحاور

الثلاث . في تنسيق DICOM بسماكة مقطع تتراوح بين 0.3 و 0.6 ملم اعتمادًا على

المنطقة التشريحية. تم استخدام برنامج برمجيات النمذجة الطبية (EXoCad®) لتجميع

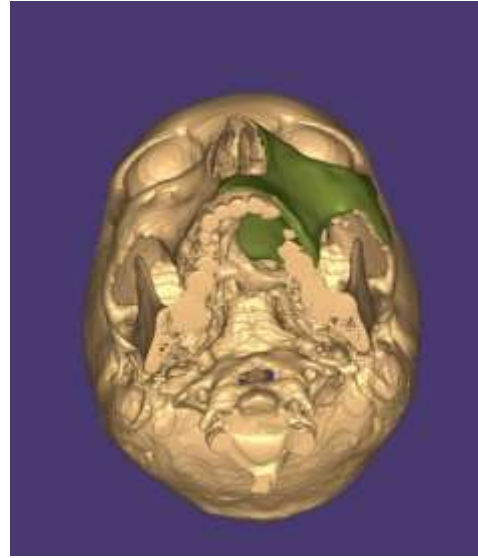
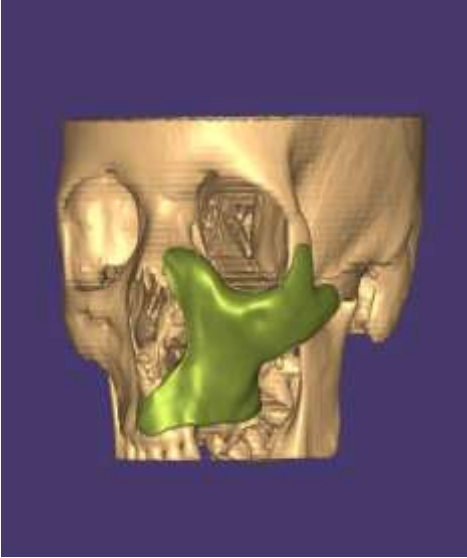
بيانات DICOM بالمستويات المحورية ، والسهمية ، والإكليلية ثم إنشاء نموذج

افتراضي ثلاثي الأبعاد الشكل (1) للمنطقة التشريحية بصيغة SLT.

بتقنية polyetheretherketone الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة  
الطباعة ثلاثية الأبعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

التقى الفريق الجراحي و المهندس الطبي المسؤول عن التصميم لمناقشة شكل التصميم  
وأي تعديلات مطلوبة مع تحديد مناطق توضع براغي التيتانيوم الخاصة بتهيئة الزرعة  
الوجهية ، ومن ثم تم إرسال التصميم النهائي إلى الفريق الجراحي للموافقة عليه الشكل  
(2).

تم تصدير النموذج الافتراضي النهائي للزرعة الوجهية كملف STL وإرساله إلى الطباعة  
ثلاثية الأبعاد .



الشكل (2) التصميم النهائي للزرعة الوجهية



الشكل 3: الطابعة المستخدمة في الدراسة الشكل 4 : خيوط peek الطبية

\_ الطابعة المستخدمة في دراستنا ( الشكل 3 ) هي PEEK 3D Printer- kuma Katna HT  
2\_ عملية الطباعة:

تم تصنيع الزرعة الوجهية النهائية من مادة peek ( vestakep filament ) باستخدام طابعة ثلاثية ابعاد من نوع PEEK 3D Printer- kuma Katna HT , حيث تُنتج ألياف البولي ايثير ايثر كيتون لعملية الطباعة ألياف طبيعية 1,75mm من الدرجة الطبية (الشركة المصنعة Evonik Germany ) ( الشكل 4 ) . هذا الخيط عبارة عن بوليمير نصف بلوري بكثافة 1,30 g/cm<sup>3</sup> و قوة شد 97mpa . مع مقاومة كيميائية ممتازة , يتميز بالقوة و الصلابة و المتانة , بالإضافة إلى أنه متوافق جداً مع أشعة غاما و مستقر للغاية ضد الانحلال المائي و قابل للتعقيم .

تبدأ عملية الطباعة بنموذج ثلاثي الأبعاد مصمم بمساعدة الحاسوب (CAD) للزرعة و يتم تصديره كملف SLT من برنامج السوفت وير للتصميم CAD حيث يُسَرَّح ملف ال SLT بواسطة برنامج التحليل الحاسوبي إلى طبقات أفقية بارتفاع الطبقات المحدد في آلة الطباعة ثلاثية الأبعاد .

بتقنية polyetheretherketone بتقييم الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة  
الطباعة ثلاثية الأبعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

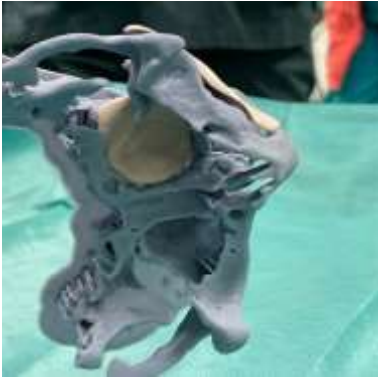
تتبع الفوهة نموذج خطوط المسح في خطة  $x, y$  و تتشكل طبقة , لاحقاً : يتم  
الانتهاء من توضع الطبقة ثم ينخفض سرير العمل في اتجاه  $Z$  و يتم بثق الطبقة  
الجديدة .

تدرج البنى الداعمة أو الهياكل مع الهندسة التشريحية المعقدة و العنصر ثلاثي  
الأبعاد متضمناً البنى الداعمة حيث تتم طباعته الطبقة تلو الأخرى بحيث تندمج  
الطبقات معاً .

يتم وضع مثبت خاص يطبق على شكل رذاذ إلى سرير الطباعة البارد لتأمين  
الالتصاق قبل الطباعة .

تكون الغرفة بأكملها مغلقة بحيث تكون درجة حرارة سرير الطباعة الموصى بها  
حوالي 100 درجة مئوية و درجة حرارة الطباعة يمكن أن تصل إلى 400 درجة  
مئوية .

الشكل (5) يُظهر الزرعة الوجهية المطبوعة من مادة peek مع مثال مطبوع من  
الريزين للهيكل العظمي الداعم للمريض



الشكل (5) الزرعة الوجهية المطبوعة

### 3\_ تقييم دقة الأبعاد والانحرافات للزرعة الوجهية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد:



تم تصوير الزرعة الوجهية المطبوعة باستخدام نظام مسح ضوئي ( MEDIT T710) الشكل (6) وتم تحويل البيانات ثلاثية الأبعاد التي تم إنشاؤها إلى صيغة ملف STL. لتقييم الانحرافات البعدية وتقييم الدقة الكلية للزرعة الوجهية المطبوعة،

الشكل (6)

ثم تم إجراء تحليل مقارنة ثلاثي الأبعاد للأجزاء ( matic medical 13.0).

وتم استخدام خوارزمية أقرب نقطة تفاعلية

لحساب المسافة النقطية المغلقة بين شبكتي السطح ثلاثي الأبعاد (المخطط والفعلي). تم استخدام خريطة مسافة السطح المرمزة بالألوان لفحص التطابق النوعي والكمي أو عدم التطابق بين الزرعة الوجهية المخطط لها والمطبوعة . تم استخدام قيمة جذر متوسط التربيع (RMS) لتقدير إجمالي الانحرافات ثلاثية الأبعاد.

#### 4\_التعقيم و التغليف :

بعد انتهاء عملية الطباعة يتم تعقيم الزرعة الوجهية بواسطة الاوتوكلاف ثم تغليف الزرعة .

#### 5\_العمل الجراحي :

تم إجراء الاعمال الجراحية للمرضى تحت التخدير العام في مستشفى تشرين الجامعي وفق المدخل الجراحي المناسب اعتمادًا على حجم العيب وموقعه، تم فحص الزرعة الوجهية للتأكد من ملاءمتها قبل التثبيت وأجريت التعديلات المطلوبة أثناء العملية , وتم تثبيت الزرعة الوجهية باستخدام ابراغي التيتانيوم ذات القياس 1.5 إلى 2.0 mm الشكل (7), تلقى جميع المرضى جرعة أثناء العملية من 1.2 gAugmentin غرام في الوريد

بتقنية polyetheretherketone الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة  
الطباعة ثلاثية الأبعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

و Flagyl 0.5g. وتلقى المرضى بعد الجراحة جرعتين من الأوغمنتين، وبعدها تم وصف الأوغمنتين 1غ يوميا و فلاجيل 0.5 g عن طريق الفم لمدة اسبوع .



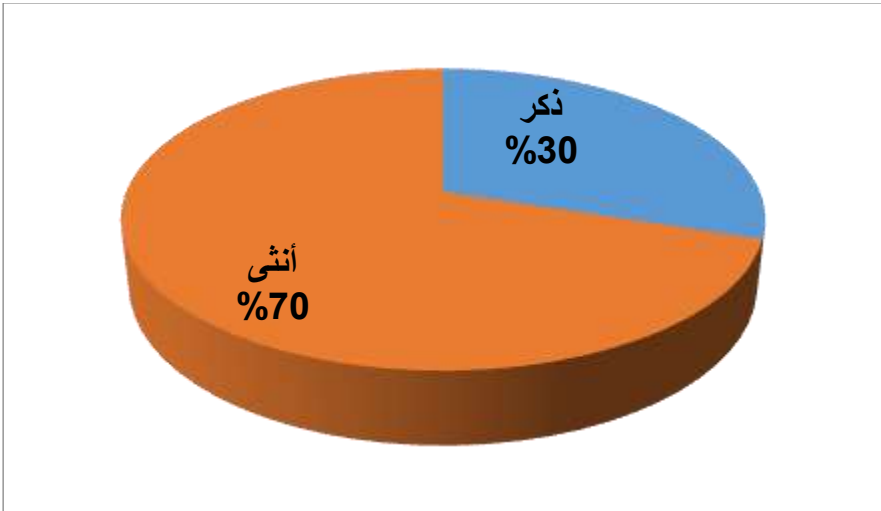
الشكل (7) يُظهر المدخل الجراحي و تثبيت الزرعة الوجهية

النتائج و المناقشة :

وصف عينة البحث :

1.توزع عينة البحث حسب الجنس:

يبين الشكل الآتي توزع عينة البحث حسب الجنس:



الشكل (1) توزع عينة البحث حسب الجنس

حيث لوحظ أن غالبية العينة من الاناث بنسبة 70% مقابل 30% من الاناث ونوضح ذلك بالجدول الآتي:

الجدول(1) توزع عينة البحث حسب الجنس

النسبة%	التكرار	الجنس
30%	3	ذكر
70%	7	أنثى

ويبين الجدول الآتي الإحصاءات الوصفية لأعمار المرضى:

الجدول(2) الاحصاءات الوصفية لعينة البحث

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط
37	22	4.69	29

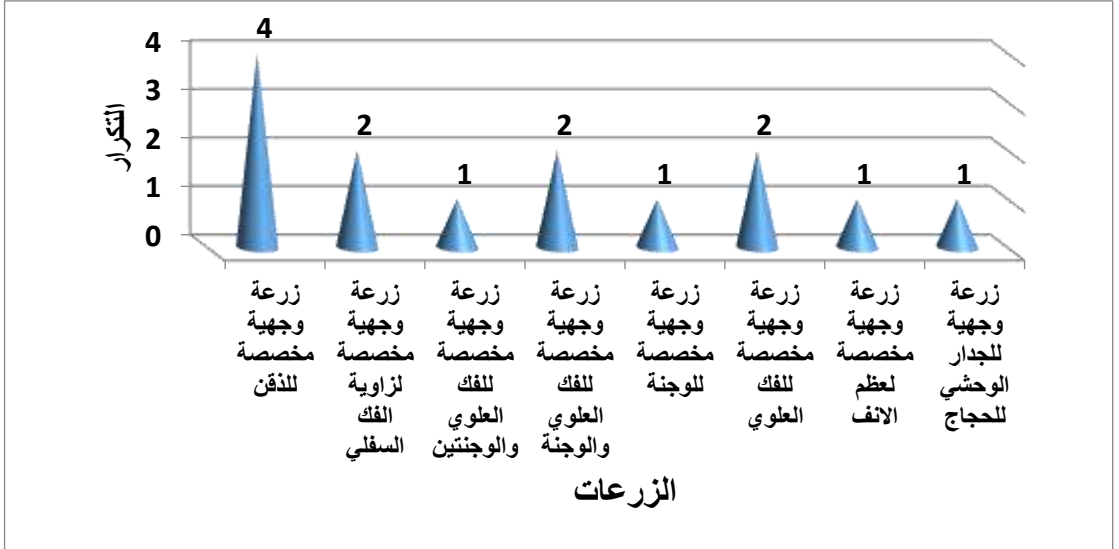
تم تطبيق 14 زرة وبيّن الجدول الآتي حسب الزرة الوجهية المستخدمة:

الجدول(3) توزع عينة البحث حسب الزرة الوجهية المستخدمة

النسبة%	التكرار	الزرعة
28.57%	4	زرعة وجهية مخصصة للذقن
14.29%	2	زرعة وجهية مخصصة لزاوية الفك السفلي
7.14%	1	زرعة وجهية مخصصة للفك العلوي والوجنتين
14.29%	2	زرعة وجهية مخصصة للفك العلوي والوجنة
7.14%	1	زرعة وجهية مخصصة للوجنة
14.29%	2	زرعة وجهية مخصصة للفك العلوي
7.14%	1	زرعة وجهية مخصصة لعظم الانف
7.14%	1	زرعة وجهية للجدار الوحشي للحجاج

بتقنية polyetheretherketone تقييم الدقة البعدية للزروعات الوجهية المصنوعة من مادة الطباعة ثلاثية الابعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

حيث نلاحظ أن غالبية الزروعات كانت زرعة وجهية للذقن بنسبة 28.57% و 14.29% منها زرعة وجهية لزاوية الفك السفلي أو للفك العلوي والوجنة أو للفك العلوي و 7.14% لكل من الزروعات الأخرى ونوضح ذلك بالشكل:



الشكل(2) توزع عينة البحث حسب الزرعة الوجهية المستخدمة

كشف التقييم الكمي لدقة الأبعاد عن متوسط فرق  $\pm SD$  بمقدار  $0.58 \pm 0.02$  مم ، متوسط الفرق (Q1 إلى Q3) يبلغ -0.15 إلى 0.14 (إلى 0.13) مم ، وقيمة RMS قدرها 0.35 مم. توضح هذه النتائج أن دقة الأبعاد الكلية الزرعة الوجهية النموذجية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد كانت ضمن النطاق المقبول سريريًا لاستخدامه في عمليات إعادة البناء القحفي الوجهي.

تم استخدام البرنامج الإحصائي SPSS V.25 ولوحظ من خلال القياسات وبالمقارنة مع القياسات الحقيقية عدم وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية  $p\text{-value} > 0.05$  كما هو موضح بالجدول الآتي.



الجدول (4) المقارنة بين القياسات الحقيقية والنموذجية

النتيجة	p-value	t.test	فرق المتوسطات	Q3	Q1
غير دال إحصائياً	n.s0.666	0.437	0.015	0.59 ± 0.13	0.58 ± 0.02

ملحق القياسات:

Q3	Q1
0.69	0.59
0.45	0.58
0.44	0.58
0.66	0.59
0.7	0.6
0.44	0.54
0.66	0.56
0.72	0.59
0.7	0.61
0.4	0.55
0.44	0.58
0.7	0.61
0.62	0.56
0.7	0.57

#### المناقشة :

لقد أحدث الطب المخصص للمريض ثورة في ممارسة الطب الحديث. مع التقدم في تقنيات التصميم و النمذجة الطبية و الطباعة ثلاثية الابعاد أصبح استخدام الزراعات الوجهية القحفية المخصصة للمريض تُظهر نتائج تجميلية و وظيفية ممتازة [60]. أدت هذه التحسينات التكنولوجية إلى زيادة هائلة في استخدام الطعوم التجميلية الغيرية الخاصة بالمريض في عمليات تصنيع القحف و جراحات الوجه الترميمية . تم استخدام طعوم PEEK في جراحة ترميم القحف كبديل موثوق به عن المواد التجميلية الأخرى [61] [62]. أظهرت الدراسات السابقة إمكانية طباعة PEEK بواسطة FDM [63] ؛ ومع ذلك ، فإن الدراسات على طعوم PEEK القحفية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية

الأبعاد محدودة. لذلك ، للتحقق من نتيجة الجودة والملاءمة السريرية لتقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد عبر FFF في تصنيعها في نقاط الرعاية POC ، أجريت الدراسة الحالية. قمنا في دراستنا بتقييم خصائص الدقة البعدية الخاصة بـ PEEK PSIs المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد باستخدام طباعة PEEK ثلاثية الأبعاد .

كشف التقييم الكمي لدقة الأبعاد عن متوسط فرق  $\pm$  SD بمقدار  $0.58 \pm 0.02$  مم ،

متوسط الفرق (Q1 إلى Q3) يبلغ -0.15 إلى -0.14 (إلى 0.13) مم ، وقيمة RMS

قدرها 0.35 مم. توضح هذه النتائج أن دقة الأبعاد الكلية للزرعة الوجهية النموذجية

المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد كانت ضمن النطاق المقبول سريريًا لاستخدامه في

عمليات إعادة البناء القحفي الوجهي ، مع انحرافات إجمالية ثلاثية الأبعاد أقل من 2 مم

[Chamo et al,2020]. كشف التعمق في التحليل للتوزيع المكاني للاختلافات أن

نمط الانحراف يعتمد على حجم وشكل العيب القحفي، والذي انعكس على الزرعة

المطبوعة و يمكن تفسير الانحرافات الاكبر ضمن الحالات التي تتضمن عيب تشريحي

أكبر في القحف مع امتداد أكبر للانحناء.

تشير النتائج إلى أن الخصائص البعدية للزرعات الوجهية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية

الأبعاد هي نتيجة شاملة للعديد من العوامل، بما في ذلك معايير الطباعة الحرارية وغير

الحرارية للطباعة ثلاثية الأبعاد، وبلورة الأجزاء ، وكيفية الترابط بين الطبقات المطبوعة.

أظهرت الزرعات المطبوعة مناطق ألوان مختلفة و يمكن تفسير هذه التغييرات اللونية

بسبب المستويات المتفاوتة من التبلور، أي أن المناطق ذات اللون البني الغامق لها بنية

غير متبلورة لـ PEEK، في حين أن المناطق الفاتحة لديها درجة أعلى من التبلور.

أظهرت الدراسات أن الخواص الميكانيكية لـ PEEK تتأثر بمستوى تبلور المادة. يمكن

أن تؤدي زيادة التبلور إلى تحسين معامل المرونة وقوة الشد لجزء الزرعة

المطبوعة[64]. ووجد فايزي ويانغ [65] أن التحكم بالحرارة أثناء عملية الطباعة ثلاثية

الأبعاد باستخدام FFF والتوزيع الأمثل للحرارة حول الجزء المطبوع هي معايير أساسية

للتأثير على مستوى التبلور في عينة PEEK المطبوعة ثلاثية الأبعاد. جين وآخرون.

[66] أظهر أيضًا أن التبلور في أجزاء PEEK يتأثر بظروف المعالجة الحرارية، مثل

معدل تبريد المواد أو الممال الحراري. يمكن تحسين المناطق غير المتبلورة في الأجزاء

المطبوعة في عملية الطباعة بتقنية FDM إذا تم تبريد المواد المترسبة ببطء أو طباعتها عند درجة حرارة أعلى للسماح بتكوين بنية بلورية للطعم [67].

أفادت العديد من الدراسات أن إجراءات المعالجة اللاحقة مثل التلدين [64] [68] يمكن أن تقضي على المناطق غير المتبلورة الناتجة عن التبلور غير المنتظم في أجزاء PEEK. و لكن الطعوم القحفية المدنة بها انكماش غير مفهوم ، وبالتالي اعتبرت غير صالحة للتطبيق السريري. لذلك على الرغم من أن التلدين يساعد في القضاء على المناطق غير المتبلورة ويزيد من القوة الميكانيكية للعينة [69] ، إلا أنه يؤدي أيضًا إلى انحرافات أبعاد ملحوظة ، خاصة في الطعوم القحفية المعقدة ذات الشكل التشريحي. ومع ذلك، لفهم ما إذا كانت الاختلافات مع إجراء المعالجة اللاحقة بالتلدين تتأثر بأبعاد وخطوط البدائل الاصطناعية القحفية ، يلزم إجراء مزيد من الدراسات.

ومع ذلك ، فإن المشاكل المتعلقة بإعادة بلورة المناطق غير المتبلورة والمتطلبات الإضافية لإجراءات المعالجة اللاحقة ذات درجة الحرارة العالية يمكن أن تؤثر على استخدام طعوم PEEK القحفية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد.

نظرًا لطريقة التصنيع طبقة تلو الأخرى، يتم تراكم كل طبقة جديدة فوق الطبقة السابقة قبل تصلب المادة من الذوبان ، مما يؤدي إلى انكماش الحجم في الطبقة السابقة. يساهم انكماش الحجم في ضعف الترابط بين الطبقات، وبالتالي فإن الأعدار الهيكلية غالبًا ما تقتصر على السطح الفاصل بين الطبقات [70]. تساهم كل هذه التأثيرات دائمًا إلى متطلبات التحكم الحراري المثالي أثناء عملية طباعة PEEK، جنبًا إلى جنب مع مراعاة مبادئ التصميم للتصنيع التراكمي.

حتى الآن، تم تصنيع طعوم PEEK PSIs من قبل شركات MedTech الخارجية. تستغرق طريقة الإنتاج هذه أحيانًا عدة أسابيع وتتطلب اجتماعات عديدة بين الأطباء والمهندسين الطبيين. علاوة على ذلك ، فإن المصاريف المتعلقة بتصنيع طعوم PEEK القحفية المخصصة مرتفعة وتعتمد على حجم العيب وشكله [71]. ومع ذلك، فإن استخدام تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد في المستشفيات سيكون مفيدًا للغاية. وهذا يمكن أن يقلل بشكل كبير من مدة الإنتاج وأوقات العلاج ، وبالتالي زيادة رضا المرضى والنتائج الجراحية. نظرًا لأن التصنيع التراكمي للزرعات الوجهية PSIs يتجه تدريجيًا نحو

بتقنية polyetheretherketone الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة  
الطباعة ثلاثية الأبعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

التصنيع الداخلي أو في نقاط الرعاية POC، يحتاج الأطباء إلى فهم العوامل المختلفة التي يمكن أن تؤثر على جودة الطعوم المصنعة. وفقاً للإرشادات المنشورة في "المنتجات الطبية المصنعة بشكل تراكمي - منظور إدارة الغذاء والدواء" ، مثل أي مزود خدمة خارجي ، يجب أن توفر مجموعات الطباعة ثلاثية الأبعاد في المستشفيات نفس الفعالية وجودة التصنيع للأجهزة الطبية [72]. إلى جانب ذلك ، اقترحت منظمات مثل الجمعية الأمريكية للاختبارات والمواد (ASTM) الدولية ، والمنظمة الدولية للتوحيد القياسي (ISO) ، وجمعية تطوير الأجهزة الطبية (AAMI) إجماعاً تقنياً قياسياً لأجهزة PEEK الطبية [73]. علاوة على ذلك، يجب تنفيذ التدابير التشغيلية الموحدة مثل بروتوكولات إدارة الجودة في بيئة المستشفى لتقييم ما إذا كان الجزء المطبوع ثلاثي الأبعاد المقصود يتوافق مع التطبيق السريري

تقدم معالجة AM لبوليمر البلاستيك الحراري PEEK لتصنيع الطعوم القحفية الكبيرة الحجم والمعقدة تحديات كبيرة بسبب القيود المرتبطة بالمعاملات الحرارية الكبيرة وتراكم الضغط المتبقي وعدم قدرة الطباعة ثلاثية الأبعاد على توفير درجات الحرارة المحيطة المطلوبة باستمرار. أن النسخة التجريبية من برنامج محدث من الشركة المصنعة للطباعة PEEK FFF ثلاثية الأبعاد، والتي تعد بزيادة تدريجية طبقة تلو الأخرى في درجة حرارة تدفق الهواء، ماتزال في مرحلة التطوير. لذلك، ستحتاج هذه النتائج إلى إعادة النظر فيها للوصول إلى الأداء المحسن لعملية طباعة FDM بتقنية PEEK للطعوم الطبية لتصنيعها في نقاط الرعاية POC. هناك جانب آخر يحتاج إلى الاهتمام وهو السلوك متباين الأوضاع لطعوم PEEK القحفية المطبوعة بتقنية FFF ثلاثية الأبعاد. نظراً لطريقة التصنيع طبقة تلو الأخرى، يجب اختبار الأداء متباين الأوضاع المحدد في التجارب المستقبلية التي تتناول الخصائص الميكانيكية الحيوية للطعوم القحفية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد.

