

ميكروبيولوجيا صيدلانية
السنة الخامسة
جامعة حماة – كلية الصيدلة

المحاضرة الأولى والثانية

تلوث الاشكال الصيدلانية بالمتعضيات الدقيقة

microbial contamination of pharmaceutical products

د. سوسن الخاني

- مقدمة introduction
- مصادر تلوث الشكل الصيدلاني Sources of microbial contamination
- التأثيرات الظاهرة للغزو الميكروبي للمنتج الصيدلاني observable effects of microbial attack on pharmaceutical products
- العوامل المؤثرة في التخرب الميكروبي للمركبات الصيدلانية factors affecting microbial spoilage of pharmaceutical products

introduction

- Microorganisms may be introduced into pharmaceuticals via the materials used in their manufacture and through various environmental sources during processing.
- Once microorganisms are present, proliferation may occur if conditions are favorable.
- With sterile products, **any** contamination presents a risk to the patient. With nonsterile products, an assessment of risk is more complex. Here the **absolute numbers** and organism **types** are key factors that need to be taken into account.

- Microbial contamination and spoilage of pharmaceuticals will not only alter the esthetic الجمالية qualities of a product (color, smell, texture, and so forth); such contamination may also render the product dangerous to the user; or it may also nullify يُلغي any intended therapeutic value of the product.
- Here the infection risk presented by pharmaceuticals varies according to the route of application of the product, the health status of the user and the nature of the contaminating microorganism . Thus, those products which are injected **directly into blood** vessels or tissues (injections and infusions), and those that are applied **directly to the eyes** and ears (contact lens solutions, eye drops, etc.) represent a greater infection risk than products that are taken orally or applied to intact healthy skin.
- The infection risks from injected products and eye products are sufficiently great that all such products must be manufactured in such a way that they are completely free from all types of microorganism (i.e., they are classed as “sterile products”). In contrast, oral and topical products may contain a small number of certain types of microorganisms

تقسم الاشكال الصيدلانية الى قسمين :

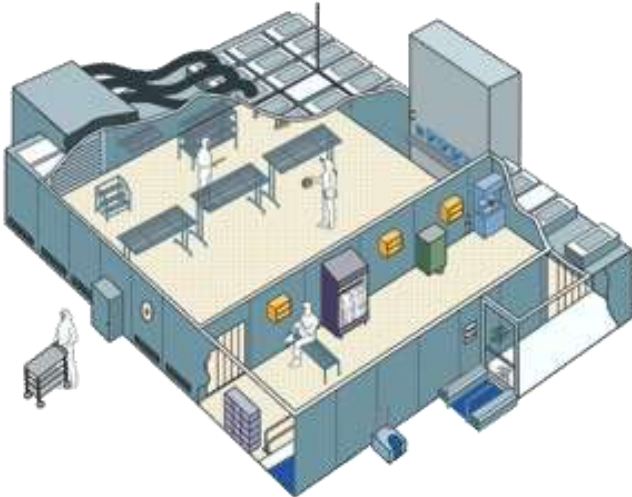
❑ **اشكال عقيمة sterile products** وهي اشكال خالية تماما من المكروبات مثال المراهم العينية ، القطرات العينية ، الحقن (وريدي ، عضلي) . يتم اجراء اختبار العقامة لتأكيد خلو هذه الاشكال الصيدلانية من المكروبات

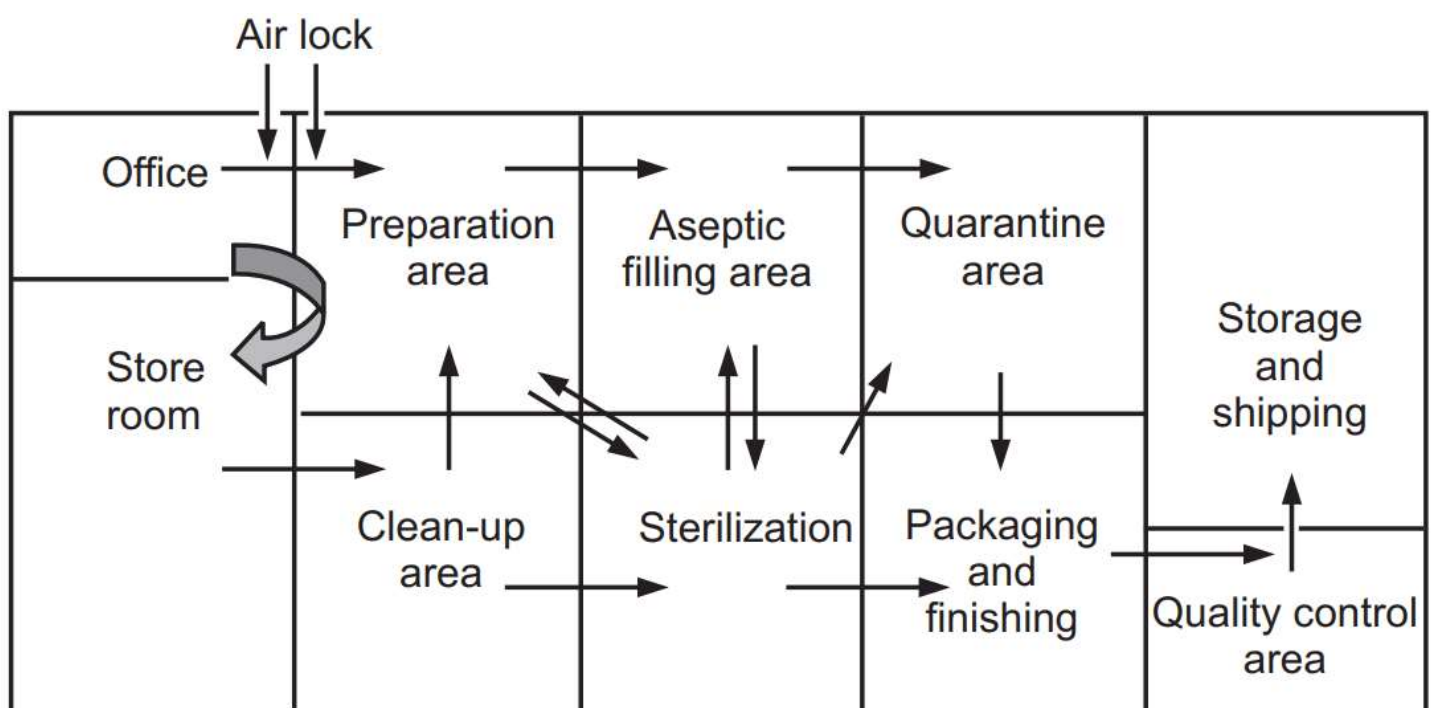
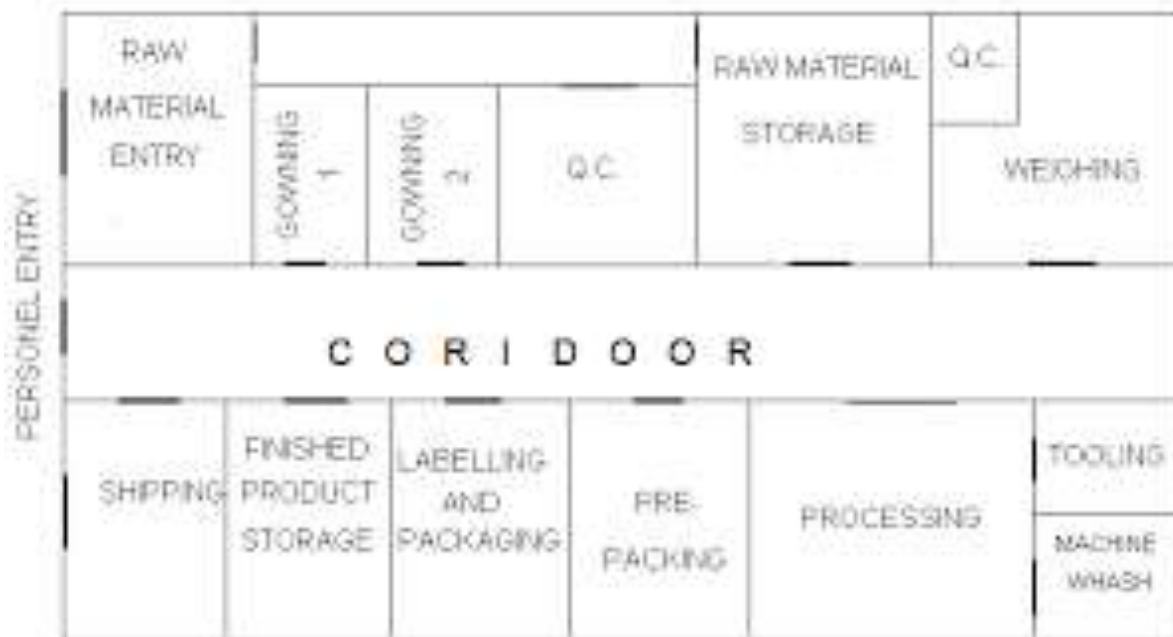
❑ **اشكال غير عقيمة (نظيفة) nonsterile products** : هي الاشكال التي تحوي حدا مسموحا من المكروبات المقبولة. تحدد دساتير الادوية هذا الحد المسموح من المكروبات . مثال على اشكال صيدلانية غير عقيمة الاشكال الفموية ، التحاميل، المراهم والكريمات الجلدية . يتم استخدام اختبار قياس الحد الميكروبي microbial limit لتحديد عدد المكروبات

ملاحظة : أي مادة أولية مستخدمة في التصنيع الدوائي يجب ان تخضع لاختبار قياس الحد الميكروبي كذلك بالنسبة لأي شكل صيدلاني نظيف قبل خروجه من المعمل يجب ان يطابق المواصفات المطلوبة

ملاحظة : فيما يخص الاشكال الغير عقيمة يوجد نوعين من المكروبات : مكروبات مقبول وجودها ولكن بالحد المسموح حسب دساتير الادوية فمثلا يسمح بوجود 100 CFUs/ml ضمن الشرابات الفموية ، ومكروبات غير مسموح اطلاقا بوجودها (مرفوضة تماما) وهي المكورات العنقودية المذهبة ، الاشريكية القولونية ، الزائفة الزنجارية ، المطثيات، السلمونيلا ، الامعائيات ، فطور المبيضات البيض.