كما اظهرت دراسة N.sharma و اخرون أن التقييم الكمي لدقة الأبعاد عن متوسط فرق  $\pm SD$  بمقدار  $0.60 \pm 0.03$  مم ، متوسط الفرق (Q1 إلى Q3) يبلغ  $-0.02$  ( -  $0.30$  إلى  $0.22$ ) مم ، وقيمة RMS قدرها  $0.60$  مم. توضح هذه النتائج أن دقة الأبعاد الكلية لطعم PEEK PSI النموذجية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد

كانت ضمن النطاق المقبول سريريًا لاستخدامه في عمليات إعادة البناء القحفي الوجهي [74].

#### الاستنتاجات و التوصيات :

باستخدام تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد ، من الممكن تصنيع زرعة محددة وفردية مسبقًا تسمح بإعادة بناء دقيقة.

المادة المثالية لعيوب الوجه والفكين غير موجودة حتى الآن ، لكن أظهر PEEK نتائج جيدة من الناحية الجمالية والوظيفية ، بمعدل دقة يعتبر ممتاز للتطبيق السريري. بالتالي عندما لا يكون العظم ذاتي المنشأ متوفر ، أو في حالات محددة بها عيوب كبيرة أو معقدة في منطقة الوجه والفكين ، فإن الطباعة ثلاثية الأبعاد باستخدام مادة ال PEEK هي واحدة من أفضل الخيارات لإعادة بناء هذه الأنواع من العيوب, خصوصا في بلدنا سوريا و كثرة الاصابات و التشوهات الناجمة عن الاصابات الحربية .

نوصي باجراء أبحاث تشمل مادة البولي ايترا ايترا كيتون مع مواد الطباعة الأخرى المتقبلة حيويا لاجراء مقارنات بينها من ناحية معدل دقة الطباعة و الوقت اللازم للطباعة و مقارنة الكلفة المادية و معدل رضى الجراح و المريض , اضافة لإنشاء مراكز طبية خاصة بالطباعة ضمن كل مشفى يتم فيه الطباعة ثلاثية الأبعاد لكل اقسام و تخصصات المشفى سواء لغايات تعليمية أو تشخيصية أو علاجية .

المراجع : References

- [1] J. Parthasarathy, “3D modeling, custom implants and its future perspectives in craniofacial surgery,” *Annals of Maxillofacial Surgery*, vol. 4, no. 1, pp. 9–18, 2014.
- [2] Chepelev L, Giannopoulos AA, Tang A, Mitsouras D, Rybicki FJ. Medical 3D printing: methods to standardize terminology and report trends. *3D Print Med*.2017;3:4.
- [3] R. Kaye, T. Goldstein, D. Zeltsman, D. A. Grande, and L. P. Smith, “Three dimensional printing: A review on the utility within medicine and otolaryngology,” *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 89, pp. 145–148, 2016.
- [4] Canstein C, Cachot P, Faust A, Stalder A, Bock J, Frydrychowicz A, et al. 3D MR flow analysis in realistic rapid-prototyping model systems of the thoracic aorta: comparison with in vivo data and computational fluid dynamics in identical vessel geometries. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;59(3):535–46.
- [5] Hoy MB. 3D printing: making things at the library. *Medical Reference Services Quarterly*. 2013;32(1):93–9.
- [6] Rengier F, Mehndiratta A, von Tengg-Kobligk H, Zechmann CM, Unterhinninghofen R, Kauczor H-U, et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2010;5(4):335–41.
- [7] Chae MP, Rozen WM, McMenemy PG, Findlay MW, Szychal RT, Hunter-Smith DJ. Emerging applications of bedside 3D printing in plastic surgery. *Frontiers in Surgery*. 2015;2:514 A *Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery Volume 3*
- [8] Mertz L. New world of 3-d printing offers “completely new ways of thinking”: q&a with author, engineer, and 3-d printing expert hod lipson. *IEEE Pulse*. 2013;4(6):12–4.
- [9] Ibrahim AM, Jose RR, Rabie AN, Gerstle TL, Lee BT, Lin SJ. Three-dimensional printing in developing countries. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2015;3(7).
- [10] Chan HH, Siewerdsen JH, Vescan A, Daly MJ, Prisman E, Irish JC. 3D rapid prototyping for otolaryngology—head and neck

- surgery: applications in image-guidance, surgical simulation and patient-specific modeling. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136370.
- [11] Mendez BM, Chiodo MV, Patel PA. Customized “In-Office” three-dimensional printing for virtual surgical planning in craniofacial surgery. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015;26(5):1584–6.
- [12] Cunningham LL, Madsen MJ, Peterson G. Stereolithographic modeling technology applied to tumor resection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005;63(6):873–8.
- [13] AlAli AB, Griffin MF, Butler PE. Three-dimensional printing surgical applications. *Eplasty*. 2015;15.
- [14] Dawood A, Marti BM, Sauret-Jackson V, Darwood A. 3D printing in dentistry. *British Dental Journal*. 2015;219(11):521–9.
- [15] Brix F, Hebbinghaus D, Meyer W. Verfahren und Vorrichtung für den Modellbau im Rahmen der orthopädischen und traumatologischen Operationsplanung. *Röntgenpraxis*. 1985;38:290–2.
- [16] Sinn DP, Cillo Jr JE, Miles BA. Stereolithography for craniofacial surgery. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2006;17(5):869–75.
- [17] Mankovich NJ, Cheeseman AM, Stoker NG. The display of three-dimensional anatomy
- [18] Suomalainen A, Stoor P, Mesimäki K, Kontio RK. Rapid prototyping modelling in oral and maxillofacial surgery: a two year retrospective study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2015;7(5):e605.
- [19] Frühwald J, Schicho KA, Figl M, Benesch T, Watzinger F, Kainberger F. Accuracy of craniofacial measurements: computed tomography and three-dimensional computed tomography compared with stereolithographic models. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2008;19(1):22–6.
- [20] Mehra P, Miner J, D’Innocenzo R, Nadershah M. Use of 3-d stereolithographic models in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2011;10(1):6–13.
- Eppley BL, Sadove AM. Computer-generated patient models for reconstruction of cranial and facial deformities. *Journal of Craniofacial Surgery*. 1998;9(6):548–56.

- [21] Chopra K, Gastman BR, Manson PN. Stereolithographic modeling in reconstructive surgery of the craniofacial skeleton after tumor resection. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2012;129(4):743e–5e.
- [22] Billiet T, Vandenhaute M, Schelfhout J, Van Vlierberghe S, Dubruel P. A review of trends and limitations in hydrogel-rapid prototyping for tissue engineering. *Biomaterials*. 2012;33(26):6020–41.
- [23] Hannen E. Recreating the original contour in tumor deformed mandibles for plate adapting. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;35(2):183–5.
- [24] Ono I, Gunji H, Suda K, Kaneko F. Method for preparing an exact-size model using helical volume scan computed tomography. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1994;93(7):1363.
- [25] Choi J-Y, Choi J-H, Kim N-K, Kim Y, Lee J-K, Kim M-K, et al. Analysis of errors in medical rapid prototyping models. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2002;31(1):23–32.
- [26] Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *Journal of Biological Engineering*. 2015;9(1):4.
- [27] Herlin C, Koppe M, Béziat J-L, Gleizal A. Rapid prototyping in craniofacial surgery: using a positioning guide after zygomatic osteotomy—a case report. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2011;39(5):376–9.
- [28] Krishnan S, Dawood A, Richards R, Henckel J, Hart A. A review of rapid prototyped surgical guides for patient-specific total knee replacement. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*. 2012;94(11):1457–61.
- [29] Flügge TV, Nelson K, Schmelzeisen R, Metzger MC. Three-dimensional plotting and printing of an implant drilling guide: simplifying guided implant surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013;71(8):1340–6.
- [30] George E, Liacouras P, Lee TC, Mitsouras D. 3D-printed patient-specific models for CT- and MRI-guide procedure planning. *Am J Neuroradiol*. 2017b;doi:10.3174/ajnr.A5189.



- [31] Liacouras, G. E, Rybicki FJ, Mitsouras D. Measuring and establishing the accuracy & reproducibility of 3D-printed medical models. *Radiographics*. 2017a; doi:10.1148/rg.2017160165.
- [32] Lethaus B, Poort L, Böckmann R, Smeets R, Tolba R, Kessler P. Additive manufacturing for microvascular reconstruction of the mandible in 20 patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2012;40(1):43–6.
- [33] Salmi M, Paloheimo K-S, Tuomi J, Wolff J, Mäkitie A. Accuracy of medical models made by additive manufacturing (rapid manufacturing). *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2013;41(7):603–9.
- [34] Choi JW, Kim N. Clinical application of three-dimensional printing technology in craniofacial plastic surgery. *Archives of Plastic Surgery*. 2015;42(3):267–77.
- [35] Chang PS-H, Parker TH, Patrick CW, Miller MJ. The accuracy of stereolithography in planning craniofacial bone replacement. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2003;14(2):164–70.
- [36] Shqaidef A, Ayoub AF, Khambay BS. How accurate are rapid prototyped (RP) final orthognathic surgical wafers? A pilot study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;52(7):609–14.
- [37] Poukens J, Haex J, Riediger D. The use of rapid prototyping in the preoperative planning of distraction osteogenesis of the cranio-maxillofacial skeleton. *Computer Aided Surgery*. 2003;8(3):146–54.
- [38] Tabakovic SZ, Konstantinovic VS, Radosavljevic R, Movrin D, Hadžistevec M, Hatab N. Application of computer-aided designing and rapid prototyping technologies in reconstruction of blowout fractures of the orbital floor. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015;26(5):1558–63.
- [39] Metzger MC, Hohlweg-Majert B, Schwarz U, Teschner M, Hammer B, Schmelzeisen R.

- Manufacturing splints for orthognathic surgery using a three-dimensional printer. Oral  
Three-Dimensional Printing: A Novel Technology for Use in Oral and Maxillofacial Operations  
<http://dx.doi.org/10.5772/63315519>Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.2008;105(2):e1–7.
- [40] Fantini M, De Crescenzo F, Ciocca L. Design and rapid manufacturing of anatomical prosthesis for facial rehabilitation. International Journal on Interactive Design and Manufacturing (IJIDeM). 2013;7(1):51–62.
- [41] Lim KHA, Loo ZY, Goldie SJ, Adams JW, McMenamin PG. Use of 3D printed models in medical education: a randomized control trial comparing 3D prints versus cadaveric materials for learning external cardiac anatomy. Anatomical Sciences Education. 2015.
- [42] Fan JP, Tsui CP, Tang CY, Chow CL. Influence of interphase layer on the overall elasto-plastic behaviors of HA/PEEK biocomposite. Biomaterials. 2004;25:5363–73.
- [43] Green S. A polyaryletherketone biomaterial for use in medical implant applications. Chem Artic News. 2015;5:1–9.
- [44] Ferguson SJ, Visser JM, Polikeit A. The long-term mechanical integrity of non-reinforced PEEK-OPTIMA polymer for demanding spinal applications: experimental and finite-element analysis. Eur Spine J. 2006;15:149–56.
- [45] Bradley JSH, Hastings GW, Johnson-Nurse C. Carbon fibre reinforced epoxy as a high strength, low modulus material for internal fixation plates. Biomaterials. 1980;1:38–40.
- [46] Kizuki T, Matsushita T, Kokubo T. Apatite-forming PEEK with TiO<sub>2</sub> surface layer coating. J Mater Sci Mater Med. 2015;26:5359.
- [47] Lin TW, Corvelli AA, Frondoza CG, Roberts JC, Hungerford DS. Glass peek composite promotes proliferation and osteocalcin production of human osteoblastic cells. J Biomed Mater Res. 1997;36:137–44.

- [48] Scolozzi P, Martinez A, Jaques B. Complex orbito-fronto-temporal reconstruction using computer-designed PEEK implant. *J Craniofac Surg.* 2007;18:224–8.
- [49] Abu Bakar MS, Cheang P, Khor KA. Mechanical properties of injection molded hydroxyapatite polyetheretherketone biocomposites. *Compos Sci Technol.* 2003;63:421–5.
- [50] Wu X, Liu X, Wei J, Ma J, Deng F, Wei S. Nano-TiO<sub>2</sub>/PEEK bioactive composite as a bone substitute material: in vitro and in vivo studies. *Int J Nanomed.* 2012;7:1215–25.
- [51] Wang DH, Tanc JB, Tan LS. Grafting of vapor-grown carbon nanofibers (VGCNF) with a hyperbranched poly(ether-ketone). *Mater Sci Eng B.* 2006;132:103–7.
- [52] Morrison CMR, MacDonald C, Wykman A, Goldie I, Grant MH. In vitro biocompatibility testing of polymers for orthopaedic implants using cultured fibroblasts and osteoblasts. *Biomaterials.* 1995;16:987–92.
- [53] Wang L, He S, Wu X, Liang S, Mu Z, Wei J, et al. Polyetheretherketone/nano-fluorohydroxyapatite composite with antimicrobial activity and osseointegration properties. *Biomaterials.* 2014;35:6758–75.
- [54] Hanasono MM, Goel N, DeMonte F. Calvarial reconstruction with polyetheretherketone implants. *Ann Plastic Surg.* 2009;62:653–5.
- [55] Wang DH, Tanc JB, Tan LS. Grafting of vapor-grown carbon nanofibers (VGCNF) with a hyperbranched poly(ether-ketone). *Mater Sci Eng B.* 2006;132:103–7.
- [56] Goodsonb ML, Farr D, Keith D, Banks RJ. Use of two-piece polyetheretherketone (PEEK) implants in orbitozygomatic reconstruction. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50:268–9.
- [57] Jalbert F, Boetto S, Nadon F, Lauwers F, Schmidt E, Lopez R. One-step primary reconstruction for complex craniofacial resection with PEEK custom-made implants. *J Cranio Maxillo Fac surg.* 2014;42:141–8.
- [58] Lethaus B, Safi Y, ter Laak-Poort M, Kloss-Brandstatter A, Banki F, Robbenmenke C, et al. Cranioplasty with customized titanium and PEEK implants in a mechanical stress model. *J*

Neurotrauma. 2012;29:1077–83. J Mater Sci: Mater Med (2016)

27:118 Page 9 of 11 118

[59]O'Reilly EB, Barnett S, Madden C, Welch B, Mickey B, Rozen S. Computed-tomography modeled polyether ether ketone (PEEK) implants in revision cranioplasty. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2015;68:329–38.

[60]Zhang, J.; Tian, W.; Chen, J.; Yu, J.; Zhang, J.; Chen, J. The application of polyetheretherketone (PEEK) implants in cranioplasty. Brain Res. Bull. **2019**, 153, 143–149. [CrossRef]

[61]O'eilly, E.B.; Barnett, S.; Madden, C.; Welch, B.; Mickey, B.; Rozen, S. Computed-tomography modeled polyether ether ketone (PEEK) implants in revision cranioplasty. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. **2015**, 68,329–338. [CrossRef]

[62]Thien, A.; King, N.K.; Ang, B.T.; Wang, E.; Ng, I. Comparison of polyetheretherketone and titanium cranioplasty after decompressive craniectomy. World Neurosurg. **2015**, 83, 176–180. [CrossRef]

[63]Honigmann, P.; Sharma, N.; Okolo, B.; Popp, U.; Msallem, B.; Thieringer, F.M. Patient-Specific Surgical Implants Made of 3D Printed PEEK: Material, Technology, and Scope of Surgical Application. Biomed. Res. Int. **2018**, 2018, 4520636. [CrossRef]

[64]Yang, C.; Tian, X.; Li, D.; Cao, Y.; Zhao, F.; Shi, C. Influence of thermal processing conditions in 3D printing on the crystallinity and mechanical properties of PEEK material. J. Mater. Process. Technol. **2017**, 248, 1–7. [CrossRef]

[65]Vaezi, M.; Yang, S. Extrusion-based additive manufacturing of PEEK for biomedical applications. Virtual Phys. Prototyp. **2015**, 10, 123–135. [CrossRef]

[66]Jin, L.; Ball, J.; Bremner, T.; Sue, H.J. Crystallization behavior and morphological characterization of polyether ether ketone). Polymer **2014**, 55, 5255–5265. [CrossRef]

[67]Conrad, T.L.; Jaekel, D.J.; Kurtz, S.M.; Roeder, R.K. Effects of the mold temperature on the mechanical properties and crystallinity of hydroxyapatite whisker-reinforced polyetheretherketone scaffolds. J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater. **2013**, 101, 576–583. [CrossRef]

- [68]Das, A.; Chatham, C.A.; Fallon, J.J.; Zawaski, C.E.; Gilmer, E.L.; Williams, C.B.; Bortner, M.J. Current understanding and challenges in high temperature additive manufacturing of engineering thermoplastic polymers. *Addit. Manuf.* **2020**, *34*, 101218. [CrossRef]
- [69]Basgul, C.; Yu, T.; MacDonald, D.W.; Siskey, R.; Marcolongo, M.; Kurtz, S.M. Does annealing improve the interlayer adhesion and structural integrity of FFF 3D printed PEEK lumbar spinal cages? *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **2020**, *102*, 103455. [CrossRef]
- [70]Wu, W.; Geng, P.; Li, G.; Zhao, D.; Zhang, H.; Zhao, J. Influence of Layer Thickness and Raster Angle on the Mechanical Properties of 3D-Printed PEEK and a Comparative Mechanical Study between PEEK and ABS. *Materials* **2015**, *8*, 5834–5846. [CrossRef]
- [71]Lethaus, B.; Poort ter Laak, M.; Laeven, P.; Beerens, M.; Koper, D.; Poukens, J.; Kessler, P. A treatment algorithm for patients with large skull bone defects and first results. *J. Craniomaxillofac. Surg.* **2011**, *39*, 435–440. [CrossRef] [PubMed].
- [72]Christensen, A.; Rybicki, F.J. Maintaining safety and efficacy for 3D printing in medicine. *3D Print. Med.* **2017**, *3*, 1. [CrossRef] [PubMed] *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 2818 17 of 17
- [73]Graham, J.; Peck, J. FDA Regulation of PEEK Implants PEEK Biomaterials Handbook, 2nd ed.; William Andrew Publishing, Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 431–445.
- [74]Sharma, N.; Cao, S.; Msallem, B.; Kunz, C.; Brantner, P.; Honigmann, P.; Thieringer, F.M. Effects of Steam Sterilization on 3D Printed Biocompatible Resin Materials for Surgical Guides—An Accuracy Assessment Study. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1506.

بتقنية polyetheretherketone تقييم الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة  
الطباعة ثلاثية الابعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

---

## الكشف عن متبقيات التتراسايكلينات في عينات

### كبد الفروج في محافظة ريف دمشق □ سورية

د. عبد الكريم حلاق<sup>1</sup> و ط. ب. احمد قويدر<sup>2</sup>

1. مدرس في قسم الصحة العامة و الطب الوقائي - كلية الطب البيطري - جامعة حماه.
2. طالب ماجستير صحة عامة في قسم الصحة العامة و الطب الوقائي - كلية الطب البيطري - جامعة حماه.

#### الملخص باللغة العربية:

أجريت هذه الدراسة للكشف عن متبقيات ثلاث مركبات من مجموعة التتراسايكلينات، حيث تم جمع 24 عينة من كبد الفروج من أربع مدن منتشرة في محافظة ريف دمشق (دوما، معربا، النبك و الضمير). لتحليل متبقيات التتراسايكلينات استخدمت تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء وذلك بفصلها على عمود تحليل C18 و تم استخدام طور متحرك ناتج عن مزج ثلاث محاليل هي الأسيتونتريل و الميثانول و حمض الأوكزاليك بنسبة (30, 10, 60%) و بتدفق 1مل/دقيقة وعلى طول موجة 350 نانو متر. تم استخلاص التتراسايكلينات بطريقة التحليل الرسمية (AOAC, 1995) (995.09). دلت النتائج أن هناك 22 عينة من اصل 24 عينة كبد (91.67%) ايجابية لمتبقيات التتراسايكلينات منها 13 عينة احتوت على تراكيز لمتبقيات الأوكسي تتراسايكلين (5 عينات) و للدوكسي سايكلين (8 عينات) اعلى من الحد المسوح به محليا (300 ميكروغرام/كغ) في حين كانت جميع متبقيات الكلور تتراسايكلين في الكبد ادنى من الحد المسوح به. اعلى نسبة متبقيات للتتراسايكلينات كانت للدوكسي سايكلين و اخفضها كانت للكلور تتراسايكلين. الفروقات في تراكيز متبقيات التتراسايكلينات المدروسة ما بين مناطق الدراسة الأربعة كانت غير معنوية ( $P>0.05$ ) ما عدا الفروقات في تركيز متبقيات الأوكسي تتراسايكلين ما بين العينات التي تم جمعها من منطقة دوما و منطقة النبك فقد كانت معنوية ( $P<0.05$ ).

الكلمات المفتاحية: الدوكسي سايكلين، الأوكسي تتراسايكلين، الكلور تتراسايكلين، متبقيات، كبد، فروج.

## Detection of Tetracycline residues in broiler liver samples in Damascus Countryside Governorate- Syria

Dr. Abdulkarim Hallak<sup>1</sup> and Vet. Dr. Ahmad Quaider<sup>2</sup>

1. Lecturer in the department of public health and preventive medicine- veterinary faculty - Hama University.
2. Master candidate –Department of public health and preventive medicine- Veterinary faculty - Hama University .

### Abstract:

A total of 24 chicken liver samples was collected from four cities in Damascus Countryside Governorate (Duma, Maraba, Nabk and Dmer). The samples analyzed for tetracycline residues. The tetracycline residues were determined by using HPLC technique (according to AOAC method No 995.09, 1995), with following conditions: C<sup>18</sup> column, mobile phase containing: acetonitrile: methanol: oxalic acid (30:10:60), 350 nm wave length, 1 ml/min flow rate. Results showed that 22 samples (from 24 samples) are positive for tetracycline residues (91.67%). 13 from 22 positive samples contain oxytetracycline (5 samples) and doxycycline (8 samples) residues higher than local MRL (300 µg/kg w.w), but chlortetracycline residues were lower than MRL. The changes in the tetracycline concentrations in the liver samples is not significantly differences ( $P>0.05$ ) for all studied cites except the changes in oxytetracycline residues in liver samples between Duma and Nabk were significantly differences ( $P<0.05$ ). .

Key words: doxycycline, oxytetracycline, chlortetracycline, residue, liver, broiler



## 1\_ المقدمة:

إن وجود بقايا المضادات الحيوية في الأغذية ذات الأصل الحيواني أصبح مصدر قلق كبير في عالم الصحة العامة والتجارة مما أسهم بقيام الهيئات الحكومية والمنظمات الدولية باتخاذ معايير وإرشادات ولوائح خاصة لضمان سلامة الغذاء وتسهيل التجارة بين الدول (Alaboudi et al , 2013)، ففي البلدان النامية، تتزايد المخاوف بشأن سلامة الغذاء خاصةً ذو المصدر الحيواني لأن عدداً متزايداً من الناس يحتاجون إلى أغذية سوقية أكبر ، وهذا على الأرجح يثير الاستخدام غير القانوني للمواد غير المرخصة في تربية الحيوانات وعدم مراعاة فترة السحب قبل بيع الأغذية ذات المصدر الحيواني (Donkor et al , 2011)، بالإضافة إلى ذلك، قد يؤدي التعرض البشري لمستويات عالية من بقايا المضادات الحيوية من مصادر حيوانية إلى تقاوم الاستجابة المناعية لدى الأفراد ذوي المناعة المنخفضة مما يؤثر سلباً على صحتهم ( Normanno et al 2007) ، و قد يؤدي سوء استخدام المضادات الحيوية إلى تطوير سلالات مقاومة من البكتيريا، وبالتالي تقليل كفاءة المضادات الحيوية المستخدمة في علاج الحيوانات، مما يؤدي إلى فشل علاج الماشية ، ويؤثر سلباً على صحة الحيوان مما يقودنا لكثرة الأمراض وقلّة استجابة للمركبات الدوائية (Laxminarayan et al ,2013).