ملاحظة : **الحمل الحيوي bioburden**: هو عدد المكروبات الفعالية الموجودة في الشكل الصيدلاني ويقدر بوحدة CFUs / ml (CFUs الوحدات المشكلة للمستعمرة) ويجب ان لايتجاوز الحمل الحيوي الحد الميكروبي المسموح به حتى يتم قبول الشكل الصيدلاني





مصادر تلوث الشكل الصيدلاني

- 1- الهواء
- 2- الماء
- 3- المواد الخام
- 4- العمال
- 5- التغليف
- 6- المباني
- 7- المعدات والأجهزة

ملاحظة: **تصنيف مصادر التلوث:**

- 1- مباشرة: كل ما يدخل بتركيب الشكل (مواد فعالة، سواغات، ماء)
- 2- غير مباشرة: كل ما يتداخل بتصنيع الشكل الصيدلاني (هواء، عمال، آلات، ..)

1- الهواء

- يعد هذا العامل المسبب الأكبر لتلوث الأشكال الصيدلانية، والسبب هو أنه يرافق جميع خطوات التصنيع من لحظة البدء باصطناع المواد الأولية إلى مرحلة التغليف والحفظ، وهو عامل لا يمكن العمل بدونه، لذلك يعطى أهمية بالدراسة.
- من الناحية الميكروبيولوجية يكون الهواء فقير بالمواد المغذية فلا يحتوي على نشاء او سكر او بروتين ، ولا يحتوي على درجة رطوبة كافية لعمليات النمو والتكاثر الميكروبي لذلك لانجد بالهواء الساكن سوى الاشكال المقاومة فقط نظرا للظروف الصعبة وهذه الاشكال هي البذيرات الجرثومية والابواغ الفطرية وقد يوجد في الهواء بعض الاشكال الاعاشية لبعض المتعضيات الدقيقة

• إذاً بالنظر إلى ما قد سلف نستنتج:

ان الهواء لا يدعم تكاثر الجراثيم والأحياء الدقيقة (خال من المغذيات ومستوى الرطوبة فيه قليل) وهو أيضا ليس قاتلاً لهذه الاحياء. لذلك نقول: أن الهواء هو وسط ناقل للأحياء الدقيقة.

• الأحياء الدقيقة التي قد يحملها الهواء:

الكائنات التي يمكن أن يحملها الهواء يجب أن تتحمل غياب المغذيات والمحتوى القليل من الرطوبة، وهذه الكائنات تشمل:

1- البذيرات الجرثومية Microbial Spores

2- الأبواغ الفطرية Fungal spores

3- الأشكال الإعاشية لبعض الجراثيم Vegetative forms of some bacteria

• **البذيرات الجرثومية:** هي أشكال مقاومة تلجأ لها بعض الجراثيم عندما تصبح الظروف الفيزيائية غير ملائمة. هذه الظروف تشمل: الحرارة الرطوبة المغذيات ما هي الجراثيم القادرة على تشكيل البذيرات؟

العصويات : Bacillus من إيجابيات الغرام الهوائية، المطثيات : Clostridia من إيجابيات الغرام اللاهوائية.

ماذا يحدث للبذيرات عندما تجد وسطاً ملائماً ؟ في الظروف الملائمة (خاصة الرطوبة)، تنتش البذيرات فتعطي شكلاً إعاشياً ثم تتكاثر ثم تنتج مستعمرات وهي تأخذ فترة للانتاش (يوم أو يومين) قبل أن تبدأ بالتكاثر.

• بالنسبة **للفطور** فإنها تقسم حسب الشكل إلى ثلاثة أشكال:

شكل خيطي Filamentous Form:

يتألف من المشرة Thallus الناجمة عن تكتل الخيوط الفطرية المتفرعة، بعض خيوط هذه المشرة تحمل في نهايتها كيس يدعى " المباغ " Sporangium يحوي بداخله الأبواغ الفطرية التي تعتبر الشكل المقاوم للفطر المسؤول عن انتشاره ومعظم عمليات التكاثر اللاجنسي لديه. عندما يفتح المباغ تتحرر المليارات من الأبواغ في الهواء، وعندما تستقر في وسط ملائم تنتش لتعطي فطوراً جديدة وهكذا...، الفترة التي يستغرقها الفطر بهذه الطريقة حتى ينتش طويلة نسبياً (حوالي أسبوع).

شكل خمائري Yeast Form:

يتألف الفطر من خلية واحدة ويتكاثر لاجنسيا بالبرعمة Budding، ومثاله فطر خميرة البيرة والمبيضات البيض (التي تشكل إمراضية للإنسان)، الفترة التي يستغرقها الفطر لينمو بهذه الطريقة قصيرة نسبياً (يوم الى يومين).

الشكل المزدوج:

هنا يتواجد الفطر بالشكلين السابقين معاً، أي أنه يتكاثر خمائرياً وبشكل أبواغ تبعاً لدرجة حرارة الوسط، ففي الحرارة 37 C يكون التكاثر خمائري، أما في الحرارة 25 C يكون التكاثر خيطي.

بعض الاشكال الاعاشية لبعض المتعضيات الدقيقة :

- ومنها الجراثيم **العقدية** و **العنقودية** و **الوتديات**
- هناك بعض الجراثيم تعرف بمقاومتها لقلة الرطوبة والغذاء على الرغم من عدم تشكيلها للبذيرات مثل:
- **المتفطرات**: نموها بطيء جداً جداً، وجدارها غني بالدهون.
- **الزوائف**: قد تصمد لعدة أيام في البيئات الجافة، وتعرف بمقاومتها الشديدة للمطهرات حيث تم عزلها من بعض الصوابين المطهر (مثل صابون ديتول) وعلى العكس من ذلك، توجد بعض أنواع الجراثيم التي لا تتحمل أبداً نقص المغذيات، ومثالها: المكورات الرئوية التي تموت حتى بالأوساط المغذية بعد 6 أيام، لذلك لا يقبل أبداً تلوث الشكل الصيدلاني بالمكورات الرئوية.

• تبدلات المحتوى الميكروبي للهواء:

هناك العديد من العوامل التي تؤثر على المحتوى الميكروبي نجلها بما يلي: يكون المحتوى الميكروبي في **فصل الشتاء** أقل منه في فصول الصيف لتساقط الأمطار التي تغسل الجو من المحتوى الميكروبي، ويكون الهواء البارد غالبا خالي من الجراثيم.

• يقل المحتوى الميكروبي للهواء في **الصباح** الباكر عنه في المساء لتشكل قطرات الندى التي تقلل أيضا من الميكروبات العالقة في الجو.

• زيادة **الغبار** في الجو يؤدي إلى ازدياد المحتوى الميكروبي بسبب التصاق الميكروبات على أجزاء الغبار

• **أولا كيفية تخلص الهواء من المكروبات (أي تقليل المحتوى الميكروبي في الهواء) :**

• **أولا الترشيح والفلتر**

- هي طريقة فيزيائية بالتعقيم وهو يعتبر افضل طرق التعقيم على الإطلاق وميزته انه يسمح باستمرارية العمل بجو عقيم
- يتم وضع أنماط مختلفة من المراشح على مدخل نظام التهوية الذي يدعى بـ "جهاز التنقية الهوائي الصفائحي Laminar Air Flow {LAF}، يُعرّف تدفق الهواء الرقائقي بأنه هواء يتحرك بنفس السرعة وفي نفس الاتجاه، مع عدم وجود تقاطع تيارات الهواء. على النقيض من ذلك، فإن التدفق المضطرب يخلق دوامات وتيارات عكسية ترسب الجزيئات على الأسطح بشكل عشوائي وغير متوقع.

يتألف نظام التدفق الصفائحي من أنماط مختلفة من المراشح هي:

- **مراشح للأجسام الضخمة:** كأوراق الأشجار والعوالق الكبيرة وغالبا ما تصنع من الياف الزجاج وتكون ذات أبعاد كبيرة
- **مرشحة كهربائية/ مرسبات هوائية:** عبارة عن اقطاب موجبة وسالبة تعلق بها الأجزاء المشحونة بعد مرور الهواء بمنطقة فيها فرق كمون، الهدف من هذه المرشحة هو التخلص من العوالق ذات الشحنة.
- **مراشح دقيقة المسام:** حيث يمرر الهواء تحت ضغط منخفض على هذه المرشحة فتخلصه من 99.97 % من العوالق (ومنها البذيرات والابواغ). مثل مراشح HEPA filters