تستخدم المضادات الحيوية على نطاق واسع في مجال تربية الدواجن وذلك للمعالجة أو الوقاية من الأمراض البكتيرية التي تنتشر عند الطيور بشكل عام و طيور اللحم بشكل خاص (Kibruyesfa and Naol , 2017) ، و من أوسع المضادات الحيوية استعمالاً و انتشاراً في مجال تربية طيور اللحم هي التتراسايكلينات و التي تضم العديد من المركبات مثل الدوكسي سايكلين، الأوكسي تتراسايكلين و الكلور تتراسايكلين (حموية، 2005). وتتميز مركبات التتراسايكلينات بطيفها الواسع المضاد للبكتريا الإيجابية و السلبية لصبغة غرام و المسببة للعديد من الأمراض التنفسية و البولية و الهضمية بالإضافة إلى ذلك تتميز مركبات هذه المجموعة بسهولة انحلالها بالماء و سهولة امتصاصها من الأمعاء الدقيقة ، حيث تتوزع في جميع سوائل الجسم و أنسجته و أعضائه و تطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلى، وتطرح أيضاً عن طريق الصفراء و

يطرح الجزء غير الممتص عن طريق البراز، إضافة لذلك يمكن أن تطرح عن طريق الحليب (Emea, 1997).

إن الاستخدام المكثف للمضادات الحيوية بشكل عام و التتراسايكلينات بشكل خاص في مجال تربية طيور اللحم ، بالإضافة إلى عدم الاستخدام الصحيح من قبل مربّي الدواجن من خلال استخدام جرعات كبيرة و لفترات طويلة و عدم التقيد بفترة السحب كان له آثار سلبية وخطيرة على صحة الإنسان و الحيوان (Nonga et al,2009) ، ويعتبر وجود متبقيات التتراسايكلينات في لحوم و أعضاء الفروج من أهم الآثار السلبية الخطيرة حيث يمكن أن تصل هذه المتبقيات الدوائية إلى الإنسان عن طريق تناول لحوم و أعضاء الفروج (Tajick and shohreh, 2006) ، و الذي بدوره يؤدي إلى تنامي و تطور المقاومة الجرثومية ( Apata, 2009 ) ، إضافة إلى ذلك يمكن أن يكون لها تأثيرات على الأعضاء الداخلية كالكبد و الكلى (Laxminarayan et al ,2013). أيضاً إن تناول كميات كبيرة من بقايا هذه المركبات عند الأطفال سيؤدي إلى تلطخ الأسنان و العظام و اضطرابات معوية (تأثير على ميكروفلورا الأمعاء) و تأثيرات مناعية خطيرة (Lawal et al, 2015. Keyvan et al ,2020).

ولتقييم مدى أمان المنتجات الحيوانية من جراء وجود بقايا المضادات الحيوية بشكل عام و التتراسايكلينات بشكل خاص فقد تم وضع حدود أمان لكل مضاد حيوي في كل نسيج قابل للاستهلاك البشري سمي الحد الأقصى المسموح به (MRL) وذلك من قبل الاتحاد الأوروبي (EU, 2009) و الكوديكس الدولي (CAC, 2006) ، إضافة إلى المنظمات الصحية في كل بلد و من ضمنها الجمهورية العربية السورية حيث أن هيئة المواصفات و المقاييس العربية السورية أصدرت مواصفة تحدد الحدود القصوى المسموح بها لكل مركب دوائي (2011\3605) ، فمثلاً الحد المسموح به لمركبات التتراسايكلينات (بشكل مفرد) في كبد الفروج هو 300 ميكروغرام/كغ وزن رطب حسب المواصفة القياسية السورية المذكورة أعلاه. وتشير العديد من الدراسات في مختلف البلدان وبخاصة البلدان النامية أن لحوم و أعضاء الفروج تحتوي على متبقيات للتتراسايكلينات، مع وجود نسب خطيرة من العينات التي تحتوي على تراكيز تفوق الحدود المسموح بها (Hussein and Khalil, 2013. Al-Ghamdi et al, 2000, Sarker et al, 2018)

بالرغم من كثافة استخدام التتراسايكلينات في السوق المحلية إلا أن الدراسات قليلة حول متبقيات هذه المجموعة في أعضاء الفروج الداخلية، حيث كان هناك دراسة للباحث (شريف و آخرون، 2020) عن دراسة متبقيات الدوكسي سايكلين في عينات كبد الفروج في مدينة اللاذقية ، و بحث ماجستير عن متبقيات التتراسايكلينات في عضلات و أعضاء الفروج في مدينة حمص (بلال ، 2018) ، و قد بين هذين الباحثين أن هناك مستويات عالية نسبياً من متبقيات التتراسايكلينات في كبد الفروج في محافظتي اللاذقية و حمص. ولهذا فقد اتجهنا في بحثنا هذا بهدف تكثيف الدراسات الاستقصائية حول الكشف عن متبقيات التتراسايكلينات عند طيور اللحم في أربع مدن متباعدة نسبياً في محافظة ريف دمشق.

## 2\_ أهداف البحث :

1. الكشف عن متبقيات التتراسايكلينات (دوكسي سايكلين، أوكسي تتراسايكلين و كلورتتراسايكلين) في عينات كبد الفروج المعدة للبيع بقصد الاستهلاك البشري في محافظة ريف دمشق.
2. تحديد مدى صلاحية كبد الفروج للاستهلاك البشري بمقارنة تراكيز متبقيات التتراسايكلينات بالحدود المسموحة محليا .
3. تقييم مدى كثافة استخدام مركبات التتراسايكلينات و مدى الالتزام بزمان سحب الدواء قبل التسويق.

## 3\_ المواد و الطرق المستخدمة :

**الزجاجيات والأدوات المستخدمة:** زجاجيات مختلفة و بحجوم مختلفة ( أنابيب، بياشر، ماصات، بالون معياري)، أنابيب تثقل بلاستيكية سعة 50 مل ، و أنابيب بلاستيكية سعة 12مل، أكياس نايلون ذات آلية إغلاق، حافظات فليينية (حافظات ثنائية الجدران لحفظ العينات المجموعة من الأسواق).

**المواد الكيميائية:** تم استخدام مواد كيميائية مخبرية خاصة بالتحليل على جهاز الكروماتوغرافيا السائلة (HPLC grade) وهي: أسيتونتريل، ميثانول، حمض الأوكزاليك، حمض الليمون، فوسفات ثنائية الصوديوم الهيدروجينية المائية ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ )، EDTA-2Na ، ماء منزوع الشوارد خاص بجهاز الكروماتوغرافيا السائلة ذو ناقلية شبه

معدومة من شركات عالمية ، مواد معيارية صنع شركة سيغما لكل من الأوكسي تتراسايكلين معياري تركيز 100%، كلورتتراسايكلين معياري تركيز 100%، دوكسي سايكلين معياري تركيز 100%.

**الأجهزة:** ميزان دقيق طراز (HF-400)، جهاز أمواج فوق صوتية (ultrasonic) طراز (LC 60-H)، مثقلة طراز (KUBOTA 5400)، جهاز مقياس الحموضة طراز (HM-60G)، جهاز رج (vortex) طراز (NX-10)، جهاز طحن عينات طراز ستارميكس، جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC) طراز (LC-10) صنع شركة شيمادزو اليابانية ، عمود تحليل C18 (25 cm x 4.6 mm, 5 µm) شركة SUPELCO Analytical، خراطيش تنقية C18.

**جمع العينات:** لقد تم جمع عينات كبد الفروج من أربع مدن في محافظة ريف دمشق و هي (دوما، معربا، الضمير و النبك) ، عدد العينات التي جمعت كانت 6 عينات كبد من كل منطقة من المناطق الأربعة بحيث كل عينة هي عبارة عن مزيج من ثلاث عينات، ليكون مجموع العينات من المناطق الاربعة 24 عينة بحيث يتم تحليل مركبات التتراسايكلينات الثلاثة في كل عينة ، بعد جمع العينات تم وضعها في أكياس نايلون مدعمة بألية إغلاق و تم حفظها في حافظة مبردة ثم أرسلت إلى المخبر لتحتفظ بالثلاثة بدرجة حرارة -8 مئوية.

**تحضير العينات:** تم استخراج العينات من الثلاجة ثم تم طحن كل عينة بجهاز طحن العينات ليتم مجانستها بشكل جيد ثم أخذ وزن 5 غ من كل عينة لتتم عملية الاستخلاص.

**استخلاص التتراسايكلينات :** تم اعتماد الطريقة الرسمية للتتراسايكلينات رقم 995.09 ( AOAC, 1995 ) في استخلاص وتحليل التتراسايكلينات مع بعض التعديلات و التي تتلخص بالمراحل التالية:

## تحضير المحاليل:

### 1. محلول الاستخلاص (Mcllvaine buffer-EDTA) يحضر على الترتيب

التالي:

#### أولاً: تحضير MClIvaine Buffer (pH = 4)

- تحضير محلول (0.2 M) من فوسفات الصوديوم: يوزن 28.4 غ من  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  ويحل في 500 مل ماء مؤين ثم يكمل الحجم الى 1000 مل من الماء المؤين.
- تحضير محلول (0.1 M) من حمض الليمون: يوزن 21 غ من حمض الليمون ويحل في 500 مل ماء مؤين ثم يكمل الحجم الى 1000 مل من الماء المؤين.
- يمزج محلول حمض الليمون (1 لتر) مع 625 مل من محلول  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  في وعاء سعة 2 لتر فنحصل على كمية (1625 مل).
- يعاير ال pH (4) بواسطة محلول HCl (8.5 مل/لتر ماء) أو محلول NaOH (4 غ/لتر ماء).

#### ثانياً: تحضير MClIvaine Buffer-EDTA

- يوزن 60.5 غ من EDTA و يحل في بفر MClIvaine (1625 مل) فيصبح محلول الإستخلاص جاهز.

### 2. تحضير محلول الشطف (Methanolic oxalic acid):

- يوزن 1.26 غ من حمض الأوكزاليك و يحل في 300 مل ميثانول ثم يكمل الحجم الى 1000 مل ميثانول.

**طريقة الاستخلاص:** يوضع 5 غ من عينة الكبد في أنبوب التثقيل و يضاف لها 20 مل من محلول الاستخلاص ويغلق الأنبوب بالسدادة ثم يوضع على جهاز الرج لمدة 10 دقائق ، بعد ذلك تثقل العينة بسرعة 2500 دورة بالدقيقة لمدة 10 دقائق ، و يؤخذ الجزء الطافي و يوضع في أنبوب تثقيل آخر سعة 50 مل.

تكرر العملية على الجزء المتبقي بإضافة 20 مل من محلول الاستخلاص و يوضع على جهاز الرج لمدة 5 دقائق ثم تثقل العينة على سرعة 2500 دورة بالدقيقة و يؤخذ الجزء الطافي و يضاف إلى الجزء السابق ، أخيراً تكرر العملية نفسها بإضافة 10 مل من محلول الاستخلاص و بعد التثقيل يضاف الجزء الطافي إلى الجزئين السابقين ، ترشح

كمية الاستخلاص الناتجة بواسطة فلتر ترشيح بعد تبليله بمحلول الاستخلاص للتخلص من أي أجزاء عضوية في محلول العينة.

**تنقية العينة:** يتم تنقية محلول العينة المستخلصة بواسطة الاستخلاص بالطور الصلب (SPE) والذي هو اختصار للكلمات التالية (Solid Phase Extraction) ، حيث أن هذه العملية تطبق باستخدام أعمدة بلاستيكية أو خراطيش بلاستيكية (Cartridge) تحوي مادة التنقية (silica-C18) بحمولة 5 ملغ و سعة 5 مل والغاية منها احتجاز التتراسايكلينات في الخرطوشة و التخلص من بقية المواد العضوية ، وتتم العملية على النحو التالي: يتم تفعيل خرطوشة التنقية (C18) بتمرير 20 مل ميثانول مخبري ثم 20 مل ماء مؤين على التوالي ويجب أن لا يجف ، بعد ذلك يطبق محلول العينة بتمريرها ببطء (بتدفق 1-2 مل/دقيقة) ، ثم يغسل الأنبوب ب 2 مل من محلول الاستخلاص و يمرر بالخرطوشة لضمان عدم بقاء أي أثر متبقي بالأنبوب و بعد ذلك يغسل القمع الموضوع فوق الخرطوشة ب 2 مل من محلول الاستخلاص و يمرر في الخرطوشة .

يتم إمرار الهواء من خلال الخرطوشة حتى تجف ، ثم يتم إمرار محلول الشطف وهو ميثانوليك أوكزاليك أسيد والذي يعتبر المادة التي ستخرج التتراسايكلينات المحتجزة في الخرطوشة إن وجدت ، حيث يمرر 6 مل من هذا المحلول بسرعة تدفق 1 مل/دقيقة ، و يجمع هذا المحلول من نهاية الخرطوشة في بالون سعة 10 مل ، بعد ذلك يكمل الحجم الى 10 مل بالماء المؤين وبهذا يصبح مستخلص العينة جاهز للتحليل و الكشف عن التتراسايكلينات بواسطة جهاز الكروماتوغرافيا السائلة حيث سيتم تحليل كل من الأوكسي تتراسايكلين ، الدوكسي سايكلين و الكلور تتراسايكلين في كل عينة.

**طريقة التحليل:** تم اتباع طريقة التحليل الرسمية رقم 995.09 ( AOAC, 1995 ) مع بعض التعديلات حيث تم استخدام عمود C18 لفصل التتراسايكلينات و باستخدام طور متحرك ناتج عن مزج ثلاث محاليل هي حمض الأوكزاليك و الأسيتونتريل و الميثانول بنسب مزج (10/30/60)% على التوالي و بتدفق 1 مل/دقيقة و بدرجة حرارة 40 مئوية و على طول موجة 350 نانومتر.

**تحضير حمض الأوكزاليك:** يوزن 1.26 غ من حمض الأوكزاليك في 50 مل ماء مؤين و يمدد المحلول إلى 1000 مل بواسطة الماء المؤين.

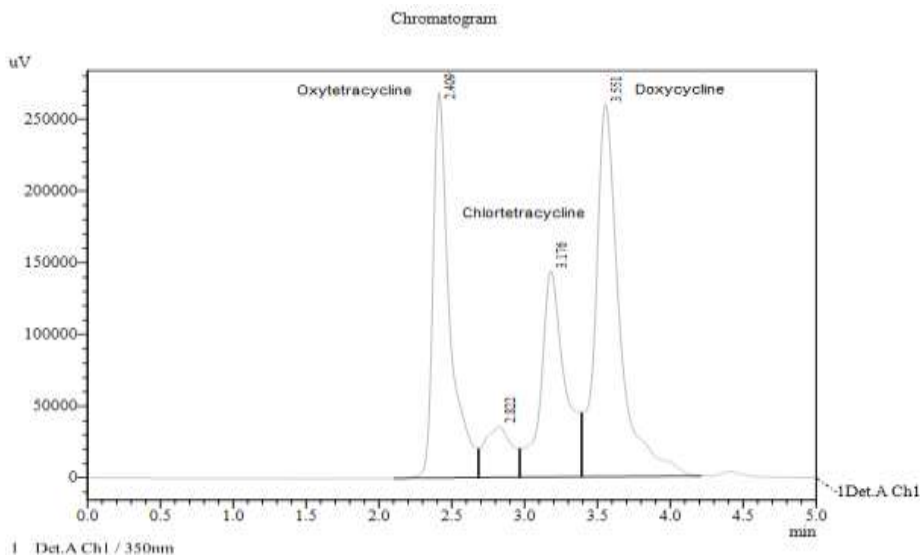
تحضير عينات التثبيت لحساب نسبة الاسترجاع: تم إضافة 100 ميكروغرام من مزيج التتراسايكلينات إلى ثلاث عينات كبد مأخوذة من مزارع لم تستخدم أي من التتراسايكلينات في المعالجة أو الوقاية ومن ثم تم تطبيق عملية الاستخلاص بكامل مراحلها. تحضير المحاليل المعيارية للتتراسايكلينات: تم أخذ وزنة 25 ملغ من الأوكسي تتراسايكلين، الكلور تتراسايكلين و الدوكسي سايكلين كل على حدا و حلها في بالون سعة 25 مل من الطور المتحرك، وبعد ذلك يؤخذ 1 مل من كل مادة معيارية منحلة و توضع في بالون سعة 20 مل و تمزج ، ومن ثم يكمل الحجم بالطور المتحرك الى 20 مل فيصبح التركيز النهائي 50 ميكروغرام/مل . بعد ذلك يحضر محلول مزيج من المضادات الحيوية الثلاث السابقة بأخذ 1 مل من كل محلول معياري تم تحضيره سابقا و يوضع في بالون معياري سعة 20 مل و يمدد بالطور المتحرك.

#### 4\_ معالجة البيانات إحصائياً:

تم استخدام برنامج مايكروسوفت إكسل في حساب المتوسطات و الانحرافات المعيارية و الرسوم البيانية، و تم استخدام برنامج 7 Origin pro في حساب درجة المعنوية عند قيمة  $P=0.05$  .

#### 5\_ النتائج :

بعد أن تم تحضير جهاز الكروماتوغرافيا السائلة للعمل و تطبيق الطور المتحرك ترك الجهاز فترة ليستقر على الشروط التحليلية الخاصة بالتتراسايكلينات، بعد ذلك تم حقن مركبات التتراسايكلينات الثلاث كل على حدا لمعرفة زمن احتباس كل منهما، وبعد ذلك تم حقن مزيج التتراسايكلينات عدة مرات و تم حساب متوسط مساحة كل ذروة (شكل رقم 1).



شكل رقم (1). المخطط الكروماتوغرافي لمزيج مركبات التتراسايكلينات المعيارية.

بعد ذلك تم تطبيق عينات الاسترجاع عدة مرات ليتم حساب نسبة استرجاع كل مركب وذلك لتقييم طريقة الاستخلاص التي تم تطبيقها بالشروط المتاحة في المخبر وذلك بتطبيق العلاقة التالية: نسبة الاسترجاع = التركيز المحسوب/التركيز المضاف مضروباً في 100.

بينت النتائج التي حصلنا عليها أن نسبة الاسترجاع كانت للدوكسي سايكلين و الأوكسي تتراسايكلين و الكلوتتراسايكلين هي 98.9, 97.4 و 97.6 % على التوالي و بالتالي يمكن أن تكون طريقة الاستخلاص المتبعة في هذا البحث ذات مصداقية و يمكن اعتمادها لتحليل متبقيات التتراسايكلينات في النسيج الكبدي للطيور ، حيث أنه و بحسب الباحثة (Abu-Raya et all,2013) يمكن قبول نسب استرجاع المضادات الحيوية من الأنسجة الحيوانية إذا كانت ضمن المجال 60-115%.

#### تحليل متبقيات التتراسايكلينات في عينات كبد الفروج:

تم تحليل متبقيات التتراسايكلينات الثلاث في مستخلص كل عينة من عينات الكبد التي تم جمعها من مناطق الدراسة الأربعة و البالغ عددها 24 عينة، وقد دلت نتائج التحليل أن هناك 22 عينة (91.67%) احتوت على متبقيات لواحد على الأقل من التتراسايكلينات الثلاث المدروسة، حيث تراوحت العينات الإيجابية من احتوائها على مركب واحد إلى



عينات احتوت على متبقيات للمركبات الثلاث معاً، و كان هناك عيني كبد فقط (8.33%) خالية من أي متبقي ضمنها، إحداها في منطقة دوما (عينة رقم 4) و الأخرى في منطقة معربا (عينة رقم 6).

### تركيز متبقيات الأوكسي تتراسايكلين في عينات كبد الفروج:

يبين الجدول رقم (1) نتائج تركيز متبقيات الأوكسي تتراسايكلين في عينات كبد الفروج لمناطق الدراسة الأربعة. يلاحظ من خلال النتائج التي توصلنا إليها أن هناك كثافة في استخدام الأوكسي تتراسايكلين في مناطق الدراسة حيث كانت نسبة العينات الإيجابية لوجود متبقيات الأوكسي تتراسايكلين في كبد الفروج 19 عينة (79.17%) مقابل خمسة عينات سلبية (20.83%).

نلاحظ من خلال الجدول رقم (1) أن عينات الكبد في منطقة الضمير جميعها كانت إيجابية و تراوح تركيز متبقيات الأوكسي تتراسايكلين فيها ما بين 4.61 و 382.70 ميكروغرام/كغ وزن رطب و بمتوسط عام بلغ 156.31 ميكروغرام/كغ، أما عينات الكبد التي تم جمعها من منطقة النبك فقد كان هناك عينة واحدة سلبية فقط و خمسة عينات إيجابية و تراوح تركيز متبقيات الأوكسي تتراسايكلين فيها ما بين 9.26 و 375.67 ميكروغرام/كغ و كان متوسط المتبقيات في العينات الإيجابية (230.89 ميكروغرام/كغ) و المتوسط العام (192.41 ميكروغرام/كغ) هو الأعلى بين عينات كبد الفروج في المناطق الأربعة. أدنى متوسط لمتبقيات الأوكسي تتراسايكلين كان في عينات كبد الفروج المأخوذة من منطقة دوما حيث كان هناك عينتان سلبيتان و أربع عينات إيجابية تراوح تركيز المتبقيات فيها ما بين 2.75 و 63.87 ميكروغرام/كغ، و أيضاً كان هناك عينتان سلبيتان في منطقة معربا و أربعة إيجابية تراوح تركيز المتبقيات فيها ما بين 0.93 و 309.70 ميكروغرام/كغ.

جدول رقم (1). تركيز متبقيات الأوكسي تتراسايكلين (ميكروغرام/كغ وزن رطب) في  
عينات كبد الفروج

النبك D	الضمير C	معربا B	دوما A	
288.53	4.61	15.23	63.87	1
132.37	10.44	0	0	2
0	382.70	309.70	26.43	3
375.67	51.72	21.74	0	4
9.26	146.21	0.93	22.73	5
348.67	342.20	0	2.75	6
± 230.89 155.72	± 156.31 168.01	148.79± 86.90	25.50 ± 28.95 ad	متوسط العينات الإيجابية
± 192.41 168.18	± 156.31 168.01	123.68 ± 57.93	24.77± 19.30 ad	المتوسط العام

ملاحظة: وجود حرفين دليل على وجود فروق معنوية ما بين المجموعات الممثلة لهما بمقارنة تركيز متبقيات الأوكسي تتراسايكلين التي تم الحصول عليها بالحد المسموح به محلياً (300 ميكروغرام/كغ وزن رطب) نلاحظ أن خمسة عينات فقط (26.3% من أصل العينات الإيجابية) كانت تحوي متبقيات أعلى من الحد المسموح به توزعت على ثلاث مناطق بواقع عينة واحدة في منطقة معربا و عينتين في كل من النبك و الضمير، في حين كانت جميع متبقيات الأوكسي تتراسايكلين في عينات كبد الفروج العائدة لمنطقة دوما أدنى من الحد المسموح به محلياً. أيضاً نلاحظ أن متوسط متبقيات الأوكسي تتراسايكلين لعينات الكبد الإيجابية أو المتوسط العام لمناطق الدراسة الأربعة كان أدنى من الحد المسموح به محلياً.

يشير التحليل الإحصائي أن جميع الفروقات في تراكيز متبقيات الأوكسي تتراسايكلين في عينات كبد الفروج فيما بين المناطق الأربعة التي تم جمع العينات منها غير معنوية ( $p>0.05$ )، ما عدا الفروقات ما بين متبقيات الأوكسي تتراسايكلين ما بين عينات دوما و النبك فقد كانت معنوية ( $P<0.05$ )، و بالنظر إلى قيم الانحراف المعياري لقيم كل منطقة نلاحظ أنه كبير نسبياً و يفوق قيمة متوسط تراكيز الأوكسي تتراسايكلين سواء متوسط العينات الإيجابية أو المتوسط العام وهذا ناتج عن تباعد القيم حيث يوجد عينات ذات تراكيز منخفضة و عينات ذات تراكيز عالية جداً وهذا يعود على أن عينات الكبد التي تم جمعها ليست متجانسة أي ليست من مزرعة واحدة و إنما من مزارع مختلفة.