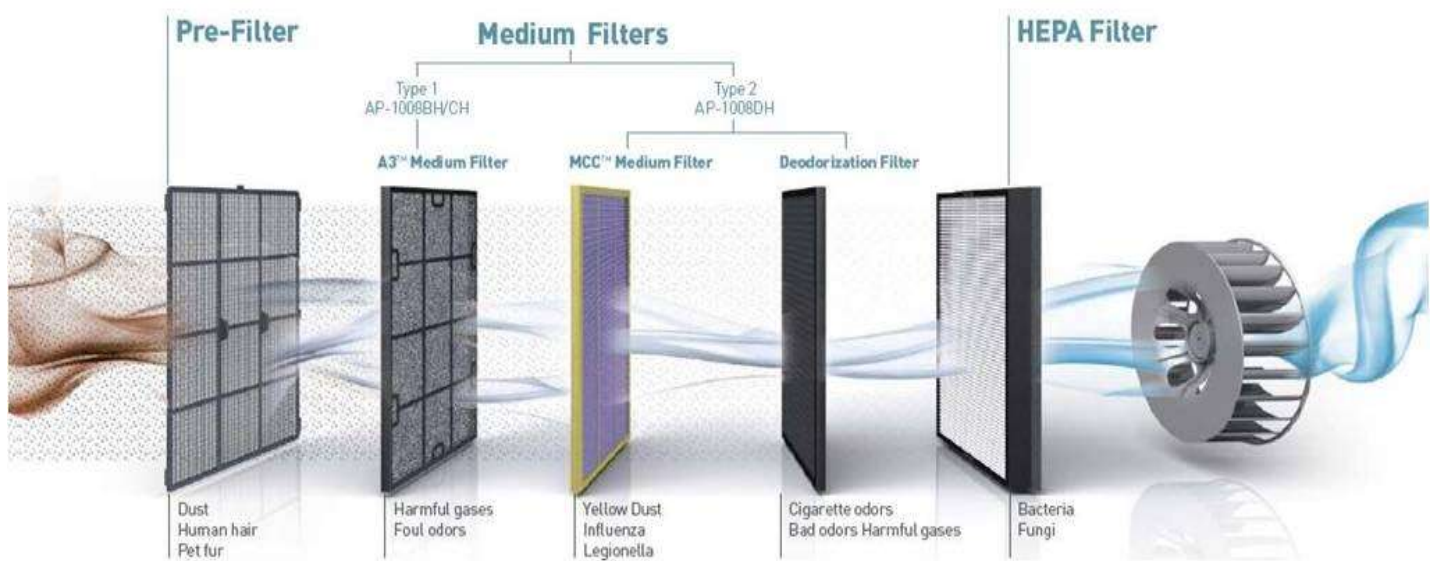
• **مزايا هذه الطريقة:** أكثر أمانا وشفوفاً، لا تؤثر على الشكل الصيدلاني، تسمح بالاستمرار في

جو عقيم (وهي الميزة الأهم) : أي ان العمال يعملون والإنتاج يسير وفي ذات الوقت نظام

التنقية يعمل

• **عقامة ال HEPA filters** تعادل class A وتوجد هذه المراشح بالإضافة للمعامل الصيدلانية في

المشافي ضمن وحدات مراقبة الحروق الواسعة ووحدات زرع نقي العظام ونقل الاعضاء





• ثانيا المطهرات الكيميائية

- يمرر الهواء الداخل على محلول مادة مطهرة (او يرذ محلول المادة المطهرة على الهواء الداخل) فيمتزج محلول المادة المطهرة مع مكونات الهواء
- مزايا هذه الطريقة: فعالة جداً بالقضاء على البذيرات والابواغ
- مساوى هذه الطريقة: الهواء بعد تنقيته يبقى رطبا وحاليا على بقايا المادة المطهرة التي تعطي سمية إذا دخلت على الشكل الصيدلاني ولا سيما إذا احتوى هذا الشكل على مادة ساحبة للرطوبة ولا تسمح هذه الطريقة باستمرار العمل بجو عقيم. ويجب الانتظار حتى يتعقم الهواء ثم يتم البدء بالعمل.
- من المطهرات المستخدمة بروبيلين غليكول ، مركبات الامونيوم الرباعية
- لم تعد تستخدم المطهرات الكيميائية في تعقيم الهواء في المعامل الدوائية ، ولكن مازال استخدامها في بعض المشافي

• ثالثا اشعة ال UV

- وهي أسوأ طريقة للتعقيم على الإطلاق وتقوم بحفظ عقامة الهواء ولا تقوم بالتعقيم ابدا أي لاتقضي على المكروبات بشكل نهائي
- تكون قدرة هذه الاشعة على الاختراق ضعيفة جدا فأى عائق يأتي بوجهها لاتستطيع تجاوزه والذي يشكل مخبأ مناسب للجراثيم
- اذا الاستخدام الرئيسي لل UV حفظ العقامة أي مثلا قمنا بتعقيم جو العمل بال HEPA filter وعند الانتهاء من العمل وترك المكان نعد الى تشغيل لمات ال UV بعد إطفاء المرشحة للمحافظة على تلك العقامة

• ثانيا طرق قياس محتوى الهواء من الميكروبات :

- **1- الطرق الكيفية:** تدل على وجود تلوث جرثومي أي مشعر يدل على تبدل المحتوى (يوجد جراثيم او لا)
- علب ابتري بأحجام مختلفة نفتحها ونعرضها للهواء بحيث نتركه يترسب عليها لذلك سميت **بأطباق الترقيد** بحيث توضع هذه الاطباق بالاماكن التي تكون فيها الحركة قليلة كالزوايا ولا توجد حركة كثيرة كحركة العمال. بعض المراجع تقول بأنها تبقى مفتوحة لمدة 3-4 ساعات وأخرى تجيز بقائها مفتوحة لمدة 7-8 ساعات. هذه الطريقة سهلة ورخيصة جدا تفضلها اغلب المعامل لكن عيبها هو الجفاف الذي تتعرض له اثناء تلك الفترة فالمكروبات لاتنمو على وسط جاف لذلك نعد الى المحافظة عليه رطبا كوضعه بمكان رطب او ترطيبه بقطن عقيم مبلل بالماء. من عيوبها أيضا انها لا تدل على كامل المحتوى لانه من الممكن ان يحتوي الهواء على مكروبات عالقة لاتستطيع النزول للطبق وبالتالي لانستطيع كشفها
- الزرع والحضن: تؤخذ العينات السابقة (علب البتري) وتحضن بالشروط الملائمة لفترة كافية (هام جداً).
- فما هي هذه الشروط وما هي المدة؟
- **الشروط:** توفر أوساط لزراعة الفطور وأوساط لزراعة الجراثيم الهوائية، وأوساط خاصة باللاهوائيات.
- وتكون الحرارة: بالنسبة للجراثيم: 37 م (عدا الرمية تتكاثر بالدرجة 30 م)
- الفطور تنمو عموما بين 25-30 م

- المدة اللازمة: وهي أيضا تختلف بين الجراثيم والفطور وفق الآتي:
- الجراثيم: أشكال إعاشية (24 ساعة)، البذيرات (24- 48 ساعة)
- الفطور: الشكل الخمائري (24- 48 ساعة)، الشكل الخيطي (7 أيام)
- قراءة النتائج:

• تعتمد على التعداد الجرثومي (عد المستعمرات CFUs) فبعد الحضان سيتشكل لدينا في الوسط الزراعي مستعمرات مرئية يمكن عدّها، وكل مستعمرة تعبر عن خلية جرثومية موجودة في العينة الأصلية.

- مثال: كان تعداد الجراثيم والفطور خلال أسبوع كالآتي:

اليوم	١	٢	٣	٤	٥	٦	٧
التعداد	٢	٣	٢	١	٣٠	٢	٣

نستنتج أنه في اليوم الخامس قد طرأ أمر ما أدى الى تغير المحتوى الجرثومي للهواء

2- الوسط المفتوح : آلة سحب الهواء (طريقة كمية):

أخذ حجم معين من الهواء (من الأماكن الأكثر احتمالا للتلوث بحيث لا يقل حجم الهواء عن 1م³) وتخليصه من المكروبات ثم نقوم بعدّها (الحية منها فقط). **في المناطق العقيمة** يجب ان يحتوي المتر المكعب الواحد على اقل من جرثومة واحدة (أي 2م³ يحوي خلية واحدة) ، اما **في الأماكن النظيفة** فتختلف كمية الجراثيم المسموح بتواجدها باختلاف المنطقة في المعمل

ما معنى المناطق الأكثر احتمالا للتلوث؟

عادة ما يتم تقسيم مكان العمل لعدة مناطق (A, B, C, D) وعند كل منطقة تؤخذ عينة 1م³

ومن هذه المناطق: المنطقة المحيطة بالعامل، منطقة التعبئة، مكان دخول العمال، مكان دخول المواد الأولية، المنطقة قرب آلة التصنيع، وهكذا ...

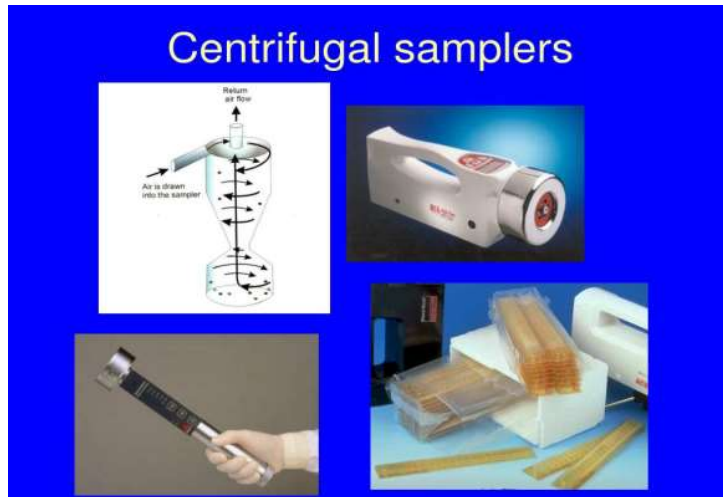
تخليص عينة الهواء المأخوذة من الجراثيم والفطور:

بما ان العينة التي تم اخذها غازية، لا نستطيع القيام بشيء مالم نحصل على الجراثيم معزولة، وتوجد عدة طرق لذلك:

الطريقة الأولى: امرار الهواء على وسط مغذي (حيث نضع الوسط المغذي في طريق دخول الهواء إلى المخلية) فيصطدم الهواء بالوسط وتلتصق الميكروبات الموجودة بالهواء ضمن الوسط المغذي ، ولكن هذه الطريقة لها مساوئ منها: أن هذه الشروط ستؤدي الى جفاف وسط الآغار بعد مدة قصيرة من الزمن (حوالي دقيقتين)، وهذا سيؤدي الى عدم التصاق الجراثيم والبذيرات بالوسط من جهة (يصبح الاصطدام مرن فترتد الجراثيم) ومن جهة أخرى جفاف الوسط يؤمن بيئة غير ملائمة لنمو الجراثيم. مثال جهاز (Slit-to-agar STA)



- **الطريقة الثانية:** طورت لحل مشاكل الطريقة السابقة حيث تم تصنيع المخلية على شكل مغزل يحوي بداخله على مروحة وعند دخول تيار الهواء تتم بعثرته، ونضع الوسط المغذي على جوانب هذا المغزل، وبعدها نأخذ هذا الوسط ونحضنه لمدة كافية وبالشروط الملائمة. بقيت مشكلة الجفاف قائمة في هذه الطريقة، لذلك تم اعتماد طريقة أخرى وهي غسيل عينة الهواء. مثال جهاز الطرد المركزي centrifugal sampler



• **الطريقة الثالثة (غسل عينة الهواء):** يشبه مبدأ غسل عينة الهواء مبدأ "الترجيئة"، فعند سحب عينة الهواء نجبرها على المرور عبر وسط مغذي أو ماء عقيم (بغض النظر عن الحجم)، وعندما يدخل الهواء ضمن السائل فلن يمتزج معه بالطبع وإنما ستتشكل فقاعات، وستنتقل الجراثيم الموجودة عند سطح التماس بين فقاعة الهواء والسائل إلى السائل، في حين أن الجراثيم الموجودة داخل الفقاعة لن تنتقل، لذلك نضع مازج mixer وظيفته تكسير وتنعيم الفقاعات وبالتالي تكبير سطوحها وتكون النتيجة زيادة سطح التماس مع السائل وانتقال كامل الجراثيم من عينة الهواء إلى السائل. والآن بعد أن أصبحت الجراثيم موجودة بالسائل نقوم بترشيحه على مرشحة filter (قطرها 0.22 ميكرومتر) لتحجز الجراثيم ونتخلص من الرشاحة filtrate وأخيراً نزرع المرشحة. (تعد هذه أفضل وادق طريقة)

• **الطريقة الرابعة:** يمكننا أيضاً بدلاً من اللجوء لغسل عينة الهواء أن نضع المرشحة (قطرها 0.22 ميكرومتر) المخلية مباشرة في طريق دخول الهواء ثم نقوم بزرع المرشحة. وفي المشاكل التي تعترضنا عند استخدام المراسح (أي في الطريقتين الثالثة والرابعة) أننا بحاجة إلى تقسيم المرشحة إلى ثلاثة أقسام (قسم للجراثيم الهوائية، قسم للاهوائية، وقسم للفطور). مثال جهاز Open-faced filter holder

تذكرة : نتذكر من مقرر الجراثيم أن التعامل مع الجراثيم (او الميكروبات بشكل عام) يتضمن عدة مشاكل منها:

- لا يوجد وسط عام ينمي كافة الجراثيم.
- لا يوجد درجة حرارة واحدة ملائمة لنمو كافة الجراثيم.
- لا يوجد علاقة ثابتة بين الجراثيم والاوكسيجين (بعضها هوائي وبعضها لا هوائي)
- لا يوجد مؤشر سريع لنمو الجراثيم (أي مؤشر اسعافي)، فكما وجدنا لا يوجد سوى الزرع، والزرع بحاجة الى وقت حتى تظهر نتائجه، وهذه اهم المشاكل

• أخيراً:

- مشكلة الطرق الأربعة السابقة انها عملية طويلة تحتاج الى 7 أيام حتى نحصل على النتيجة وفي هذا الوقت يمكن ان يكون الشكل الصيدلاني قد غلف ونزل الى الأسواق وهذه مشكلة بحد ذاتها ، فإذا كان التلوث قد حصل مثلاً في اليوم الثاني ← فلن يتم كشفه حتى اليوم السابع، والشكل الناتج سيكون قد أصبح ملوثاً (أي كشفنا التلوث بعد فوات الأوان). وسيؤثر هذا على سمعة الشركة المصنعة حيث ستقوم بسحبه من السوق في حال ادركت انه كان يوجد تلوث اثناء تحضير هذا المستحضر
- التساؤل : ألا توجد طريقة سريعة لكشف التلوث تمكننا من إيقاف خط الإنتاج في حال اثبات وجود تلوث؟
- نعم توجد طريقة كيفية وليست كمية، وتتم وفق الآتي:
- تؤخذ عينة هواء على مرشحة (كما في الطريقة 3 و 4) تبلل المرشحة ب 1 مل من الماء العقيم. يكشط سطح المرشحة على ساطرة زجاجية ويفرش السائل المكشوط على سطح محدد من الصفيحة. يطبق تلوين غرام على العينة وتفحص مجهرياً
- تتم قراءة النتائج وفق الآتي:
- فلنفرض أنه في العادة كنا نبحت عن ساحة مجهرية لنجد خلية جرثومية واحدة، أما في اليوم X وجدنا خلية جرثومية في كل ساحة ← إذاً المحتوى الجرثومي قد تبدل وزاد ← وبالتالي حدث تلوث، هنا يعطى العامل أمراً بإيقاف خط الإنتاج والقيام بالبحث عن مصدر تلوث.