### تركيز متبقيات الدوكسي سايكلين في عينات كبد الفروج :

يشير الجدول رقم (2) إلى تركيز متبقيات الدوكسي سايكلين في عينات كبد الفروج التي تم جمعها من مناطق الدراسة في محافظة ريف دمشق.

نلاحظ من خلال الجدول رقم (2) أن أربعة عينات كبد فقط كانت سلبية لوجود متبقيات الدوكسي سايكلين (16.67%)، واحدة منها في منطقة دوما و عينتين في منطقة معربا، في حين كان هنا 20 عينة إيجابية (83.33%)، أدنى متوسط عام لتركيز متبقيات الدوكسي سايكلين (129.18 ميكروغرام/كغ) كانت في عينات الكبد التي تم جمعها من منطقة دوما حيث تراوح تركيز العينات الإيجابية فيها ما بين 16.83 و 299.48 ميكروغرام/كغ ، في حين كان اعلى متوسط لتركيز متبقيات الدوكسي سايكلين (305.30 ميكروغرام/كغ) في عينات الكبد التي تم جمعها من منطقة الضمير حيث كانت جميع العينات إيجابية و تراوح التركيز فيها ما بين 119.45 و 682.94 ميكروغرام/كغ. أيضاً كانت عينات الكبد التي تم جمعها من منطقة النبك جميعها إيجابية لمتبقيات الدوكسي سايكلين بمتوسط عام بلغ 270.42 ميكروغرام/كغ و بمجال تراوح ما بين 149.68 الى 435.34 ميكروغرام/كغ. أما عينات الكبد التي تم جمعها من منطقة معربا فقد بلغ تركيز متوسط متبقيات الدوكسي سايكلين للعينات الإيجابية فيها 274.03 ميكروغرام/كغ و العينات الأربعة الإيجابية فيها كانت ذات تركيز عالي نسبياً حيث تراوح ما بين 202.31 و 326.52 ميكروغرام/كغ.

جدول رقم (2). تركيز متبقيات الدوكسي سايكلين (ميكروغرام/كغ وزن رطب) في

#### عينات كبد الفروج

النبك D	الضمير C	معربا B	دوما A	
149.68	341.01	202.31	299.48	1
304.89	395.91	254.26	245.68	2
256.04	119.45	0	213.06	3
435.34	682.94	313.03	0	4
324.67	151.08	326.52	16.83	5
151.91	141.42	0	0	6
± 270.42	± 305.30	274.03	± 193.76	متوسط العينات
109.69	217.84	57.19±	123.71	الإيجابية
± 270.42	± 305.30	± 182.69	± 129.18	المتوسط العام
109.69	217.84	148.28	138.28	

ملاحظة: وجود حرفين دليل على وجود فروق معنوية ما بين المجموعات الممثلة لهما  
نلاحظ من خلال النتائج المعروضة في الجدول رقم (2) أنه من أصل 20 عينة إيجابية  
كان هناك ثمانية عينات (40%) كان تركيز متبقيات الدوكسي سايكلين فيها أعلى من  
الحد المسموح به محلياً (300 ميكروغرام/كغ وزن رطب) حيث تراوح تركيز متبقيات  
الدوكسي سايكلين فيها من 304.89 إلى 682.94 ميكروغرام/كغ وزن رطب ، و  
توزعت على مناطق الدراسة بواقع عينتين في منطقة معربا و ثلاث عينات في كل من  
الضمير و النبك. في حين كانت جميع عينات كبد الفروج التي تم جمعها من منطقة دوما  
أدنى من الحد المسموح به و لكن عينة واحدة فقط قاربت الحد المسموح به (299.48  
ميكروغرام/كغ وزن رطب).

بالنسبة لمتوسط تركيز متبقيات الدوكسي سايكلين في عينات الكبد لمناطق الدراسة لوحظ  
أنه كان أدنى من الحد المسموح به محلياً في جميع المناطق ما عدا منطقة الضمير حيث  
تجاوز (305.70 ميكروغرام/كغ) تركيز الحد المسموح به (300 ميكروغرام/كغ وزن  
رطب).

يشير التحليل الإحصائي أن جميع الفروقات في تركيز متبقيات الدوكسي سايكلين في  
عينات كبد الفروج فيما بين المناطق الأربعة التي تم جمع العينات منها غير معنوية  
( $p > 0.05$ ).

#### تركيز متبقيات الكلوروتتراسايكلين في عينات كبد الفروج:

يشير الجدول رقم (3) إلى تركيز متبقيات الكلوروتتراسايكلين في عينات كبد الفروج في  
مناطق الدراسة الأربعة.

من خلال النتائج التي حصلنا عليها نلاحظ أن نسبة و كثافة استخدام مركب  
الكلوروتتراسايكلين قليلة بالمقارنة مع الأوكسي تتراسايكلين و الدوكسي سايكلين حيث كان  
عدد العينات الإيجابية لمتبقيات الكلوروتتراسايكلين 12 عينة (50%)، توزعت هذه العينات  
بواقع عينة واحدة فقط (3.83 ميكروغرام/كغ) في منطقة دوما و عينتان في منطقة معربا  
و ثلاث عينات في منطقة النبك في حين كانت جميع العينات (6 عينات) في منطقة  
الضمير إيجابية لمتبقيات الكلوروتتراسايكلين.

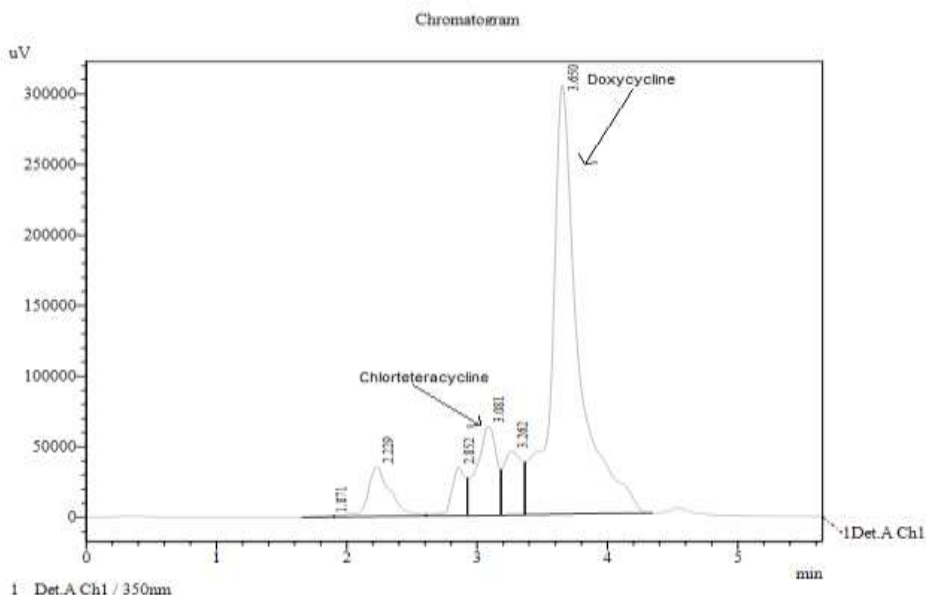
يلاحظ من خلال النتائج المعروضة في الجدول رقم (3) أن تركيز متبقيات الكلور تترسايكلين بشكل عام في جميع المناطق منخفض نسبياً مقارنةً مع تركيز متبقيات الأوكسي تتراسايكلين و الدوكسي سايكلين حيث تراوح التركيز في عينات كبد الفروج في المناطق الأربعة المدروسة ما بين 0.12 و 3.83 ميكروغرام/كغ وزن رطب ولم يكن هناك متبقيات لهذا المركب لوحده و دائماً مترافق مع متبقيات الأوكسي تتراسايكلين او للدوكسي سايكلين (شكل رقم 2).

جدول رقم (3). تركيز متبقيات الكلور تتراسايكلين (ميكروغرام/كغ وزن رطب) في عينات

#### كبد الفروج

النبك D	الضمير C	معربا B	دوما A	
1.28	0.67	1.94	3.83	1
1.74	0.73	3.11	0	2
1.30	1.94	0	0	3
0	0.74	0	0	4
0	2.06	0	0	5
0	0.12	0	0	6
0.26 ± 1.44	0.78 ± 1.04	0.83 ± 2.53	0.00± 3.83	متوسط العينات الإيجابية
0.80± 0.72	0.78 ± 1.04	1.36 ± 0.84	1.56± 0.64	المتوسط العام

ملاحظة: وجود حرفين دليل على وجود فروق معنوية ما بين المجموعات الممثلة لهما أيضاً لوحظ أن جميع العينات الإيجابية و جميع المتوسطات لمتبقيات الكلور تتراسايكلين لم تتجاوز الحد المسموح به محلياً (300 ميكروغرام/كغ وزن رطب).  
يشير التحليل الإحصائي أن جميع الفروقات في تركيز متبقيات الكلور تتراسايكلين في عينات كبد الفروج فيما بين المناطق الأربعة التي تم جمع العينات منها غير معنوية ( $p>0.05$ ).



شكل رقم (2). المخطط الكروماتوغرافي لمتبقيات الدوكسي سايكلين مع اثار لمتبقيات الكلورتتراسايكلين في عينة الكبد رقم 3 في مدينة النبك.

#### 6\_ المناقشة:

تشير النتائج التي حصلنا عليها أن هناك تفاوت في قيم متبقيات التتراسايكلينات المدروسة في عينات كبد الفروج التي تم جمعها من مناطق الدراسة الأربعة في محافظة ريف دمشق، فمن حيث نسبة استخدام التتراسايكلينات الثلاث المدروسة نلاحظ أن نسبة استخدام الكلورتتراسايكلين هي الأدنى حيث كان هناك 12 عينة إيجابية فقط في جميع المناطق المدروسة و بتراكيز منخفضة نسبياً بالمقارنة مع الأوكسي تتراسايكلين و الدوكسي سايكلين، إن هذه التراكيز الخفيفة التي تم الكشف عنها لمركب الكلورتتراسايكلين في العينات الإيجابية دليل على قلة أو عدم استخدام هذا المركب عند الفروج في مناطق وزمن الدراسة لأنها لا تتوافق مع التراكيز التي تم الكشف عنها لمركبي الأوكسي تتراسايكلين و الدوكسي سايكلين، ويمكن أن يفسر وجود هذه العينات الإيجابية لمتبقيات هذا المركب أنه قد يكون هناك تراكيز خفيفة لهذا المركب موجودة مسبقاً مع المادة الأولية للدوكسي سايكلين أو للأوكسي تتراسايكلين من المصدر ناجم عن حدوث تلوث ما أثناء التصنيع أو ناجم عن تلوث مستحضر الدوكسي سايكلين أو مستحضر الأوكسي

تتراساياكلين أثناء تصنيعهما سواء على شكل مسحوق أو على شكل سائل بمركب الكلوريتتراساياكلين أو حصول ذلك قاصداً الربح ( الغش) بسبب اختلاف سعر الكلوريتتراساياكلين عن الدوكسي سايكلين أو الأوكسي تتراسايكلين.

لوحظ من خلال النتائج التي حصلنا عليها أن هناك كثافة في استخدام الأوكسي تتراسايكلين وذلك من خلال عدد العينات الإيجابية لمتبقيات هذا المركب (79.17%) وإن هناك عدم تقييد بالشروط الصحية لتطبيق العلاج كاستخدام جرعات كبيرة و فترات طويلة وأيضاً هناك عدم التزام صحي بوقت التسويق بعد آخر معالجة (وقت سحب الدواء) حيث لوحظ وجود خمس عينات من أصل 19 عينة إيجابية (26.32%) تجاوزت الحد المسموح به محلياً (300 ميكروغرام/كغ) حيث وصل أعلى تركيز لمتبقيات هذا المركب في عينات الكبد 382.70 ميكروغرام/كغ وزن رطب.

أيضاً لوحظ من خلال تباين تراكيز متبقيات الأوكسي تتراسايكلين في عينات الكبد التي تم جمعها من مناطق الدراسة الأربعة أن هناك عدم تجانس في مصدر الفروج مما أدى لاختلاف تراكيز المتبقيات الدوائية حيث كانت متبقيات الأوكسي تتراسايكلين في بعض المناطق منخفضة (دوما) وفي مناطق أخرى مرتفعة (النبك) أيضاً في المنطقة الواحدة حيث لوحظ تباين في تراكيز المتبقيات وهذا ما دل عليه ارتفاع قيم الانحراف المعياري.

بالنسبة لمتبقيات الدوكسي سايكلين في عينات الكبد التي تم جمعها من مناطق الدراسة الأربعة لوحظ أيضاً أن هناك كثافة كبيرة في استخدام هذا المركب و عشوائية في المعالجة و التسويق حيث لوحظ أن 83.33% من العينات (20 عينة) كانت إيجابية لمتبقيات الدوكسي سايكلين حيث أن جميع العينات التي تم جمعها من منطقة النبك و الضمير كانت إيجابية، أيضاً لوحظ أن 40% (8 عينات) من العينات الإيجابية تجاوز فيها تركيز متبقيات الدوكسي سايكلين الحد المسموح به محلياً (300 ميكروغرام/كغ)، وهذه العينات توزعت على ثلاث مناطق و أعلى تركيز تم تسجيله لهذه المتبقيات كان 682.94 ميكروغرام/كغ وزن رطب في منطقة الضمير.

من ناحية ثانية أيضاً نلاحظ تباين في التراكيز في المنطقة الواحدة و ما بين المناطق و هذا دليل على تعدد مصادر الفروج أي ليس من مزرعة واحدة و بكل الأحوال يمكن القول أن هناك عدم التزام واضح بقواعد المعالجة و تسويق الفروج و ربما يكون هذا ناتج عن

الجهل بقواعد الصحة أو الخوف من الخسائر الاقتصادية ، بهذا الصدد أشار الباحث (Nonga et all,2009) بأن 95% من المداجن في تنزانيا تسوق الدجاج قبل انتهاء فترة السحب بسبب المخاوف من الخسائر الاقتصادية.

نتائج مماثلة توصل إليها الباحث ( شريف و آخرون ، 2021 ) حيث أشار أنه من أصل 94 عينة كبد تم جمعها من أسواق مدينة اللاذقية كان هناك 78.5% عينة إيجابية لمتبقيات الدوكسي سايكلين و كان منها 83.3% تجاوز تركيز المتبقيات الحد المسموح به ، أيضاً أشار الباحث ( بلال ، 2018) في دراسة عن متبقيات التتراسايكلينات في عينات كبد الفروج التي تم جمعها من محافظة حمص أن جميع عينات الكبد (24 عينة) كانت إيجابية لواحد أو أكثر من مركبات التتراسايكلين المدروسة وعدد العينات التي تجاوز تركيز المتبقيات فيها للحد المسموح به عينتان لكل من الكلوروتتراسايكلين و للأوكسي تتراسايكلين وستة عينات للدوكسي سايكلين ، و لم تتوافق نتائجنا مع نتائج هذا الباحث من حيث تراكيز متبقيات الكلوروتتراسايكلين في كبد الفروج حيث أظهرت نتائجنا وجود 16 عينة إيجابية لمتبقيات هذا المركب من أصل 24 عينة و التراكيز تراوحت ما بين 1.68 و 613.03 ميكروغرام/كغ وزن رطب.

أيضاً هناك تباينات في نتائج الباحثين في عدد من البلدان الأخرى حيث بين الباحث ( Al-Ghamdi et al, 2000) أن 100% من عينات الكبد التي تم جمعها من المملكة العربية السعودية كانت إيجابية لواحد على الأقل من مركبات التتراسايكلينات و 95.5% من عينات الكبد الإيجابية تجاوز تركيز متبقيات التتراسايكلينات فيها الحد المسموح به. في مصر أشار الباحث ( Salama et al ,2011) أيضاً أن 16% من عينات الكبد التي تم جمعها كانت إيجابية للدوكسي سايكلين و تجاوزت جميع العينات الإيجابية الحد المسموح به لمتبقيات هذا المركب. وفي بنغلادش بين الباحث ( Sattar et al,2014) أنه من أصل 50 عينة كبد تم جمعها وجد منها 24 عينة (48%) إيجابية للتتراسايكلينات و بنفس المنحى في بنغلادش وجد الباحث ( Sarker et al,2018) أن 43% من عينات الكبد التي تم جمعها كانت إيجابية لمتبقيات الدوكسي سايكلين.

يمكن القول أن وجود متبقيات لمركبات التتراسايكلينات في عينات الكبد التي تم جمعها دليل على كثافة استخدام هذه المجموعة من المضادات الحيوية وذلك نتيجة الحاجة إليها



في المعالجة بسبب فعاليتها الكبيرة و طيفها الواسع في القضاء على المسببات البكتيرية المنتشرة بكثافة عند الفروج و لكن ونتيجة الاستخدام غير الصحيح من ناحية تطبيق جرعات كبيرة و لفترات طويلة أو استخدام مواد أولية بدلاً من استخدام مستحضرات مصنعة (بسبب فروق السعر) و عدم الالتزام بوقت سحب الدواء إما بسبب الجهل أو بسبب الخوف من الخسائر الاقتصادية عند حصول الجوائح المرضية أو بهدف تحقيق مرباح أكثر عندما يكون التسويق مناسب ، هذا كله يتسبب في وصول منتجات الدواجن من لحوم و أعضاء داخلية قابلة للاستهلاك بصورة غير صحية و غير آمنة وهذه الظاهرة نشاهدها كثيراً في البلدان النامية كما لاحظنا سابقاً من النتائج البحثية في المراجع.

ومما سبق نلاحظ أن نسب استخدام مركبات التتراسايكلينات تختلف من مركب إلى آخر و من منطقة إلى أخرى و من دولة إلى أخرى و تراكيز متبقيات هذه المركبات في كبد الفروج تتباين كثيراً بحسب المناطق و بحسب الفصل و في جميع الأحوال و طالما هناك عينات إيجابية و عينات تحتوي تراكيز غير آمنة من متبقيات التتراسايكلينات و ربما تحوي مضادات حيوية من مجموعة أخرى فإن هناك ضعف في الرقابة الصحية الصارمة سواءً في تجارة المضادات الحيوية أو في آلية المعالجة بها أو في عدم التقيد بفترات السحب المناسبة لكل مركب دوائي على حدا.

## 7\_ الاستنتاجات:

1. وجود متبقيات التتراسايكلينات في 91.67% من عينات كبد الفروج المدروسة في محافظة ريف دمشق.
2. احتوت ثلاث عشرة عينة من عينات كبد الفروج على تراكيز متبقيات للأوكسي تتراسايكلين (5 عينات) و الدوكسي سايكلين (8 عينات) فاق الحد المسموح به محلياً.
3. هناك تباين في استخدام التتراسايكلينات بين كل منطقة و أخرى و بين كل مركب و آخر و لكن بالمجمل هناك كثافة في الاستخدام و عدم اتباع القواعد الصحية في التسويق ولا سيما وقت السحب.

## 8\_ التوصيات:

1. تكثيف الدراسات على متبقيات التتراسايكلينات و المضادات الحيوية الأخرى لمعرفة مدى انتشارها في السوق المحلية.
2. التأكيد على ضرورة إجراء مسوحات دورية عن متبقيات الأدوية البيطرية على المستوى الوطني بالتعاون بين المؤسسات البحثية و المجتمعية و ضرورة وضع الحلول المناسبة لترشيد استخدام المضادات الحيوية للحصول على غذاء آمن و سليم للإنسان.
3. ضرورة التوعية للإلتزام بفترة السحب قبل تسويق الفروج .

## 9\_ المراجع العربية :

- 1) بلال, رامي (2018). الكشف عن بعض الثمالات الدوائية في لحوم الفروج في محافظة حمص. رسالة ماجستير- كلية الزراعة- جامعة دمشق.
- 2) حموية, عبد الرزاق. (2005). علم الأدوية و السموم (الجزء الثاني). جامعة البعث, كلية الطب البيطري.
- 3) شريف. عبد اللطيف, نيسافي. علي, دلا. توفيق و حلاق. عبد الكريم (2020). الكشف عن ثمالات الدوكسي سايكلين و الإنزوفلوكساسين في عينات كبد الفروج من محلات بيع الفروج في مدينة اللاذقية 0 سورية. مجلة جامعة حماه. المجلد الثالث, العدد (14), الصفحة: 135-148.
- 4) هيئة المواصفات و المقاييس العربية السورية . (2011). المواصفة القياسية السورية رقم 3605\2011 . الحدود القصوى المسموح بها للأدوية البيطرية في المنتجات الحيوانية.

10\_ المراجع الأجنبية :

- 1) Abou-Raya S. H, Shalaby A, Salma N .A, Emam W. H and Mehaya F. M. (2013). *Effect of ordinary cooking procedures on tetracycline residues in chicken meat*. Journal of Food and Drug Analysis, 21(1), 80-86.
- 2) Alaboudi, A., Basha, E.A., Musallam, I. (2013). *Chlortetracycline and sulfanilamide residues in table eggs: Prevalence, distribution between yolk and white and effect of refrigeration and heat treatment*. J. Food Control 33:281-286.
- 3) Al-Ghamdi, M.S.; Al-Mustafa, Z.H.; El-Morsy, F.; Al-Faky, A. (2000) *Residues of Tetracycline Compounds in Poultry Products in the Eastern Province of Saudi Arabia*. Public Health , 114, 300 -304.
- 4) AOAC (Association of Official Analytical Chemists) 1995. *Official Method 995.09 for Tetracycline*. Liquid chromatographic method Journal of AOAC, 86, ( 3), 2003 495.
- 5) Apata, D.F. (2009) *Antibiotic Resistance in Poultry*. International Journal of Poultry Science, 8, 404-408.
- 6) CAC (Codex Alimentarius Commission). (2006). *Maximum Residue Limits for Veterinary Drugs in Foods*. 1-31.
- 7) Donkor, E. S., Newman, M. J., Tay, S. C. K., Dayie, N. T. K. D., Bannerman, E., and Olu-Taiwo, M. (2011). *Investigation into the risk of exposure to antibiotic residues contaminating meat and egg in Ghana*. Food Control, 22: 869–873.
- 8) EMEA. (1997). Committee for veterinary medicinal products. *Tetracyclines*. MRL/290/97-Final.
- 9) EU 37/2010. *Commission Regulation No 37/2010 in 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin*. Official Journal of the European Union L 15/1.

- 10)Hussein MA, and S Khalil. (2013) *Screening of some antibiotics and anabolic steroids residues in broiler fillet marketed in El-Sharkia governorate*. Life Sci J , 10 (1), 2111-8
- 11)Keyvan E, Yurdakul O, Demirtas A, Yalcin H and Bilgen N. (2020) *Identification of methicillin-resistant staphylococcus aureus in bulk tank milk*. Food Sci. Technol. Campinas. 40 (1), 150-156.
- 12)Kibruyesfa B, Naol H. 2017; *Review on antibiotic residues in food of animal origin: Economic and public health impacts*. Appl J Hyg. 6, 1-8.
- 13)Lawal, J.R., Jajere, S.M., Geidam, Y.A. (2015). *Antibiotic Residues in Edible Poultry Tissues and Products in Nigeria: A Potential Public Health Hazard*. International Journal of Animal and Veterinary Advances 2015, 7(3), pp:55- 61.
- 14)Laxminarayan R, Dune A and Chand Wattal. (2013). *Antibiotic resistance the need for global solutions*. The Lancet Infectious Diseases, 13,(12,) 1001-1003
- 15)Nonga, H.E. M. Mariki, E. D. Karmuribo and R. H. Mdegela. (2009). *Assessment of antimicrobial usage and antimicrobial residues in Broiler chickens in Morogoro, Tanzania*. Pak. J. Nutr., 8(3), 203-207.
- 16)Normanno, G., La Salandra, G., Dambrosio, A., Quaglia, N.C., Corrente, M., Parisi, A., et al.(2007). *Occurrence, characterization and antimicrobial resistance of enterotoxigenic Staphylococcus aureus isolated from meat and dairy products*. Int. J. Food Microbiol., 115: 290–296
- 17)Salamaa, N.A., Abou-Rayaa, S.H., Shalabyb, A.R., Emamb, W.H., Mehaya, F.M. (2011) *Incidence of tetracycline residues in chicken meat and liver retailed to consumers*. Food Additives and Contaminants: Part B. 4,( 2), 88–93.
- 18)Sarker, A., Hasan, M., Paul, K., Rashid, Z., Alam, N (2018). *Screening of antibiotic residues in chicken meat in Bangladesh by thin layer chromatography*. J of Adv Vet and Animal Research , 5 ( 2), 140-145.

- 19) Sattar, S., Hassan, M.M., Islam, S.K, Alam, M., Faruk, M. (2014). *Antibiotic Residues in Broiler and Layer Meat in Chittagong District of Bangladesh*. *Veterinary World* 2014, 7(9), 738–743
- 20) Tajick, M.A. and Shohreh, B., (2006). *Detection of Antibiotics Residue in Chicken Meat Using TLC*. *International Journal of Poultry Science*. 5 (7), 611–612.

## نسبة النجاح السريري للتيجان المصنوعة من E.max Press والمثبتة على الأرحاء بعد مرور خمس سنوات

د. رنا عيسى دلول\*

### الملخص:

**خلفية وهدف البحث:** أثبتت الدراسات السريرية نجاح التعويضات المصنوعة من خزف E.max إلا أن ديمومته السريرية طويلة المدى لا تزال بحاجة إلى المزيد من الدراسات وهذا ما تناوله هذا البحث.

**المواد والطرائق:** تم تثبيت 20 تاج خزفي مصنوع من E.max Press عند مرضى تراوحت أعمارهم بين (45-19 سنة)، وقُومت التيجان عند التثبيت وبعد 6-18 شهراً باستخدام معايير وزارة الصحة الأمريكية المعدلة (Modified USPHS)، ومعايير Cvar و Ryge لعام 2005، ومعايير Walton, 2002، ثم تم إعادة تقييم التيجان بعد مرور خمس سنوات على تثبيتها بالاعتماد على معايير Walton, 2002 لتحري نسبة النجاح السريري.

**النتائج:** سجلت مجموعة التيجان المصنوعة من E.max Press نسبة نجاح وصلت إلى 90% بعد مرور خمس سنوات على تثبيتها.

**الاستنتاجات:** ضمن حدود هذه الدراسة يمكن اعتبار التيجان المصنوعة من E.max Press والمثبتة على الأرحاء الخلفية من التعويضات ذات الديمومة الجيدة بعد مراقبة استمرت خمس سنوات.

### كلمات مفتاحية: IPS e.max Press

\*SPU مدرسة في قسم التعويضات الثابتة - كلية طب الاسنان - الجامعة السورية الخاصة

## The clinical success rate of Molars E.max Press crowns after five years follow up

### Abstract

**Background and aim of study:** clinical studies confirmed the success rates of e.max crowns but more studies needed for long term success.

**Materials and methods:** twenty IPS e. max press crowns, were fitted to (19-45)years old patients. E.max press Crowns were examined at baseline and after 6-12-18 month using modified US Public Health Service (USPHS), Cvar and Ryge, 2005, and Walton, 2002 criteria, then the crowns were reevaluated after 5 years using Walton, 2002 criteria to asses the clinical success rate.

**Results:** The clinical success rate of e.max press crowns is 90% after 5 years follow up.

**Conclusions:** Within the limits of this study it could be conceded that e.max press molars crowns are good survival prosthetics after 5 years follow up.

**Key words:** IPS e.max Press crown.



## المقدمة:

يستطب الخزف الزجاجي المقوى بثنائي سيليكات الليثيوم القابل للحقن الحراري في الحشوات المصبوبة المغطية والضمنية، والوجوه التجميلية، والتيجان المفردة في المنطقة الأمامية والخلفية، وفي الجسور ثلاثية الوحدات حتى منطقة الضواحك، والتعويضات فوق الزرع<sup>1-2-3</sup>، ومن مزايا خزف IPS e.max Press ارتفاع متانة الحواف مقارنة مع الخزف الزجاجي التقليدي مما يجعله قابلاً للإنهاء دون تشطي حتى سماكات رقيقة، كما أن اللزوجة المنخفضة للمضغوطات المحماة تجعلها قابلة للحقن في أماكن صغيرة حيث يمكن حقن خزف IPS e.max Press بسماكات رقيقة حتى 0.3 ملم مع المحافظة على قوة التواء 400 ميغا باسكال<sup>4-5</sup>.

وقد أثبتت الدراسات السريرية<sup>6-7-8-9</sup> نجاح التعويضات المصنوعة من خزف E. max إلا أن ديمومته السريرية طويلة المدى لا تزال بحاجة إلى المزيد من الدراسات وهذا ما تناوله هذا البحث.

## مواد وطرائق البحث:

تألقت عينة البحث من عشرين تاجاً مصنوعاً من IPS e.max Press, Ivoclar Vivadent تُبنت التيجان على الأرحاء الأولى والثانية العلوية والسفلية عند مرضى تراوحت أعمارهم بين 19-45 سنة ومضى على تثبيتها خمس سنوات.

نسبة النجاح السريري للتيجان المصنوعة من E.max Press والمثبتة على الأرحاء بعد مرور  
خمس سنوات

---

تم فحص الحالات السريرية بشكل دوري بعد التثبيت بستة أشهر واثنى عشر شهراً و  
ثمانى عشر شهراً، وقُيِّمت بالاعتماد على معايير وزارة الصحة الأمريكية المعدلة  
(Modified US Public Health Service)<sup>10</sup>، وعلى معايير (Cvar and Ryge, )  
(2005)<sup>11</sup>، بالإضافة إلى استخدام معايير (Walton, 2002)<sup>12</sup> لتقييم درجة النجاح  
السريري للتعويض.

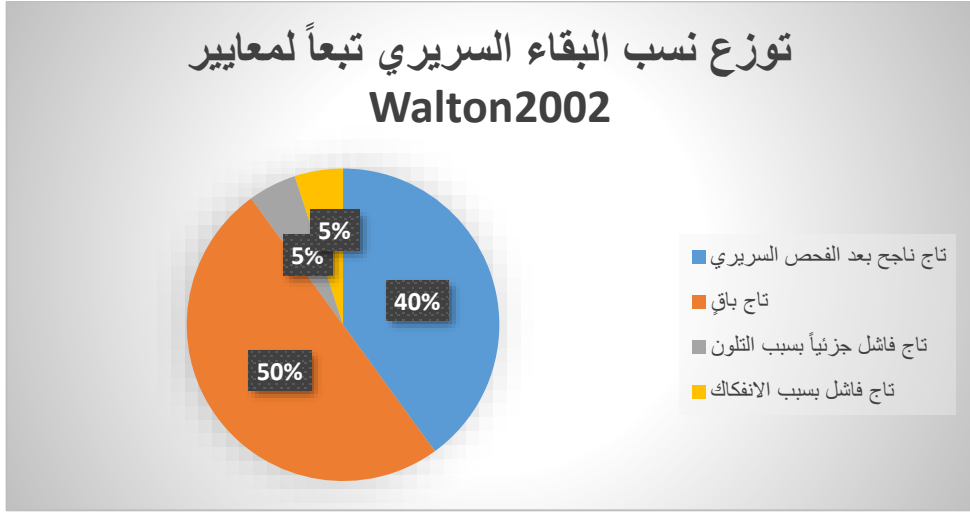
قُومت التعويضات من ناحية النجاح والفشل السريري بعد مرور خمس سنوات على  
تثبيتها، وذلك باتباع مبادئ Walton 2002، وأُعطيت الرموز الموافقة للحالة كما هو  
موضح في الجدول رقم 1.

جدول 1: رموز فحص النجاح السريري ودلالاتها

الرمز	الدلالة
0	التعويض ناجح: أظهر فحص التعويض عدم وجود دليل أو حاجة إلى إعادة المعالجة، والاكتفاء بالإجراءات الوقائية والتعديلات البسيطة.
1	التعويض باقٍ: لم يتمكن من فحص التعويض مباشرةً، وإنما فحص بطريقة غير مباشرة من خلال مكالمة هاتفية، تم التأكد بها من عدم الحاجة إلى أية إعادة معالجة.
2	مصير التعويض غير معروف: لا يمكن تتبع المريض أو الوصول إليه عبر الهاتف.
3	موت المريض: مات المريض خلال فترة المراقبة، وقوم التعويض ناجحاً حتى زمن الوفاة.
4	التعويض فاشل جزئياً أو قابل للإصلاح: بقاء التعويض مقبولاً من الناحية الوظيفية والجمالية رغم حدوث اختلاط ما، كتشطي الخزف أو صدع فيه أو انكسار إحدى الوصلات لتعويض بمثبتتين.
5	التعويض فاشل: عند فقدان ثبات أي مثبته أو فقدان ثبات التعويض كاملاً، أو فقد الانطباق الحفافي للمثبتات مع دعامتها السننية.

## النتائج:

يبين المخطط رقم (1) نسب البقاء السريري في مجموعة التيجان المصنوعة من E.max  
تبعاً لمعايير Walton2002



## المناقشة:

يُستطب خزف IPS e.max لصنع التيجان الأمامية والخلفية والوجوه والحشوات ضمن  
التاجية، كما يُستطب لصنع جسور بثلاث وحدات سنوية على ألا تتجاوز الدعامة الوحشية  
الضاحكة الثانية<sup>13-14</sup>، إذ بلغت مقاومة هذه الجسور للانكسار في المنطقة الأمامية  
1832 نيوتن، وانخفضت إلى 410 نيوتن بعد تعريضها للدورات الحرارية والميكانيكية<sup>8</sup>،  
وبلغت في دراسة أخرى 1424 نيوتن<sup>9</sup>.

تناولت الدراسات السابقة النجاح السريري للتيجان الخلفية المصنوعة من E.max وقد  
أثبت نجاحه خلال المدة المدروسة<sup>6-7</sup>، إلا أن النجاح السريري طويل الأمد لا يزال  
بحاجة إلى دراسات أخرى وهو ما تناوله هذا البحث.

تألفت عينة البحث من 20 تاجاً خزفياً مصنوعاً من E.max press، تُثبتت على الأرحاء الأولى والثانية العلوية والسفلية. قُومت هذه التعويضات من ناحية النجاح والفشل السريري بعد مرور خمس سنوات على تثبيتها، وذلك باتباع مبادئ Walton 2002.

سجلت مجموعة التيجان المصنوعة من E.max Press نسبة نجاح وصلت إلى 90% بعد مرور خمس سنوات على تثبيتها وقد اتفقت هذه النتيجة مع الدراسات السابقة<sup>15-16-17-18-19</sup>.

ظهر نوعين من الفشل في هذه الدراسة، الأول كان فشلاً جزئياً بسبب تلون الخزف وقد اتفقت هذه النتيجة مع الدراسات السابقة التي سجلت حدوث تبدل لوني طفيف للتعويضات السنوية المصنوعة من خزف IPS e.max Press بنسبة 40% بعد 24 شهراً من المراقبة السريرية<sup>20</sup>، والنوع الثاني كان فشلاً كاملاً غير قابل للإصلاح تمثل بانفكاك التاج مما استدعى استبداله وقد اتفقت هذه النتيجة مع الدراسات السابقة التي سجلت فشل ارتباط تام بعد مرور 18 شهراً أدى إلى ضرورة استبدال التاج.<sup>21</sup>

وقد اتفقت نتائج هذه الدراسة مع الدراسات السريرية السابقة للتيجان المفردة المصنوعة من الخزف الزجاجي المقوى بثنائي سيليكات الليثيوم من حيث نسبة الفشل إذ تراوحت فيها بين 7.7% - 0 بعد مراقبة استمرت بين 3-8 سنوات<sup>15-16-17-18</sup> وفي هذه الدراسة لم تتجاوز نسبة الفشل غير الردود 5% بعد مرور خمس سنوات على المراقبة.

### الاستنتاجات:

ضمن حدود هذه الدراسة يمكن اعتبار التيجان المصنوعة من E.max Press والمثبتة على الأرحاء الخلفية من التعويضات ذات الديمومة الجيدة بعد مراقبة استمرت خمس سنوات.

المراجع:

1. Sorensen JA, Cruz M, Mito WT, Raffener O, Meredith HR, Foser HP. A clinical investigation on three-unit fixed partial dentures fabricated with a lithium disilicate glass-ceramic. *Pract Periodontics Aesthet Dent Clin North Am*1999 ; 11:95-106.
2. Höland W, Schweiger M, Frank M, Rheinberger V. A comparison of the microstructure and properties of the IPS Empress 2 and the IPS Empress glass ceramics. *J Biomed Mater Res* 2000; 53:297-303 .
3. Kheradmandan S, Koutayas SO, Bernhard M, Strub JR. Fracture strength of four different types of anterior 3-unit bridges after thermo-mechanical fatigue in the dual-axis chewing simulator. *J Oral Rehabil* 2001; 28: 361-9.
4. Tysowsky GW. *The Science Behind Lithium Disilicate. Continuum* 2010 14, 3,4.
5. Ivoclar Vivadent 2011a. *IPS e.max® press : Scientific documentation.* Ivoclar Vivadent.
6. Etman MK, Woolford MJ. Three-year clinical evaluation of two ceramic crown systems: a preliminary study. *J Prosthet Dent* 2010;103(2):80-90.
7. Esquivel –Upshaw J, Rose W, Oliveira E, Yang M, Clark AE, Anusavice K. Randomized controlled clinical trial of bilayer ceramic and metal-ceramic crown performance. *J Prosthodont* 2013;22(3):166-73.
8. Rosenstiel SF , Martin F. Land , Junhei Fujimoto. *Contemporary Fixed Prosthodontics* Mosby, 2006, Fourth Edition: Chapter 12: Restoration of the endodontically treated tooth : 336,359.

9. Nakamura T, Ohyama T, Imanishi A, Ishigaki S. Fracture resistance of pressable glass-ceramic fixed partial dentures. J Oral Rehabil 2002;29:951-5.
10. Bayne SC, Schmalz G. Reprinting the classic article on USPHS evaluation methods for measuring the clinical research performance of restorative materials. Clin Oral Investig 2005;9(4): 209-14.
11. Cvar JF, Ryge G. Reprint of criteria for the clinical evaluation of dental restorative materials. 1971. Clin Oral Investig 2005;9:215-32.
12. Walton TR. An up to 15-year longitudinal study of 515 metal-ceramic FPDs: Part 1. Outcome. Int J Prosthodont 2002;15:439-45
13. McLaren EA, Cao PT. Ceramics in Dentistry—Part I: Classes of Materials. Inside dentistry 2009;94-103.
14. Ivoclar Vivadent. 2007. IPS e.max Press Scientific Documentation. Schaan/Liechtenstein.
15. Fabianelli A, Goracci C, Bertelli E, Davidson CL, Ferrari M. A clinical trial of Empress II porcelain inlays luted to vital teeth with a dual-curing adhesive system and a self-curing resin cement. J Adhes Dent 2006; 8:427-31.
16. Gehrt MA, Rafai N, Reich S, Wolfart S, Edelhoff D. Clinical results of Disilicate crowns up to 9 years of service. Clin Oral Investig 2013; 17(1):275-84.
17. Fasbinder J. A clinical evaluation of chairside lithium disilicate CAD/CAM crowns: a two-year report. Journal of the American Dental Association 2010;141: 10-14.
18. Carline R, G Van den Breemer, Gerrit J, Buijs, Marco S, Cune, Marco Gresnigt. Prospective clinical evaluation of 765 partial glass-ceramic posterior restorations luted using photopolymerized resin



composite in conjunction with immediate dentin sealing. *Clinical Oral Investigations* 25( Suppl3), March 2021.

19. Richard JW, Enno K, Bernd R, Thomas GW. A prospective, multi-center, practice-based cohort study on all-ceramic crowns. *Dental Materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 37(Suppl 3), May 2021.

20. Taskonak B, Sertgoz A. Two-year clinical evaluation of lithia-disilicate-based all-ceramic crowns and fixed partial dentures. *Dent Mater* 2006;22:1008-13.

21. Rocca GT, Serge B. Alternative treatment for the restoration of non vital teeth. *Revue d'Odonto Stomatologie* 2008;37:259-72.



## دراسة مقارنة لتقييم معالم الجودة التكنولوجية والميكروبيولوجية لمستحضرات التوبراميسين العينية وفق طبعات من دساتير دوائية مختلفة

إعداد طالبة الماجستير: ريم رجب

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة البعث

إشراف : د. يوسف الأحمد

### ملخص البحث

تُعتبر الدساتير الدوائية أحد أهم الأدوات والمراجع المستخدمة في تقييم معالم الجودة المختلفة للمواد الأولية والمستحضرات الصيدلانية وذلك بهدف ضمان جودتها والتحقق من مدى مطابقتها للمواصفات الدستورية. تعددت الاختلافات والفروقات في المواصفات الدستورية وطرائق الاختبارات المستخدمة في تقييم جودة المواد الأولية والمستحضرات الصيدلانية المختلفة باختلاف الدساتير تبعاً للتطور التقني في كل بلد بالرغم من جهود الموازنة وتوحيد المعايير بين الدساتير المختلفة .

كمثال عما سبق ، تم اختيار المحلول العيني للتوبراميسين لملاحظة الفروقات في الاختبارات الدستورية المستخدمة في تقييم معالم الجودة التكنولوجية والميكروبيولوجية من خلال دراسة (شركتين دوائيتين ، ثلاث طبخات لكل شركة) للمحلول العيني للتوبراميسين بالاعتماد على ثلاثة طبعات حديثة من الدساتير الدوائية : دستور الأدوية الأمريكي USP41، دستور الأدوية الأوروبي Ph.Eur 2016، دستور الأدوية الياباني JP17 .

تم التركيز على اختبار تعداد الجزيئات غير الذوابة للمحاليل العينية كنموذج على معالم الجودة الفيزيائية ، وعلى اختبار المقايسة الكيميائية وعلى الاختبارات الميكروبيولوجية مثل اختبار المقايسة الميكروبيولوجية للتوبراميسين إلى جانب اختباري العقامة وفعالية المادة

الحافظة. تم تقييم نتائج الاختبارات المختلفة وفق الطبقات المستخدمة من الدساتير الدوائية الثلاثة ومناقشة مدى ملاءمتها لمخابر مراقبة الجودة المحلية.

تلّخصت نتائج الدراسة العملية في توافق مستحضرات التوبراميسين العينية المدروسة مع المواصفات الدستورية في الاختبارات المقيّمة للجودة الفيزيوكيميائية والفيزيائية ( اختبار درجة الحموضة ، اختبار تعداد الجزيئات غير الذوّابة) . تضمّنت جميع العينات المدروسة نسبة المادة الفعّالة كما هي محدّدة دستورياً عند إجراء المقايسة الكيميائية بطريقتين مختلفتين، والمقايسة الميكروبيولوجية. كما اجتازت جميع العينات المدروسة الاختبارات الميكروبيولوجية (اختبار العقامة ، اختبار فعالية المادة الحافظة) .

يوصي البحث بمواكبة التحديثات الواردة في الطبقات الحديثة من الدساتير الدوائية المختلفة و مراقبة تنفيذ ذلك من قبل الجهات النازمة.

**الكلمات المفتاحية : مراقبة جودة، مستحضرات عينية عقيمة، توبراميسين، دساتير**

**دوائية، مقايسة ميكروبيولوجية ، اختبار فعالية مادة حافظة**

## **Evaluation of Technological and Microbiological Quality Aspects for Ophthalmic Tobramycin Preparations according to Editions of Different Pharmacopeias – A Comparative Study**

### **Abstract**

Pharmacopeias are one of the most important tools and references used in evaluating various quality aspects of raw materials and pharmaceutical preparations to ensure their quality and verify their compliance with pharmacopeial specifications. There are many differences and variations in the pharmacopeial specifications and testing methods used in evaluating the quality of raw materials and different pharmaceutical preparations according to different pharmacopeias because of the technical development in each country, despite harmonization efforts between the different pharmacopeias.

As an example of these variations, the ophthalmic solution of tobramycin was chosen to note the differences in the compendial tests used to evaluate the technological and microbiological quality aspects by studying (two pharmaceutical companies, three batches for each company) of the ophthalmic solution of tobramycin based on three modern editions of pharmacopoeias: the United States pharmacopeia USP41, European Pharmacopoeia Ph.Eur 2016, Japanese Pharmacopoeia JP17.

Emphasis was placed on insoluble particulate matter count test for ophthalmic solutions as a model for physical quality aspects, chemical assay test, and microbiological tests such as microbiological assay test for tobramycin, in addition to sterility and preservative effectiveness tests. The results of the various tests were evaluated according to the used editions of the three pharmacopoeias, and their suitability for local quality control laboratories was discussed.

The results of this practical study were summarized in the compatibility of the studied ophthalmic tobramycin preparations with the pharmacopeial specifications in the tests assessing physicochemical and physical quality (pH test, insoluble particulate matter count test). All studied samples included the percentage of the active substance, and comply with the compendial defined range when conducting chemical assays in two different ways, and the microbiological assay.

All studied samples also passed microbiological tests (sterility test, preservative effectiveness test).

The research recommends keeping abreast of the updates contained in the recent editions of the different pharmacopoeias and monitoring the implementation of this by the regulatory authorities.

**Key words:** *Quality control, sterile ophthalmic preparations, pharmacopoeias, tobramycin, microbiological assay, antimicrobial preservative effectiveness test*

## 1. المقدمة:

تعرف الدساتير الدوائية بأنها مجموعة من اللوائح المصدرة من قبل جهة تنظيمية وطنية/إقليمية لتقييم وضمان جودة الأدوية المسوقة والمُستخدمة في هذا البلد. تتضمن هذه الدساتير في ثناياها نصوصاً وفضولاً عامة تشرح طرائق الاختبارات الدستورية (الطرائق التحليلية المستخدمة في تحديد ذاتية المواد ومقايستها، الاختبارات الميكروبيولوجية، اختبارات الثباتية)، وتحدد هذه الفصول الحدود والمواصفات المقبولة دستورياً لمختلف هذه الاختبارات للتحقق مدى مطابقة المواد المفحوصة مع هذه المواصفات بالإضافة إلى احتوائها على لوائح (أفردات) خاصة بالمواد الأولية، السواغات، المنتجات الصيدلانية الوسيطة والنهائية.

بالرغم من مساهمة الدساتير الدوائية المختلفة في ضمان جودة الدواء من خلال تأمين مواصفات دستورية مقيمة لجودة المواد الأولية والمستحضرات الصيدلانية المختلفة لمستخدمي هذه الدساتير في العديد من الدول فإنه مع عولمة سوق الدواء وتبعاً للمستجدات الحديثة في علوم الكيمياء التحليلية الصيدلانية المستخدمة في مراقبة المستحضرات الصيدلانية تزيد المواصفات الدستورية المختلفة بين الدساتير من عبء المعامل الدوائية في الاضطرار لإجراء الاختبارات المختلفة بطرائق دستورية مختلفة حيث يسعى مصنعو الدواء إلى اتباع طرائق قليلة الكلفة، عالية الدقة، ولا تستغرق وقتاً طويلاً بهدف تقليل النفقات. تُعتبر عملية الموازنة وتوحيد المعايير بين الدساتير الدوائية المختلفة إحدى أهم الحلول المستخدمة لتقليل العقبات التي تواجه الصناعة الدوائية وسوق الدواء العالمي، لذلك في هذا الصدد تشكلت مجموعة المناقشة الدستورية PDG pharmacopeial discussion group في عام 1989 مع ممثلين من المنظمات المطورة لدساتير الأدوية اليابانية JP، الأوروبي Ph.Eur، الأمريكي USP للعمل على توحيد المواصفات والمعايير المختلفة في الفصول الدستورية العامة للاختبارات والأفردات الدستورية الخاصة العائدة للمواد الأولية والمستحضرات الصيدلانية المختلفة. [1,2]

توجد العديد من الفروقات والاختلافات في طرائق الاختبارات والمواصفات المقبولة دستورياً بين دساتير الأدوية الأمريكية، الأوروبية، اليابانية بالرغم من تنفيذ العديد من

الإرشادات التوجيهية العالمية لمؤتمر التوافق العالمي ICH فيما يخص مواصفات الدواء مثل ICH Q6B، ICH Q6A، وجهود مجموعة المناقشة الدستورية في عملية الموازنة وتوحيد المعايير بين الدساتير الدوائية الثلاثة. [3,4]

وفي هذا الصدد، قام (Kameyama Y. *et. al.* 2019) في اليابان نظراً لوجود العديد من الدساتير الدوائية التابعة لدول مختلفة بدراسة الفصول العامة للدساتير الدوائية الأمريكي، الأوروبي، الياباني (JP17, Ph.Eur9, USP39) الموضحة لطرائق ( الاختبارات الفيزيائية، الاختبارات الفيزيوكيميائية، الاختبارات الميكروبيولوجية ، الاختبارات الخاصة بالمستحضرات الصيدلانية). بينت الدراسة وجود اختلافات وفروقات في 40% من الفصول العامة للاختبارات الميكروبيولوجية (المقاييس الميكروبيولوجية) والفصول العامة للاختبارات الفيزيوكيميائية غير الموحدة بين هذه الدساتير. بينت الدراسة أيضاً توحيد معايير معظم الفصول العامة لاختبارات المستحضرات الصيدلانية الفموية والزرقية على عكس المستحضرات المطبقة موضعياً (الاستنشاقية، الأنفية، العينية، الجلدية) المختلفة من دستور لآخر ما يجعلها فصولاً مناسبة للموازنة وتوحيد المعايير بين الدساتير الدوائية الثلاثة. [5]

ومن أهم الأمثلة على عملية الموازنة وتوحيد المعايير بين الدساتير الدوائية الثلاثة الأمريكي USP، الأوروبي Ph.Eur، الياباني JP اختبارات النقاوة الميكروبيولوجية التي أصبحت رسمية في عام 2009 حيث تضمنت هذه العملية الفصول العامة المتعلقة باختبارات الحدود الميكروبيولوجية للمواد الأولية والمستحضرات الصيدلانية النظيفة (الشرابات الفموية، المستحضرات الجلدية، المستحضرات الأنفية)، وتم توحيد المعايير فيما يتعلق بطرائق إجراء الاختبارات الكمية لتحديد التعداد الميكروبيولوجي الهوائي الكلي Total Aerobic Microbial Count (TAMC)، والتعداد الكلي الفطري والخمائري Total combined Yeasts and Molds Count (TYMC) في الفصول العامة : <61> USP، Ph.Eur 2.6.12، JP 4.05، كما خُددت مجالات للحدود المقبولة دستورياً لهذه الاختبارات في الفصول العامة : <1111> USP، Ph.Eur 5.1.4، JP 12. بالإضافة إلى الاختبارات الكيفية (النوعية) المجرأة عن طريق استخدام أوساط زرع تمييزية (تفريقية) منمّية لنوع محدد من الميكروبات للتأكد من غياب الميكروبات الممرضة المرفوض



وجودها في المستحضرات الصيدلانية النظيفة غير العقيمة حسب نمط (طريق إيتاء) المستحضر في الفصول العامة : <USP 62> , JP 4.05 , Ph.Eur 2.6.13, [6-8].

كما خضعت الفصول العامة لاختبار العقامة للمواءمة وتوحيد المعايير بين الدساتير الثلاثة الأمريكيّ USP32، الأوروبيّ EP2009، اليابانيّ JP15. ونظراً لأهمية اختبار العقامة أُجريت دراسة من قبل (Bungo A. *et. al.* 2002) لتقييم كفاءة أوساط زرعية مختلفة تُستخدم في الكشف عن الملوثات الميكروبيولوجية في اختبار العقامة وتلخّصت نتيجة الدراسة في إعطاء الوسطين الزرعيين الدستوريين في USP24 نتائج أفضل في الكشف عن الميكروبات وهما: وسط الثيوغليكولات السائل ووسط مهضوم الكازئين - فول الصويا. [9,10]

نظراً لوجود اختلافات واضحة بين الفصول الدستورية العامة لاختبار فعالية المادة الحافظة، قام (Scott V. We. *et. al.* 2002) بمراجعة الفصول العامة الدستورية لاختبار فعالية المادة الحافظة في دستور الأدوية الأمريكيّ في الفترة الممتدة بين عامي 1970 و2002 وأكدت الدراسة على حدوث تعديلات واضحة في دستور الأدوية الأمريكيّ لتقليص الاختلافات بينه و بين دستور الأدوية الأوروبيّ في سبيل توحيد المعايير بين هذين الدستوريين مثل إدخال فواصل زمنية مبكرة إضافية لسحب العينات الملقحة باللقاح الميكروبيولوجية (بعد 6 ساعات، بعد 24 ساعة، بعد 7 أيام في دستور الأدوية الأوروبيّ) و(بعد 7 أيام في دستور الأدوية الأمريكيّ) وفحصها حيث اعتبر اليوم 14 فترة طويلة لأول فاصل زمنيّ في تقييم العينات. كما قامت (Booth C. 2014) بمراجعة الفصول العامة لاختبار فعالية المادة الحافظة في الدساتير الأمريكيّ والأوروبيّ واليابانيّ وتمت الإشارة إلى وجود تشابه كبير في طريقة إجراء الاختبار المتبعة مع وجود اختلاف في المواصفات المقبولة دستورياً بينها حيث يمكن اعتماد طريقة جامعة بين الدساتير الثلاثة لإجراء الاختبار وتقييم فعالية المادة الحافظة بحيث تتوافق مع الدساتير الثلاثة. [11-15]

وكمثال تأكيدٍ على وجود فروقات بين الدساتير الدوائية الثلاث أخذنا المستحضرات العينية ولما كانت المستحضرات العينية تكتسب أهمية كبيرة كونها تُصنّف ضمن زمرة خاصة نظراً لعقامتها فقد تمّ اختيار التوبراميسين المسوّق على شكل محلول عينيّ كمثال توضيحيّ وتأكيدي على هذا النوع من المستحضرات. ينتمي الصاد الحيويّ التوبراميسين إلى زمرة

الأمنوغلوكوزيدات ويُستخدَم موضعياً في علاج الإنتانات العينية السطحية المسببة من قبل الجراثيم إيجابية الغرام وسلبية الغرام. تكمن أهمية الصّادات الحيوية في كونها أحد أهمّ الأدوية المُستخدمة في معالجة الإنتانات الميكروبيولوجية المختلفة. بالرغم من استخدام التّقنيات التحليلية الحديثة مثل الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء في التّحديد الكميّ للعديد من الصّادات الحيوية باعتبارها طرائق ملائمة للمقايسة الكيميائية للعديد من المركّبات الدوائية كونها مذكورة في الأفراد الدستورية في الدساتير الدوائية المختلفة ، لكنّها لا تعطي تقييماً صحيحاً للفعالية المضادة للميكروبات التي يتمتّع بها الصاد الحيوي لذلك يمكن استخدام المقايسة الميكروبيولوجية لاستنتاج الفعالية الحقيقية العائدة لمثل هذه المركبات عن طريق الفعل المثبّط الميكروبيولوجي لنموّ سلالات ميكروبيولوجية مذكورة في الأفراد الدستورية.

لم تخضع الفصول العامّة لاختبار المقايسة الميكروبيولوجية للمواءمة وتوحيد المعايير بين الدساتير الدوائية الأمريكيّ، الأوروبيّ، اليابانيّ بالرغم من توحيد المعايير بين العديد من الفصول الدستورية العامة للاختبارات الميكروبيولوجية حيث توجد اختلافات واضحة في طريقة إجراء الاختبار والطرائق الإحصائية المُستخدمة في تحديد فعالية الصّاد الحيويّ ميكروبيولوجياً. [16-18]

## 2. هدف البحث :

تتلخّص أهداف الدّراسة الحاليّة في النّقاط التّالية :

- تقييم جودة المحلول العينيّ للتوبراماسين من خلال إجراء الاختبارات الدستورية المختلفة وتقدير مدى توافقه مع المواصفات الدستورية المختلفة المذكورة في الدساتير التّالية : الأمريكي USP41 ، الأوروبي Ph.Eur 9 ، الياباني JP17.
- المقارنة بين نتائج المقايسة الكيميائية والمقايسة الميكروبيولوجية للتوبراماسين.
- تقييم الجودة الميكروبيولوجية من خلال الاختبارات الميكروبيولوجية التي تخضع لها المستحضرات العينية مثل اختبار العقامة، واختبار فعالية المادّة الحافظة.

### 3. مواد وطرائق البحث:

#### 1.3. المواد المستخدمة:

تم الاعتماد على ثلاثة دساتير دوائية طبعتها الحديثة وهي: دستور الأدوية الأمريكي USP41، دستور الأدوية الأوروبي Ph.Eur 2016، دستور الأدوية الياباني JP17. كما يوضح الجدول (1) أهم المواد الكيميائية والأوساط الزرع المستخدمة في الدراسة.

جدول (1) : المواد المستخدمة والأوساط الزرع المستخدمة في الدراسة

المصدر	المواد المستخدمة
Medico Labs, Homs, Syria	المادة العيارية المرجعية للتوبراماسين
Merck, Germany	أسيتونتريل نقاوة (99.9%) مخصص للاستخدام في HPLC
Loba chemie PVT.Ltd,India	كاشف تريس (هيدروكسي) أمينو ميثان
Loba chemie PVT.Ltd,India	كاشف دي ميتل سلفوكسيد
Loba chemie PVT.Ltd,India	كاشف أورثو فتال ألدهيد
Chem-Lab NV, Belgium	إيزوبروبانول (99.8%)
Hlmedia Laboratories, India	وسط الثيوغليكولات لاختبار العقامة FTM
Hlmedia Laboratories, India	وسط مهضوم فول الصويا- الكازئين (SCDM) لاختبار العقامة
Hlmedia Laboratories, India	وسط medium.11 لاختبار المقايسة الميكروبيولوجية للتوبراماسين
Hlmedia Laboratories, India	وسط آغار مهضوم فول الصويا و الكازئين (TSA) لاختبار فعالية المادة الحافظة
Hlmedia Laboratories, India	وسط آغار سابورود-دكستروز (SDA) لاختبار فعالية المادة الحافظة
	فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين وفوسفات البوتاسيوم أحادية الهيدروجين لتحضير الوقاء الفوسفاتي B.3 (pH=8)

#### 2.3. السلالات الميكروبيولوجية المستخدمة في اختبار فعالية المادة الحافظة :

تم استخدام السلالة المنمّطة *Staphylococcus epidermis ATCC.12228* في اختبار المقايسة الميكروبيولوجية للتوبراماسين ، كما تمّ استخدام خمس سلالات ميكروبيولوجية منمّطة (3 سلالات جرثومية، سلالتين فطريتين) في اختبار فعالية المادة الحافظة كما هو موضح في الجدول (2).

جدول (2) : السلالات الميكروبيولوجية المستخدمة في اختبار فعالية المادة الحافظة

المصدر	السلالة الميكروبيولوجية المنمّطة
Liofilchem, Italy	<i>Escherichia coli(ATCC No. 8739)</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa(ATCC No. 9027)</i>
	<i>Staphylococcus aureus(ATCC No. 6538)</i>
	<i>Candida albicans(ATCC No. 10231)</i>
	<i>Aspergillus brasiliensis (ATCC No. 16404)</i>

### 3.3. العينات التجارية المسوّقة محلياً للمحلول العينيّ للتوبراماسين :

تمّ الحصول على العينات التجارية من عدّة صيدليات ومستودعات في مدينة حمص تتبع كلّها قواعد التخزين الجيد GSPs ، حيث اختبرت شركتين دوائيتين مختلفتين وثلاث طبخات لكلّ شركة جميعها ضمن الصلاحية المُعنونة على لصاقة عبوة المستحضر كما هو موضح بالجدول(3) :

جدول (3) : العينات المدروسة للمحلول العيني التوبراميسين مع تواريخ انتهاء الصلاحية

Dosage form	Local manufacturer	batch	expiry date
Tobramycin ophth. Sol. 0.3 %	A	A <sub>1</sub>	6-2023
		A <sub>2</sub>	7-2023
		A <sub>3</sub>	11 - 2023
	B	B <sub>1</sub>	2- 2022
		B <sub>2</sub>	6- 2022
		B <sub>3</sub>	1-2023

#### 4.3. اختبارات مراقبة الجودة quality control tests :

قمنا بإجراء الاختبارات التالية على عينات المحلول العيني للتوبراميسين :

##### 1.4.3. اختبار درجة الحموضة: [19]

تم قياس درجة الحموضة وفقاً للفصل العام <791> في USP41. لم تُلاحظ فروقات في طريقة إجراء اختبار درجة الحموضة بين الدساتير الدوائية الأمريكية USP41، الأوروبي 9 Ph.Eur، الياباني JP17. [19-21]

قيست درجة الحموضة عن طريق جهاز فرق الجهد الكهربائي ( Lab pH meter ) Pentimeter (inoLab® pH 7110 المؤلف من مسريين أحدهما مشعر لتحديد درجة الحموضة pH (زجاجي) حساس لشوارد الهيدروجين والآخر مرجعي. يتم تعبير مقياس درجة الحموضة باستخدام محلولين وقائنين فوسفاتين عياريين (pH=4, pH=7) قبل إجراء الاختبار وغسله بالماء المقطر بعد كل قياس. تُؤخذ ثلاث قراءات لكل عينة ويُؤخذ المتوسط الحسابي للقراءات الثلاث.

### 2.4.3. اختبار اللزوجة : [22]

قيست لزوجة العينات وفقاً للفصل العام <912> في USP41 باستخدام جهاز قياس اللزوجة من نمط spindle-viscometers. لم تُلاحظ فروقات واضحة في طريقة إجراء اختبار اللزوجة بين الدساتير الدوائية الأمريكية USP41، الأوروبية 9 Ph.Eur، الياباني JP17 [22-24].

قيست قيم اللزوجة باستخدام جهاز Brookfield DV-II+Pro Viscometer عند درجة حرارة  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  وباستخدام سرعة 40 rpm حيث سُجّلت القراءة بالاستتيزواز (cp).

### 3.4.3. اختبار تعداد الجزيئات غير الذوّابة في المحاليل العينية تبعاً لحجمها : [25]

تم إخضاع عينات المحلول العيني التوبراميسين لهذا الاختبار وفقاً للفصل العام <789> باستخدام عدّاد جزيئات يعتمد على مبدأ إعتام الضوء LIQUILAZ E20P. تم ملأ محتوى عدد معين من العبوات في بيشر زجاجي لنصل لحجم 25 ml. يقوم الجهاز بسحب 5 حقنات (لا تقلّ كمّيّة كل واحدة منها عن 5ml) ، حيث يتخلص من الكمّيّة المسحوبة أولاً ويحسب المتوسط الحسابي للجزيئات في الحقنات الأربع تبعاً لحجمها.

### 4.4.3. اختبار المقايسة الكيميائية :

اعتمد اختيار الطريقة التحليلية المناسبة في المقايسة الكيميائية للتوبراميسين على الإمكانيات والتجهيزات المتاحة وتوفر المكشاف المستخدم في طريقة المقايسة في مخابر مراقبة الجودة المحلية. تمت مقايسة التوبراميسين كيميائياً بالاعتماد على طريقتين معتمدين في المعمل الدوائي تم التحقق من مصدوقيتهما سابقاً ، تعتمد الطريقة الأولى على استخدام مكشاف (الأشعة المرئية - فوق البنفسجية) UV-1800 shimadzu UV spectrophotometer وكاشف الاشتقاق أورثوفثال ألدهيد في حين تعتمد الطريقة الثانية على تقنيّة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء معكوسة الطور المقرونة مع مكشاف (الأشعة

المرئية - فوق البنفسجية) باستخدام جهاز Shimadzu HPLC LC2030C ياباني الصنع وكاشف الاشتقاق 4،2-دي نثرو فلوروبنزن لتحديد المادة الفعالة كميًا ومقارنة التركيز الناتج مع التركيز المعنون على لصاقة العبوة.

تم التحقق من اختبار ملائمة النظام في كلتا الطريقتين التحليلتين من خلال تحضير ثلاثة محاليل عيارية وقياس امتصاصياتها في الطريقة الأولى، وحساب المساحة تحت المنحني في الطريقة الثانية و من ثم حساب الانحراف المعياري النسبي للقيم السابقة حيث يجب ألا يزيد عن 2%.

#### 1.4.4.3. الطريقة الأولى (المقايسة الكيميائية الطيفية للتوبراماسين) :

##### • تحضير المحلول العياري:

تم وزن 60 mg من المادة العيارية للتوبراماسين و نقلها إلى دورق حجمي سعته 100ml، ثم حلها بالماء المقطر و إكمال الحجم حتى خطّ العلام. تم نقل 5 ml من المحلول السابق إلى دورق حجمي سعته 50 ml وإكمال الحجم بالماء المقطر حتى خطّ العلام.

##### • تحضير محلول العينة :

تم نقل 2 ml من المحلول العيني للتوبراماسين إلى دورق حجمي سعته 100 ml.

##### • تحضير كاشف أورثو فتال ألدهيد:

تم وزن 1 g من كاشف أورثو فتال ألدهيد وحلها في 5 ml من الميثانول وإضافة 95 ml من المحلول المحضّر مسبقاً (2.47g من حمض البور في 75 ml من الماء المقطّر، حيث يُضبط pH المحلول عند 10.4 باستخدام محلول كلوريد البوتاسيوم 45% ثم يكمل الحجم حتى 100 ml بالماء المقطّر) مع 2 ml من ميركابتو حمض الخلّ (ثيوغليكوليك أسيد) وضُبط pH عند 10.4 باستخدام محلول كلوريد البوتاسيوم 45%.

- إجراء عملية الاشتقاق باستخدام كاشف الاشتقاق أورثوفتال ألدهيد لمحاليل (الناصح blank، العياري، العينة):

تم أخذ ثلاث دوارق حجمية (n=3) سعة كل منها 50 ml وإضافة في كل منها 10 ml (ماء مقطر، المحلول العياري، محلول العينة) ثم يُضاف 1 ml من الإيزوبروبانول ، و 5 ml من كاشف أورثوفتال ألدهيد. تم حضن الدوارق الثلاثة في حمام مائي درجة حرارته 60° C لمدة 15 دقيقة ثم إكمال الحجم بالماء المقطر حتى خطّ العلام بعد الانتهاء من الحزن. تُقاس الامتصاصية للمحاليل الثلاثة عند موجة طولها 333 nm . يوضّح الجدول (4) الشروط المستخدمة في طريقة المقايسة الكيميائية الطيفية للتوبراماسين.

جدول (4) : الشروط المستخدمة في المقايسة الكيميائية الطيفية للمحلول العيني التوبراماسين

الشكل الصيدلاني	محلول عيني توبراماسين نسبة المادة الفعالة % (90-120)
نوع الطريقة	UV-VIS
طول الموجة	333 nm
الكاشف	OPA(orthophthalaldehyde)
المذيب	Distilled water

#### 2.4.4.3. الطريقة الثانية (المقايسة الكيميائية الكروماتوغرافية للتوبراماسين):

- تحضير وقاء تريس (هيدروكسي ميتل) أمينو ميتان الداخل في تركيب الطور المتحرّك:

تم حل 1 g من tris hydroxymethyl amino methane في 400 ml من الماء المقطر في دورق حجمي سعته 500 ml وإضافة 10 ml حمض الكبريت 1N ثم إكمال الحجم بالماء المقطر حتى خطّ العلام.

- تحضير المحلول العياري:

تم وزن 60 mg من المادة العيارية للتوبراماسين ونقلها إلى دورق حجمي سعته 100ml، ثم حلها بالماء المقطر و إكمال الحجم حتى خطّ العلام.



- تحضير محلول العينة:  
تم نقل 2 ml من المحلول العيني للتوبراميسين إلى دورق حجمي سعته 50 ml. وإكمال الحجم حتى خطّ العلام بالماء المقطر.
- تحضير محلول تريس (هيدروكسي ميتل) أمينوميتان المستخدم في تحضير المحاليل (الناصح، العياري، العينة):  
تم حل 1.5 g من كاشف تريس (هيدروكسي ميتل) أمينوميتان في 100 ml من الماء المقطر. تم أخذ 20 ml من المحلول السابق و تمديده بـ 100 ml من كاشف دي ميتل سلفوكسيد في دورق حجمي سعته 100 ml.
- تحضير محلول كاشف الاشتقاق 4،2- دي نترو فلوروبزن المستخدم في عملية الاشتقاق:  
تم حل 1 g من الكاشف 4،2- دي نترو فلوروبزن في 50 ml من الكحول المطلق.
- إجراء عملية الاشتقاق باستخدام كاشف الاشتقاق 4،2- دي نترو فلوروبزن للمحاليل (الناصح blank، العياري، العينة):  
تم أخذ ثلاث دوارق حجمية سعة كل منها 50 ml وتعبئة في كل منها 5 ml (ماء مقطر، المحلول العياري، محلول العينة) ثم أضيف 10 ml من كاشف 4،2- دي نترو فلوروبزن و 10 ml محلول تريس (هيدروكسي ميتل) أمينوميتان. تم حضن الدوارق الثلاثة في حمام مائي درجة حرارته  $60 \pm 2$  C لمدة 20 دقيقة ثم إخراجها لتبرد لمدة 5 دقائق، ثم أضيف بعد ذلك الأسيتونتريل وتم إكمال الحجم حتى خطّ العلام. تم ترشيح المحاليل الثلاثة السابقة بمراشح ميكرونية  $0.45 \mu\text{m}$  و حقنها في جهاز HPLC الحاوي على عمود Eurosphere II 100-5 : C<sub>8</sub> (150\*4.6 mm, 5 $\mu\text{m}$ ). يوضح الجدول (5) الشروط المستخدمة في طريقة المقايسة الكيميائية للتوبراميسين باستخدام تقنية RP-HPLC .

جدول (5) : الشروط المستخدمة في المقايسة الكيمائية الكروماتوغرافية للمحلول العيني التوبراماسين

الشكل الصيدلاني	محلول عيني توبراماسين نسبة المادة الفعالة % (90-120)
العمود المستخدم	C <sub>g</sub> : (150*4.6mm) ، 40° C
طول الموجة	365 nm
الندفق	1.5 ml/min
الطور المتحرك	Tris (hydroxymethyl) aminomethane: acetonitrile 30 : 70
المذيب المستخدم	Distilled water

### 5.4.3. الاختبارات الميكروبيولوجية:

#### 1.5.4.3. اختبار العقامة الدستوري : [26]

أجري الاختبار وفقاً للفصل العامّ الموحد لاختبار العقامة الدستوري. تم اعتماد طريقة الترشيح العشائي. يجرى اختبار العقامة الدستوري في وحدة العزل الميكروبيولوجي (حجرة التدفق الصفائحي) المزودة بمراشح الهييا عالية الكفاءة HEPA. نوضح خطوات الاختبار وفق التالي:

- تم وضع كل مرشحة نترات السيللوز 0.45µm مباشرةً بعد نزع تغليفها على قمع الترشيح. تُرشح كميّة محدّدة دستورياً من كل عبوة لكلّ وسط زرعٍ من الوسطين الزرعيين المستخدمين في اختبار العقامة (وسط الثيوغليكولات السائل Fluid Thioglycolate Medium (FTM) ، وسط مهضوم فول الصويا- الكازئين Soybean Casein Digest Broth (SCDB) ) حيث تكون الكميّة المستخدمة من كل عبوة 1ml.
- تمّ غسل كلّ مرشحة باستخدام 100ml من سائل الغسيل fluid K (مؤلف من البيتون، خلاصة لحم البقر، بولي سوربات 80 تركيزها 1%) في كلّ دورة غسيل و تمّ تكرار العملية ثلاث مرّات (نستخدم ثلاث دورات غسيل).
- تم نقل كلّ مرشحة بواسطة ملقط معقم إلى الأوساط الزرعية المجهّزة لاختبار العقامة الموضوعة بكميّات متماثلة ضمن عبوات زجاجية مزودة بغطاء.

حُضنت الأوساط الزرعِيَّة عند درجات حرارة محدَّدة دستوريًّا لمُدَّة لا تقلَّ عن 14 يوماً. يُحضن وسط FTM عند درجات حرارة  $32.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$  ، ويُحضن وسط SCDB عند درجات حرارة  $22.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$  .

- تمَّ تقوُّد الأوساط الزرعِيَّة خلال فواصل زمنيَّة طيلة فترة الاختبار لتقييمها عيانيًّا وملاحظة حدوث أي نمو ميكروبيولوجي. بعد انقضاء فترة الحضان (بعد 14 يوماً)، يتمَّ فحص الأوساط الزرعِيَّة الموضوعة ضمن العبوات الزجاجيَّة عيانيًّا لملاحظة وجود أي نمو ميكروبيولوجي ومقارنتها مع الشواهد السلبية.

#### 2.5.4.3. اختبار المقايسة الميكروبيولوجيَّة للتوبراميسين: [16]

أُجري اختبار المقايسة الميكروبيولوجيَّة للتوبراميسين باتباع نفس طريقة مقايسة النيومايسين المذكورة في الفصل العامَّ <81> في USP41 كونه أحد الصادَّات الحيويَّة المنتمية لزمرة الأمينوغلوكوزيدات ، وذلك باستخدام طريقة الانتشار (طبق-أسطوانة). استُخدم الوسط الزرعِي الدستوري medium.11 والميكروب *Staphylococcus epidermis* ATCC.12228 لتقييم فعاليَّة التوبراميسين حيويًّا. تم تحضير المحاليل العياريَّة و محلول العيئة والأوساط الزرعِيَّة في حجرة التدفُّق الصفائحي كما يلي:

- تمَّ استخدام الوقاء الفوسفاتي B.3 ( $\text{pH}=8$ ) كمدد لتحضير السلسلة العياريَّة للتوبراميسين المؤلفة من 5 محاليل عياريَّة ممدَّدة متزايدة التركيز بنسبة 1.25:1 (0.64, 0.8, 1, 1.25, 1.5625 ميكروغرام/مل) من المحلول العياريِّ الأمَّ ذي التَّركيز (1mg/ml). تم تحضير محلول العيئة وتمديده باستخدام الوقاء الفوسفاتي B.3 ليصبح تركيزه مكافئ للمحلول العياريِّ الوسطي  $\text{S}_3$  ( $1\mu\text{g/ml}$ ). استُخدم لكلِّ عيئة (ممثلة للشركة والطبخة المدروسة) خمسة أطباق بتري زجاجيَّة ( $100*20\text{mm}$ ) حاوية على الوسط الزرعِي الملقَّح بالميكروب المستخدم ووضعت فوقها ست أسطوانات صغيرة من الستانلس ستيل تبعد عن بعضها بمسافات متساوية (تُعبأ بشكل متبادل بحجوم متساوية 3 أسطوانات من المحلول العياريِّ الوسطي  $\text{S}_3$  مع 3 أسطوانات من أحد المحاليل العياريَّة الأربعة أو محلول العيئة الممدد) ، تم تكرار كل مقايسة ثلاث مرات .

- حُضنت جميع الأطباق عند درجة حرارة (36.5–37°C) في الحاضنة الميكروبيولوجية لمدة 18 ساعة، و تم تسجيل أقطار هالات الصّدّ (تثبيط النمو) المحيطة بالأسطوانات بعد انتهاء الحضان.
- تم رسم المنحني البيانيّ المعبر عن استجابة الميكروب للسلسلة العيارية للتوبرامايسين والممثل للوغاريتيم تراكيز السلسلة العيارية مقابل متوسط أقطار هالات الصّدّ (تثبيط النمو) كما في المعادلة (1) و من خلال المعادلة الخطية للمنحني البيانيّ (R<sup>2</sup> NLT 95%) ومعادلات رياضية مذكورة في الفصل العامّ <81> حُسبت النسبة المئوية للتوبرامايسين المعبرة عن كميّته وفعاليتّه الحيويّة. نوضّح فيما يلي المعادلات الرّياضية المستخدمة في حساب النسبة المئوية للتوبرامايسين وفقاً لـ USP41 :

$$Z = a \ln(C) + b \dots (1)$$

$$L_u = (\bar{U} - a) / b$$

$$C_u = e^{Lu}$$

$$\text{Percentage} = (C_u / C_{S3}) \times 100$$

حيث a : ميل الخط المستقيم للمعادلة الخطية الممثلة لمنحني استجابة الميكروب للسلسلة العيارية للصاد الحيوي.

b : نقطة تقاطع الخط المستقيم مع محور العينات .

$\bar{U}$  : متوسط أقطار هالات الصّدّ (تثبيط النمو) لمحلول العينة المدروس.

$C_u$  : تركيز محلول العينة المدروس .

$C_{S3}$  : تركيز المحلول العياري الوسطي ( $S_3$ ).

3.5.4.3. اختبار فعالية المادة الحافظة: [11]

أجري هذا الاختبار وفقاً للفصل العام <51> في دستور الأدوية الأمريكي USP41 وقيمت النتائج حسب المواصفات المطلوبة دستورياً في دساتير الأدوية الأوروبية Ph.Eur 2016 والأمريكي USP41 والياباني JP17. نوضح خطوات الاختبار وفق التالي ، تم تكرار الخطوات التالية مع كل مستحضر عيني خاضع للاختبار عائد لنفس الطبخة الدوائية، أجري تحضير المعلقات الميكروبيولوجية والأوساط الزرعية في حجرة التدفق الصفائحي:

- جمع عدد كاف من العبوات العائدة لنفس الطبخة الدوائية للمستحضر المدروس حيث نحتاج كمية 20 ml لكل سلالة ميكروبيولوجية من السلالات الميكروبيولوجية المنمطة الخمس المستخدمة في الاختبار (ثلاث سلالات جرموثية، سالتين فطريتين). فرغ محتوى العبوات الممثلة لكل طبخة دوائية في خمس عبوات زجاجية حيث يلزم 20 ml في كل عبوة زجاجية ثم نلفح كل منها بكمية محددة من كل لقيحة ميكروبيولوجية من اللقاح الخمس حيث نستخدم كمية تعادل (0.5-1%) من حجم عينة الاختبار المراد تلقيحها ونمزج.

- حُدد مباشرة بعد التلقيح تركيز الميكروبات وتم التأكد من وقوعه ضمن المجال  $(1 \times 10^5 - 1 \times 10^6 \text{ CFU/ml})$  باستعمال طريقة الصب في الطبق - pour-plate method .

- حُضنت العبوات الزجاجية الحاوية على عينات الاختبار الملقحة باللقاح الميكروبيولوجية ضمن بيئة مناسبة (حاضنة ميكروبيولوجية) عند درجة حرارة  $22.5 \pm 2.5^\circ\text{C}$  وسُحبت خلال فترة الحضانة عينات من عبوات الاختبار بعد الفواصل الزمنية المحددة دستورياً في دساتير الأدوية الثلاثة (بعد 6 ساعة، بعد 24 ساعة ، بعد 7 يوم، بعد 14 يوم، بعد 28 يوم) حيث تم تحديد التعداد الميكروبيولوجي العيوش بعد كل فاصل زمني وذلك بعد تمديد العينة المأخوذة (1ml) بمحلول وقاء فوسفاتي  $\text{pH}=7.2$  الحاوي على بولي سوربات 80 بإجراء سلسلة من التمديدات العشرية و استخدم لكل نسبة تمديد طبقي بتري. وُضع 1ml من العينة الممددة في طبق بتري وُصب فوقها الوسط الزرع المناسب بحيث لا تتجاوز درجة حرارته  $45^\circ\text{C}$ . حُضنت الأطباق في درجات

حرارة مناسبة لفترات زمنية كافية (وسط Soy Agar Tryptic(TSA) للجراثيم وسط(SDA Sabouraud Dextrose Agar للفطور). أُجري التعداد الميكروبيولوجي العيوش مرتين باستخدام طبقي بتري لكل تمديد وحُسب المتوسط الحسابي للتعداد الميكروبيولوجي العيوش الناتج في الطبقتين.

- تم تسجيل التعداد الميكروبيولوجي العيوش مقدراً ب CFU/ml بعد كل فاصل زمني بعد انتهاء فترة الحضانة المحددة دستورياً، وتصحيحه بعد الضرب بمعامل التمديد ثم حساب قيم تناقص اللوغاريتم العشري في التعداد العيوش بعد كل فاصل زمني من خلال طرح قيمة اللوغاريتم العشري لتركيز كل لقيحة ميكروبيولوجية في العينة المسحوبة بعد كل فاصل زمني من قيمة اللوغاريتم العشري للتركيز البدئي لكل لقيحة ميكروبيولوجية فنحصل على قيمة تناقص اللوغاريتم العشري في التعداد العيوش بعد كل فاصل زمني. تمت مقارنة قيم تناقص اللوغاريتم العشري للتعداد العيوش بعد الفواصل الزمنية المحددة دستورياً مع المواصفات المقبولة دستورياً وفقاً لدساتير الأدوية الأوروبية Ph.Eur 9 والأمريكي USP41 والياباني JP17.

### 6.4.3. اختبار بيرسون الإحصائي :

أُجري اختبار بيرسون باستخدام برمجية IBM SPSS statistics version 22 لدراسة العلاقة بين درجة الحموضة والزوجة لعينات المحلول العيني للتوبراماسين . يعبر معامل الارتباط بيرسون عن إحصائيات الاختبار التي تقيس العلاقة الإحصائية أو الارتباط بين متغيرين كميين ويقاس قوة واتجاه العلاقات الخطية بين أزواج المتغيرات المستمرة إذ يقيم ارتباط بيرسون إذا ما كانت هناك أدلة إحصائية على وجود علاقة خطية بين نفس أزواج المتغيرات.

#### 4. النتائج ومناقشتها:

##### 1.4. اختبار درجة الحموضة:

وقعت جميع قيم درجة الحموضة للعينات المدروسة ضمن المجال المحدد دستورياً (7-8) في دستور الأدوية الأمريكي USP41 (4) . يوضح الجدول (6) نتائج الاختبار:

جدول (6-A) : قيم درجة الحموضة للمحلول العيني التوبراماسين للشركة A

local manufacturer-batch number	pH
A <sub>1</sub>	7.63
A <sub>2</sub>	7.55
A <sub>3</sub>	7.71

جدول (6-B) قيم درجة الحموضة للمحلول العيني التوبراماسين للشركة B

local manufacturer-batch number	pH
B <sub>1</sub>	7.57
B <sub>2</sub>	7.68
B <sub>3</sub>	7.59

هناك العديد من الاعتبارات المهمة التي تؤخذ بعين الاعتبار عند اختيار مجال درجة الحموضة المناسب والأمثل للصيغة مثل ثباتية الدواء، ارتياح المريض عند تنقيط الدواء في العين وعدم حدوث تخريش في العين لتحقيق امتثال المريض ومطاوعته للعلاج، فعالية الدواء (امتصاصه). يتم اختيار مجالاً محدداً لدرجة الحموضة والمحافظة عليها من خلال الجمل الدائرية (الوقاءات) للسماح بالفعالية العظمى (امتصاص المادة الدوائية) إلى جانب المحافظة على الثباتية [27].

## 2.4. اختبار اللزوجة :

يوضّح الجدول (7) نتائج اللزوجة للعينات المدروسة :

جدول (A-7) : قيم اللزوجة للمحلول العيني التوبراماسين للشركة A

local manufacturer-batch number	viscosity (cp)
A <sub>1</sub>	15
A <sub>2</sub>	12
A <sub>3</sub>	18
mean	15
Std dev.	3

جدول (B-7) : قيم اللزوجة للمحلول العيني التوبراماسين للشركة B

local manufacturer-batch number	viscosity (cp)
B <sub>1</sub>	15
B <sub>2</sub>	20
B <sub>3</sub>	16
Mean	17
Std dev.	2.65

نلاحظ من الجدول (10) تفاوت قيم اللزوجة بين الطبقات العائدة لنفس الشركة و هذا ما دلّت عليه قيم الانحراف المعياري.

لا يوجد مجالٌ دستوريٌّ للزوجة وإنما يتبع ذلك لمتطلبات البحث والتطوير. حدّدت الدراسات السابقة مجالاً للزوجة المثالية للمستحضرات العينية (15-25) سنتيبواز بهدف إطالة زمن تماسها مع العين ممّا يؤدي بدوره إلى تحسين التوافر الحيويّ للدواء وتقليل ضياع معدّل إزالة الدواء عبر السائل الدّمعي. [28]

تتعلّق لزوجة السوائل وتتأثرّ بمجموعة من العوامل مثل حجم جزيئات المادة، شكل جزيئات المادة، قوى التّجاذب بين جزيئات المادة، درجة الحرارة. [29,30]



مما سبق يمكن أن نعزو سبب تفاوت قيم اللزوجة بين عينات الشركة الواحدة إلى أحد الأسباب التالية:

- اختلاف درجة تعقيم المواد الفعّالة والسّواغات المستخدمة في تصنيع المستحضرات العينيّة.
- اختلاف درجة الحرارة المحيطة بين الطبخات أثناء التصنيع.
- اختلاف طرائق التّعقيم المطبّقة على المواد الأوليّة للصبغة (الحرارة الجافة / الحرارة الرّطبة باستخدام الصّادّ الموصد) مما يؤدي إلى تفاوت في نسبة انخفاض اللزوجة. بالإضافة إلى اختلاف نوع السواغات (المواد الرافعة للقوام) حسب المتوفّر منها و التركيز المستخدم منها بين الطبخات مثل (هيدروكسي إيتل سيللوز HEC ، هيدروكسي بروبيل ميتل سيللوز HPMC ، ميتل سيللوز MC بولي فينيل الكحول PVA ، بولي فينيل بيروليدون PVP). [31]
- تفاوت درجات حرارة التّخزين ممّا يؤدي إلى تفاوت قيم اللزوجة بين الطبخات.

#### 3.4. دراسة العلاقة بين درجة الحموضة واللزوجة:

أظهرت العديد من الدّراسات أن لدرجة الحموضة تأثير على لزوجة السّوائل حيث يعتمد ذلك على نوع المواد المضافة (السواغات) الموجودة في الصيغة فيمكن أن تتغيّر لزوجة بعض المواد بتغيّر درجة الحموضة و بعضها لا يبدي تغيّراً يُذكر [32-34]. استخدمنا اختبار معامل الارتباط بيرسون في برمجية SPSS 22 بهدف دراسة العلاقة بين قيم درجة الحموضة و قيم اللزوجة المقاسة في العينات المدروسة للشركتين (A) و(B). دلّت نتيجة الاختبار الإحصائيّ بيرسون على وجود ارتباط ذو دلالة معنويّة بين قيم درجة الحموضة و قيم اللزوجة لجميع العينات المدروسة كما يوضّح الجدول (8) :

جدول (8-A): نتائج اختبار بيرسون الإحصائيّ لعينات الشركة A

### Correlations

		pHA	VA
pHA	Pearson Correlation	1	1.000**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	3	3
VA	Pearson Correlation	1.000**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	3	3

**\*\*.** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

جدول (B-8) : نتائج اختبار بيرسون الإحصائي لعينات الشركة B

### Correlations

		pHB	VB
pHB	Pearson Correlation	1	1.000*
	Sig. (2-tailed)		.012
	N	3	3
VB	Pearson Correlation	1.000*	1
	Sig. (2-tailed)	.012	
	N	3	3

**\*.** Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

نلاحظ من الجدول السابق (8) أن قيمة معامل ارتباط بيرسون تساوي الواحد عند مستوى الدلالة 0.01، 0.05 على الترتيب. وهذا ما يُؤكّد وجود ارتباط ذي دلالة معنوية ووجود علاقة خطية إيجابية بين قيم اللزوجة والحموضة للعينات المدروسة.

#### 4.4. اختبار تعداد الجزيئات غير الذوّابة للمحلول العيني التوبراماسين تبعاً

لحجمها:

توافقت جميع العينات المدروسة مع المواصفات المقبولة دستورياً في الفصل العام <789> لدستور الأدوية الأمريكي USP41 الموضحة في الجدول (9). يوضّح الجدول

(10) نتائج اختبار تعداد الجزيئات غير الذوّابة لمختلف عينات المحلول العينيّ التوبرامايسين.

يُعتبر اختبار تعداد الجزيئات غير الذوّابة تبعاً لحجمها من أهم الاختبارات الفيزيائية المطبّقة على المحاليل العينية . لم يرد ذكر هذا الاختبار سوى في دستور الأدوية الأمريكيّ USP41 في الفصل العامّ <789>. حيث ذُكرت طريقتان لعدّ الجزيئات غير الذوّابة في المحاليل العينية في USP41 تبعاً لحجمها : الطريقة الأولى طريقة آلية تعتمد على عدّاد جزيئات يعمل بمبدأ إعتام الضوء Light Obscuration Particle Count (LOPC)، والطريقة الثانية طريقة يدويّة تعتمد على المجهر الضوئيّ. في حين اعتمد دستور الأدوية اليابانيّ JP17 في الفصل العامّ 6.11 على الفحص العيانيّ للمحاليل العينية بالعين المجرّدة للكشف عن المواد الغريبة غير المنحلّة بعد تنظيف السطح الخارجيّ للعبوات وتبسيط ضوء شدّته lx (3000-5000) على العيّنة المفحوصة. يعتمد هذا الاختبار بشكل كبير على خبرة المحلّل وسلامة حواسه. [25,35]

دفعت المعرفة المتزايدة والتطوّر التقنيّ الجهات النّاطمة لتطوير وتحديث المواصفات الدّستوريّة ومعالم الجودة المتعلّقة بالجزيئات غير الذوّابة في المستحضرات الصيدلانيّة العقيمة فمثلاً حدّد الفصل العامّ <789> في USP41 نظام الكشف في اختبار تعداد الجزيئات غير الذوّابة في المحاليل العينية والتجهيزات المُستخدمة المعتمدة على المعرفة التقنيّة الحالية كما حدّد الحدود المسموحة لأحجام الجزيئات و التراكيز المقبولة لهذه الجزيئات. لذلك يجب أن تكون المعامل الدوائية المحليّة على اطلاع دائم بمستجدات هذه الاختبارات حيث يُعتبر تعداد الجزيئات غير الذوّابة مؤشراً أساسياً لجودة الصّناعة الصيدلانيّة وهنا تكمن أهميّة تطبيق ممارسات التّصنيع الجيّد GMPs في إنقاص مستوى الجزيئات غير الذوّابة في كل من المستحضرات العينية والزّرقيّة إلى مستويات أقلّ بكثير من الحدود الدستوريّة المقبولة. [35,36]

دراسة مقارنة لتقييم معالم الجودة التكنولوجية والميكروبيولوجية لمستحضرات التوبراماسين العينية وفق طبقات من دساتير دوائية مختلفة

جدول (9) : المواصفات المقبولة دستورياً في اختبار تعداد الجزيئات غير الذوابة

بطريقة إعتام الضوء حسب USP41

nominal volume	Diameter		
	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 50 \mu\text{m}$
number of particles	50 per ml	5 per ml	2 per ml

جدول (10) : نتائج اختبار تعداد الجزيئات غير الذوابة باستخدام LOPC

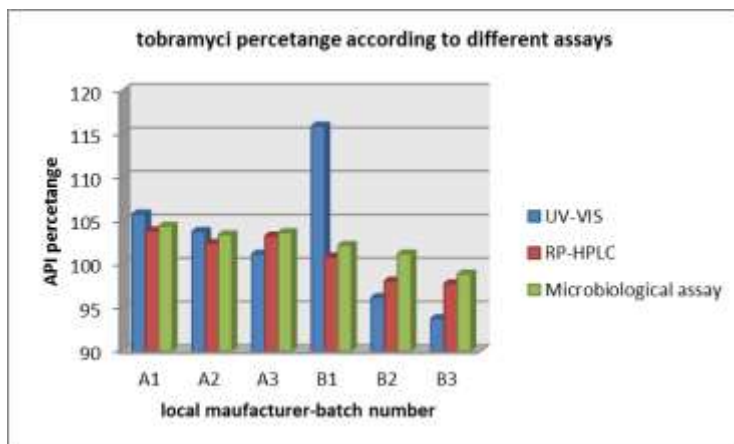
diameter	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$	$\geq 50 \mu\text{m}$	Results and evaluation according to <789> USP41
Compendial allowed average number of particles	50 / ml	5/ ml	2/ ml	
A <sub>1</sub>	0.9	0	0	Pass
A <sub>2</sub>	1	0.1	0	pass
A <sub>3</sub>	1.35	0.05	0	pass
B <sub>1</sub>	1	0	0	pass
B <sub>2</sub>	1.15	0.05	0	pass
B <sub>3</sub>	2.5	1	0	pass

#### 5.4. نتائج اختبار المقايسة الكيميائية و المقايسة الميكروبيولوجية

للتوبراماسين:

كانت النسبة المئوية للتوبراماسين في جميع العينات المدروسة ضمن المجال الدستوري (90-120%). لوحظ تفاوت في النسب المئوية لنفس العينات للتوبراماسين المقايسة بطرائق مختلفة كيميائية وميكروبيولوجية ، يمكن أن نعزو سبب ذلك إلى الظروف التجريبية الخاصة بكل طريقة والمختلفة بين الطرائق الثلاث المتبعة . تراوحت النسب المئوية للتوبراماسين الناتجة عن: المقايسة الكيميائية بالطريقة الطيفية ضمن المجال (-93.74

(115.88%)، المقايسة الكيمائية بالطريقة الكروماتوغرافية العالية الأداء (97.75-103.83%)، المقايسة الميكروبيولوجية (98.87-104.37%). بيّن الشكل (1) نتائج مقايسة التوبراميسين بطرائق كيمائية وميكروبيولوجية مختلفة.



شكل (1) : النسبة المئوية للتوبراميسين نتيجة طرائق مقايسة مختلفة كيمائية و ميكروبيولوجية.

تتطلب كلّ من الطرائق التحليلية الدستورية المذكورة في دستور الأدوية الأمريكي USP41 والأوروبي Ph.Eur9 والطريقتين المتبعتين في الدراسة الحالية خطوات إضافية في تحضير العينات لتجهيزها قبل تحليلها في جهاز UV-VIS أو حقنها لإمرارها في عمود الكروماتوغرافيا مثل عملية الاشتقاق باستخدام كواشف اشتقاق خاصّة و إخضاع العينات للتسخين على الحمّام المائيّ لفترة زمنية كافية الأمر الذي يتطلّب خبرةً من المحلّل الكيمائيّ فضلاً عن استعراق مثل هذه الطرائق فترة زمنية طويلة نسبياً لإجراء عملية الاشتقاق وتحضير العينات للتّحليل بالإضافة إلى إمكانية تفاعل كواشف الاشتقاق (أورثوفتال ألدهيد OPA ، 2،4- دي نترو فلوروبنز (2،4-DNFB) مع المجموعات الأمينية في التوبراميسين وتفاعل كاشف الاشتقاق الأخير مع الوقاءات المضافة لطور المتحرك في RP-HPLC منتجاً منتجات تفاعل ثانوية تتداخل في الكشف عن التوبراميسين و التّحليل الكميّ له، فضلاً عن حاجة تقنية RP-HPLC لاستخدام مذيبات باهضة الثمن وكواشف عالية السميّة.[37,38]

اعتمدت الطرائق الدستورية المذكورة في دستوري الأدوية الأمريكي USP 41 و الأوروبي Ph.Eur 2016 والطريقتين الكيميائيتين المتبعتين في الدراسة نظراً لصعوبة الكشف عن التوبراماسين باستخدام مكشاف (الأشعة المرئية - فوق البنفسجية) لغياب المجموعات الوظيفية الحاملة للون في تركيبه الكيميائي على إجراء عملية اشتقاق بمفاعلة التوبراماسين مع أحد كواشف الاشتقاق مثل (2,4Dinitrofluorobenzene(DNFB)، Orthophthalaldehyde (OPA). بينما اعتمد دستور الأدوية الياباني JP17 على عكس الدستورين السابقين الأمريكي والأوروبي على مقايسة المادة الأولية للتوبراماسين والتوبراماسين في محلوله الحقني ميكروبيولوجياً باستخدام طريقة الانتشار (طبق-أسطوانة) مُستخدماً ميكروباً من سلالة منمطة *Bacillus subtilis ATCC 6633* تمّت زراعته على وسط زرعٍ مناسب محدّد دستورياً. [39,40]

فيما يلي يوضح الجدول (11) الشروط الاستشرايية المستخدمة في مقايسة التوبراماسين في محلوله العيني في دستوري الأدوية الأمريكي و الأوروبي.

جدول (11): الشروط الاستشرايية المستخدمة في مقايسة التوبراماسين وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي USP41 و دستور الأدوية الأوروبي Ph.Eur 2016

مادة المضافة	التوبراماسين - محلول عيني	التوبراماسين - محلول عيني
الطور الثابت لعداد العدود	ODS(C <sub>18</sub> , symmetry) (25cmx4.6mm, 5µm)	L <sub>1</sub> (ODS/C <sub>18</sub> ) (15cmx4mm)
الطور المنحرك	تحل (2g) من تريس(هيدروكسي ميثيل) أمينوإيثان في (800ml) من الماء المقطر وتنظيف (20ml) من حمض الكبريت (0.5m) وتكمل بالاسيتونتريل وصولاً لحجم (2L)	تحل (2g) من تريس(هيدروكسي ميثيل) أمينوإيثان في (800ml) من الماء المقطر وتنظيف (20ml) من حمض الكبريت (0.5m) وتكمل بالاسيتونتريل وصولاً لحجم (2L)
معدل التدفق (ml/min)	1.2	1.2
المكشاف	مكشاف الأشعة فوق البنفسجية - المرئية UV-VIS (λ <sub>max</sub> =365 nm); 2.4 DNFB as derivatization reagent	مكشاف الأشعة فوق البنفسجية - المرئية UV-VIS (λ <sub>max</sub> =365 nm); 2.4 DNFB as derivatization reagent
حجم الحقنة (µL)	20	20
درجة الحرارة (°C)	العدود: 40	العدود: 40
الدرج	Ph.Eur 9 2016	USP41

تُستخدم المقايسة الميكروبيولوجية للصدّات الحيويّة الطبيعيّة المنشأ مثل الأمينوغلوكوزيدات المشتقة من المتعضيات الدقيقة. تعيد المقايسة الميكروبيولوجية في التحديد الكمي للصدّ الحيوي وقياس فعاليته من خلال تأثيره المثبّط للنمو الميكروبيولوجي تحت

ظروف تجريبية مناسبة وتعطي تقييم صحيح لهذه الفعالية. تتميز المقايسة الميكروبيولوجية للصادات الحيوية على عكس المقايسات الكيميائية ببساطتها وسهولة إجرائها وقدرتها على التحديد الكمي للصادات الحيوية، والفعالية الحيوية العائدة لها بالإضافة إلى كلفتها الزهيدة حيث لا تحتاج تجهيزات معقدة ومخصصة ومواد كيميائية ومذيبات عالية السمية ويمكن فيها الاعتماد بشكل كبير على إجراء الطريقة يدوياً في الدول النامية بالرغم من التطور التقني الذي شهده القرن الحادي والعشرون في أتمتة الاختبارات الميكروبيولوجية، ولكنها تتطلب وقتاً أطول لإنجاز الاختبار ( الوقت المحدد دستورياً لحضن الأطباق 18 ساعة) مقارنةً بالطرائق الكيميائية. يمكن انتقاء طريقة تحليلية مناسبة مع الأخذ بعين الاعتبار الانتقائية والتكلفة. [41]

#### 6.4. اختبار العقامة الدستوري:

توافقت جميع العينات المدروسة مع متطلبات اختبار العقامة الدستوري فلم تبد أي عينة عكر وظهور رواسب في الأوساط الزرعية الدستورية المستخدمة بعد حضنها لمدة لا تقل عن 14 يوماً بالمقارنة مع الشواهد السلبية. وهذا ما يؤكد اتباع المعامل الدوائية لظروف تصنيع عقيمة وكفاءة مواد التعبئة في المحافظة على عقامة المستحضرات قبل فتحها.

نظراً لفترة الحضانة الطويلة التي يحتاجها الوسطين الزرعيين في اختبار العقامة الدستوري (14 يوماً)، قام (Thibert E. et al 2013) في فرنسا بتطوير طريقة ميكروبيولوجية جديدة لاختبار العقامة باستخدام وسط زرعِي Reasoner's agar No.2 (R2A) و تلخصت النتيجة في إمكانية تحرير الطبخة خلال مدة زمنية قصيرة (7 أيام) من بدء الزرع باستخدام R2A مقارنةً بفترة الحضانة الدستورية التي تمتد لـ 14 يوماً بالإضافة إلى قدرة الوسط لوحده على تنمية الجراثيم والفطور معاً في حال وجودها مقارنةً باختبار العقامة الدستوري الذي يتطلب استخدام الوسطين الزرعيين Fluid Thioglycolate (FTM) Medium ، Soybean Casein Digest Medium (SCDB) للكشف عن الجراثيم و الفطور. [42]

#### 7.4. اختبار فعالية المادة الحافظة للمحلول العيني التوبراماسين:

توافقت جميع عينات المحلول العيني للتوبراماسين للعائدة للشركتين A و B مع المواصفات المقبولة دستورياً في دستور الأدوية الأوروبي (EP-A) الذي يُعتبر الأكثر تشدداً بين المواصفات الدستورية المطلوبة في مختلف الدساتير الدوائية في اختبار فعالية المادة الحافظة وبالتالي توافقت العينات المدروسة ضمناً مع المواصفات الدستورية في دستوري الأدوية الأمريكي USP41 و الياباني JP17. وهذا ما يُؤكّد كفاءة أنظمة الحفظ في المستحضرات المدروسة في حماية الشكل الصيدلاني من التلوث الذي يمكن أن تتعرض له بعد فتح العبوة أثناء الاستخدام والتخزين. يوضّح الجدول (A-14) (B-14) المواصفات المقبولة دستورياً للمستحضرات العينية في اختبار فعالية المادة الحافظة وفقاً لدساتير دوائية مختلفة. كما يوضّح المخططان (B-2) (A-2) قيم تناقص اللوغاريتم العشري مقابل الزمن في اختبار فعالية المادة الحافظة في العينتين A<sub>1</sub>، B<sub>1</sub> على الترتيب.

يمكننا تلخيص نتائج اختبار فعالية المادة الحافظة وفق التالي :

حققت جميع عينات المحلول العيني للتوبراماسين للعائدة للشركتين A و B قيم متقاربة في تناقص اللوغاريتم العشري لجميع السلالات البكتيرية فكان مقدار تناقص في قيم اللوغاريتم العشري للتعداد العيوش ( $2 \log_{10}$ ) بعد الفاصل الزمني 6 ساعات، وكان مقدار التناقص في قيم اللوغاريتم العشري للعد العيوش ( $5 \log_{10}$ ) بعد الفواصل الزمنية : 24 ساعة، 7 أيام، 14 يوم، 28 يوم ولم يُلاحظ نمو ميكروبيولوجي في معظم العينات بعد الفواصل الزمنية الأربعة المذكورة وبالتالي تحققت المواصفة (NR) أي لا يوجد استرداد (نمو) ميكروبيولوجي.

بالنسبة للسلالتين الفطريتين، تفوّقت عينات الشركة A على عينات الشركة B حيث حققت الشركة الأولى (A) قيم في تناقص اللوغاريتم العشري للتعداد العيوش بمقدار ( $1 \log_{10}$ )، ( $2 \log_{10}$ )، ( $3 \log_{10}$ )، ( $4 \log_{10}$ ) بعد الفواصل الزمنية التالية : 24 ساعة، 7 أيام، 14 يوم، 28 يوم في حين كانت قيم تناقص اللوغاريتم العشري للتعداد العيوش



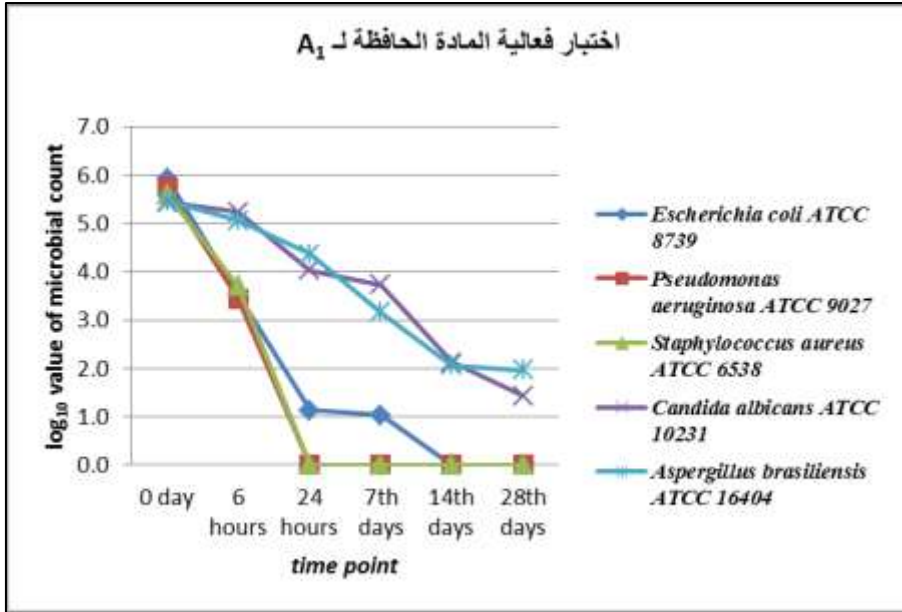
للشركة الثانية (B) : (1log10)، (2log10)، (3log10) بعد الفواصل الزمنية التالية : 24 ساعة، 7 أيام، 14 يوم، ولم يُلاحظ تناقص في قيم اللوغاريتم العشري للتعداد العيوش بعد الفاصل الزمني الأخير 28 يوم مقارنةً بالقراءة السابقة (الفاصل الزمني 14) وبالتالي تحققت المواصفة (NI) أي لا يوجد زيادة في التعداد العيوش بعد الفاصل الزمني الذي سُحبت عنده العينة مقارنةً بالتعداد العيوش بعد الفاصل الزمني السابق له .

جدول (A-14) : المواصفات المطلوبة دستورياً وفقاً لدراساتير الأدوية الأوروبية، الأمريكي، الياباني في اختبار فعالية المادّة الحافظة بالنسبة للسلاسل الجرثومية *Pseudomonas* ، *Escherichia coli ATCC No. 8739* ، *Staphylococcus aureus ATCC No. 6538* ، *aeruginosa ATCC No. 9027*

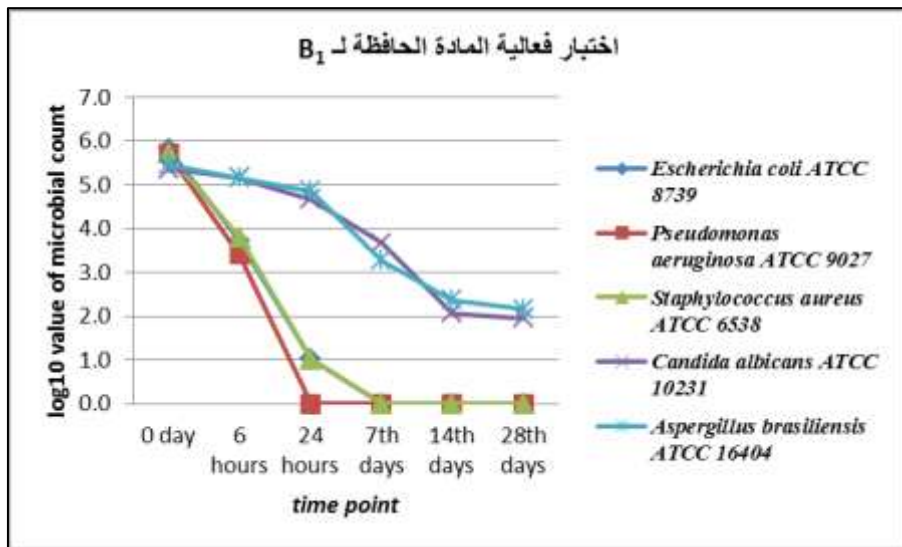
<i>log<sub>10</sub> reduction in microbial count for bacteria at sampling time points</i>					
<i>Acceptance criteria according to different pharmacopeias for bacteria</i>	<i>6 hours</i>	<i>24 hours</i>	<i>7th days</i>	<i>14th days</i>	<i>28th days</i>
<i>Acceptance criteria according to Ph.EUR 9 EP-A criteria</i>	2	3	-	-	NR (no recovery) from initial count
<i>Acceptance criteria according to Ph.EUR 9 EP-B criteria</i>	-	1	3	-	NI(no increase) from pervious reading
<i>Acceptance criteria according to USP 41 and JP17</i>	-	-	1	3	NI(no increase) from 14 days' count

جدول (B-14) : المواصفات المطلوبة دستورياً في دراساتير الأدوية الأوروبية، الأمريكي، الياباني في اختبار فعالية المادّة الحافظة بالنسبة للسلاسل الفطريتين *Aspergillus* ، *Candida albicans ATCC No. 10231* ، *brasilensis ATCC No. 16404*

<i>log<sub>10</sub> reduction in microbial count for fungi at sampling time points</i>					
<i>Acceptance criteria according to different pharmacopeias</i>	<i>6 hours</i>	<i>24 hours</i>	<i>7th days</i>	<i>14th days</i>	<i>28th days</i>
<i>Acceptance criteria according to Ph.EUR 9 EP-A</i>	-	-	2	-	NI(no increase) from pervious reading
<i>Acceptance criteria according to Ph.EUR 9 EP-B</i>	-	-	-	1	NI(no increase) from pervious reading
<i>Acceptance criteria according to USP 41 and JP17</i>	-	-	No Increase from initial calculated count after 7days,14 days and 28 days		



مخطط (A-2) : يعبر عن قيم تناقص اللوغاريتم العشري للتعداد العيوش للسلاطات الميكروبيولوجية الخمس مقابل الزمن في اختبار فعالية المادة الحافظة للينة A<sub>1</sub>



مخطط (B-2) : يعبر عن قيم تناقص اللوغاريتم العشري للتعداد العيوش للسلاطات الميكروبيولوجية الخمس مقابل الزمن في اختبار فعالية المادة الحافظة للينة B<sub>1</sub>

## 5. الاستنتاجات والتوصيات:

### تتلخّص استنتاجات الدّراسة في النّقاط التّالية :

- توافقت جميع عيّنات المحلول العينيّ للتوبراميسين مع المواصفات المقبولة دستورياً (اختبار درجة الحموضة، اختبار تعداد الجزيئات غير الذوّابة في المحاليل العينية، اختبار المقايسة الكيميائية، اختبار العقامة الدستوري).
- دلّت نتائج اختبار بيرسون الإحصائي على وجود علاقة خطية إيجابية بين قيم درجة الحموضة وقيم اللزوجة للعينات المدروسة.
- يمكن استخدام طريقة المجهر الضوئيّ الدستورية في USP41 لاختبار تعداد الجزيئات غير الذوّابة حسب الإمكانيّات والتجهيزات المتاحة في مخابر مراقبة الجودة المحليّة في حال عدم توفر عدّاد جزيئات يعمل بمبدأ إعتام الضوء .
- يمكن استخدام اختبار المقايسة الميكروبيولوجيّة للتوبراميسين وفق الطريقة المذكورة عوضاً عن المقايسات الكيميائيّة في هذه الدراسة نظراً لسهولةها وعدم الحاجة لاستخدام تجهيزات معقّدة مخصّصة ومذيبات وكواشف كيميائيّة عالية السميّة مثل كواشف الاشتقاق كما أنها أكثر تعبيراً عن الفعاليّة العلاجيّة للتوبراميسين.
- حقّقت جميع عيّنات المحلول العينيّ المواصفات المقبولة دستورياً في قيم تناقص اللوغاريتم العشريّ للتعداد العيوش في اختبار فعاليّة المادّة الحافظة حسب دستور الأدوية الأوروبيّ المعيار (EP-A) الأكثر تشدّداً بين المواصفات الدستورية المطلوبة بين الدساتير الدوائيّة كما توافقت مع المواصفات الدستورية لدستوري الأدوية الأمريكيّ USP41 و اليابانيّ JP17.

### يمكننا اقتراح التّوصيات التّالية بناءً على الدّراسة:

- ضرورة مواكبة الطبعات الحديثة من الدساتير الدوائيّة والإطّلاع على الفروقات والإضافات في الاختبارات الدستورية، وتفعيل دور المراقبة الدوائيّة في المخابر التابعة للجهات الناطمة، ومخابر مراقبة الجودة في المعامل الدوائيّة لتقييم جميع

أنواع المستحضرات الصيدلانية بما فيها المستحضرات العينية خلال مرحلة التصنيع وعلى المستحضرات النهائية بعد الانتهاء من عملية التصنيع بما يواكب التحديثات الجديدة المضافة إلى الدساتير الدوائية المختلفة (الأمريكي، الأوروبي، الياباني).

- إمكانية الاستعانة باختبار مذكور في أحد الدساتير كبديل عن أحد الاختبارات الدستورية التي تحتاج تجهيزات مخصصة مكلفة، وذلك لتسهيل إجراء اختبارات مراقبة الجودة الدوائية طالما أنه مُعتمد من قبل الجهات الناظمة.
- نوصي أيضاً بتوسيع دائرة الأبحاث العلمية المحلية على أنواع مختلفة من المستحضرات العينية المسوقة محلياً وخاصةً (القطورات العينية المرطبة للعين، القطورات العينية للصادات الحيوية) فيما يتعلق باختبارات تقييم الجودة الميكروبيولوجية مثل اختبار المقايسة الميكروبيولوجية للصادات الحيوية واختبار فعالية المادة الحافظة نظراً لقلّة تطبيقها.

## المراجع References

1. World Health Organization, 2016– Annex 1 of WHO Technical Report Series, 996, 81–129.
2. Pharmacopoeial Discussion Group, “Statement of Harmonization Policy.”: <<https://www.pmda.go.jp/files/000158075.pdf>>.
3. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, “ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE, SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR NEW DRUG SUBSTANCES AND NEW DRUG PRODUCTS: CHEMICAL SUBSTANCES– Q6A.”: <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf)>.
4. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, “ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE, SPECIFICATIONS: TEST PROCEDURES AND ACCEPTANCE CRITERIA FOR BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS– Q6B.”: <[https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B_Guideline.pdf)>.
5. Kameyama Y. Matusuhama M. Mizumaru Ch. Saito R. Ando T. Miyazaki S. 2019. Comparative Study of Pharmacopoeias

- in Japan, Europe, and the United States: Toward the Further Convergence of International Pharmacopoeial Standards. *Chem. Pharm. Bull.*67(12): 1301–1313.
6. Maheshwari D. Vanavi P. 2016. Harmonization in Microbial Limit Test of USP and EP. *Asian Journal of Pharmaceutical Technology & Innovation*.4(19): 61–70.
7. Sutton S. 2009. The International Harmonization of Compendial Microbial Limits Tests – A cautionary Tale of Compendial Participation. *Journal of GXP Compliance*. 8–15.
8. Yunginger M. 2009. Harmonized Microbial Limits Methods – How will new methods impact the industry?. *Contract Pharma*. 70–72.
9. Cundell AM.2011.The history of the development, applications, and limitations of the USP sterility test. In: *Moldenhauer J, ed. Rapid Sterility Tests*. Bethesda.127–170.
- 10.Bungo A. Pinto T. 2002. Comparative Study between Culture Media Employed in sterility tests. *Boll. Chim Farmac* . 141(5): 367–371.
- 11.The United States Pharmacopeia USP 41–NF36.2018.<51> antimicrobial effectiveness test. United States Pharmacopoeial Convention. Rockville, MD,USA.vol 4. 5959–5962.
- 12.British Pharmacopoeia.2020.5.1.3 efficacy of antimicrobial preservation. The Stationery Office on behalf of the Medicines

- and Healthcare products, Market Towers, Canary Wharf ,UK.vol 5. Appendix XVIC. VA545–VA546.
- 13.Japanese Pharmacopeia Seventeen edition.2016. Preservative–effectiveness test. The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 2499–2501.
- 14.Scott V. W. Sutton. Porter D.2002. Development of the Antimicrobial Effectiveness Test as USP Chapter <51>. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*.56(6): 300–311.
- 15.Booth C. 2014. Antimicrobial Effectiveness Testing Validation Strategies. *Journal of GXP Compliance*. 18(3).
- 16.The United States Pharmacopeia USP 41–NF36.2018.<81> antibiotics microbial assays. United States Pharmacopeial Convention. Rockville, MD,USA.vol 4.5591–6011.
- 17.British Pharmacopoeia. 2020.2.7.2. microbiological assay of antibiotics . The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products, Market Towers, Canary Wharf,UK. vol 5. VA–434.
- 18.Japanese Pharmacopeia Seventeen edition.2016.4.02 microbial assay for antibiotics. The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. 114–117.

19. The United States Pharmacopeia USP 41-NF36.2018.  
<791 >pH. United States Pharmacopeial Convention.  
Rockville, MD,USA. 2018.vol 4. 6543-6546.
- 20.British Pharmacopoeia.2020.2.2.3. determination of pH values. The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products, Market Towers, Canary Wharf ,UK. vol 5.VA-281,VA-282.
- 21.Japanese Pharmacopeia Seventeen edition.2016.2.54. pH determination . THE MINISTRY OF HEALTH, LABOUR AND WELFARE, Japan .74-75.
- 22.The United States Pharmacopeia USP 41-NF36.2018.  
<912>Viscosity Rotational methods: method I spindle viscometers. United States Pharmacopeial Convention.  
Rockville, MD,USA.vol 4.6679-6684.
- 23.British Pharmacopoeia.2020.2.2.10. Viscosity: Method III(Rotating Viscometer Method): Spindle Viscometers (Relative Viscometers). The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products, Market Towers, Canary Wharf ,UK.vol 5.VA-277,VA-278.
- 24.Japanese Pharmacopeia Seventeen edition.2016.2.53.Viscosity Determination: Single cylinder-type rotational viscometer (Brookfield) . The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan .67-69.



25. The United States Pharmacopeia USP 41-NF36.2018. <789> particulate matter in ophthalmic solutions. United States Pharmacopeial Convention. Rockville, MD,USA. vol 4.6540-6541.
26. The United States Pharmacopeia USP 41-NF36.2018.<71> sterility test. United States Pharmacopeial Convention. Rockville, MD,USA. vol 4. 5984-5991.
27. Aldrish D.S. et al.2013. Stumuli to The Revision Process : Ophthalmic Preparations. USP Pharm Forum. 39(5): 1-21.
28. N i a z i S. K. 2009 - Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations second edition. Informa Healthcare USA.
29. Allen L. V. Ansel H. C. 2014 - Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems tenth edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA.
30. Rowe R. C. Sheskey P. J. Quinn M. E. 2009 - Handbook of Pharmaceutical Excipients sixth edition. Pharmaceutical Press, UK.
31. Benoit S ,Afizah M .Ruttarattanamongkol K. 2013. Effect of pH and Temperature on the Viscosity of Texturized and Commercial Whey Protein Dispersions. International Journal of Food Properties. 16(2):322-330.

- 32.Rahman M. Chuah KS. Macdonald E.2012. the effect of pH, dilution, and temperature on the viscosity of ocular lubricants— shift in rheological parameters and potential clinical significance, *Eye journal*. 26:1579–1584.
- 33.Rey F. Ferreira M. Marina P. 1996. Effect of concentration, pH and ionic strength on the viscosity of solution of a soil fulvic acid. *Canadian Journal of Chemistry*. 74:295–299.
- 34.Japanese Pharmacopeia Seventeen edition.2016. 6.11 Foreign Insoluble Matter Test for Ophthalmic Liquids and Solutions. The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan . 161.
- 35.Gross–Rother J. Blech M. Preis E. Bakowsky U. Garidel P. 2020. Particle Detection and Characterization for Biopharmaceutical Applications: Current Principles of Established and Alternative Techniques . *Pharmaceutics*. 12 (1112) : 1–49.
- 36.Langille S. E. 2013. Particulate Matter in Injectable Drug Products. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 67(3):186–200.
- 37.The United States Pharmacopeia USP 41–NF36.2018. Tobramycin ophthalmic solution. United States Pharmacopeial Convention. Rockville, MD,USA. vol. 4116–4117.

38. British Pharmacopoeia.2020. Tobramycin eye drops. The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products, Market Towers, Canary Wharf,UK. vol 3. 1354–1355.
39. da Silva Medeiros T. Pinto E.C. Cabral L.M. de Sousa V.P.2020. Tobramycin: A review of detectors used in analytical approaches for drug substance, its impurities and in pharmaceutical formulation. Microchemical Journal.
40. Japanese Pharmacopeia Seventeen edition.2016.Tobramycin. The Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan .1695.
41. Oppe T.P. Menegola J. Schapoval E.E. S. 2018. Microbiological Assay for Determination of Cefpirome in Raw Materials and Injectable Preparation. Drug Analytical Research .2(1) : 29–35.
42. Thibert E. Saliege M. Chapelle F.A. Jouannet M. Traore O. Sautou V. 2013. Sterility test for ophthalmic preparations on Reasoner's agar No. 2 (R2A) media: A solution to reduce the incubation duration. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien. 30:1–7.

دراسة مقارنة لتقييم معالم الجودة التكنولوجية والميكروبيولوجية لمستحضرات التوبراماسين العينية وفق  
طبقات من دساتير دوائية مختلفة

---