- ملاحظة:
- حتى تكون الطريقة السابقة ذات مصداقية يجب تثبيت كل الشروط وجعل المتغير الوحيد هو التعداد الجرثومي، أي ان هذه العملية يجب ان يقوم بها ذات العامل كل يوم، وبذات الوقت، وبنفس المجهر والسلايد، وبذات كمية الماء ونفس المكان ونفس خطوات التلوين ...الخ.

• مزايا هذه الطريقة:

السرعة، تتم خلال نصف ساعة وبالتالي كشف التلوث فور حدوثه.

• مساوئ هذه الطريقة:

- احتمالية الخطأ واردة مالم تثبت الشروط
- انها طريقة كيفية
- **الفطور والبذيرات لا تكشف بتلوين غرام.**
- **نلون الجراثيم الحية وغير الحية وبالتالي نتيجة خاطئة**

- تختلف نقاوة وعقامة الهواء باختلاف الجزء من المعمل حيث يكون المعمل مقسم وفق الاشكال الصيدلانية فهناك غرف خاصة بالاشكال العقيمة وغرف خاصة للاشكال النظيفة وبحسب القسم تختلف درجات الشدة والصرامة بإجراءات عقامة ونقاوة الهواء

• تصنف مناطق المعمل إلى عدة رتب:

- حسب دستور الادوية الأوربي تتضمن اقسام المعمل A B C D

- حسب دستور الادوية الأمريكي 100 1000 10000 100000

- حسب منظمة الصحة العالمية iso 5 iso 6 iso 7 iso 8

EU GMP Annex 1- Basic Elements Clean Room Classification

	Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
Grade	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	Not defined	Not defined

Particles

	Recommended limits for microbial contamination (a)			
Grade	air sample cfu/m ³	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours (b)	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Microbes/ cfu

مصادر تلوث الشكل الصيدلاني

• 1- الهواء

• 2- الماء

• 3- المواد الخام

• 4- العمال

• 5- التعليب

• 6- المباني

• 7- المعدات والأجهزة

ملاحظة: تصنيف مصادر التلوث:

1- مباشرة: كل ما يدخل بتركيب الشكل (مواد فعالة، سواغات، ماء)

2- غير مباشرة: كل ما يتداخل بتصنيع الشكل الصيدلاني (هواء، عمال، آلات، ..)

2- الماء

- الماء يلعب دور مهم في المجال الصيدلاني لأنه أفضل حامل vehicle لتوصيل وحمل المادة الدوائية إلى مكان تأثيرها في الجسم أي إلى الخلية (وهي وسط مائي)، الأمر الذي يجعل عملية التبادل على طرفي غشاء الخلية أسهل.
- فعليا يشكل الماء 90 % من حوامل المواد الدوائية وهو أفضل حامل
- الماء يدخل في الأشكال الصيدلانية: إما مكون أساسي من مكونات الشكل الصيدلاني مثل الشرابات والسيرومات والأمبولات المائية أو كوسيلة لإيصال المادة الدوائية مثل المضغوطات (نوصي بشرب كوب ماء عند بلع المضغوظة للمساعدة على حل المادة الدوائية وإيصالها لمكان تأثيرها)، الفيالات والشرابات الجافة هذه الأشكال لا تحتوي ماء ولكن عندما نريد إدخالها للجسم نستخدم الماء لحلها لذلك نقول في حال وجود أي مشكلة جرثومية في الشكل الصيدلاني (سواء شكل عقيم أو غير عقيم) ابحث عن الماء أولاً .
- الماء من العوامل المباشرة المسببة لتلوث الشكل الصيدلاني، بينما الهواء سبب غير مباشر بتلوث الشكل الصيدلاني.
- الماء كوسط لنمو الجراثيم أفضل بكثير من الهواء، لأن: الماء يحوي نسبة رطوبة عالية تكفي لتكاثر الأشكال الإعاشية من الجراثيم ولذلك نادراً ما نرى أبواغ في الماء، بينما الهواء يحوي نسبة رطوبة منخفضة لا تكفي لتكاثر الجراثيم وهذا ما يجعلها تتحول لأبواغ وبذيرات مقاومة للظروف المحيطة.
- الماء قد يحتوي بعض المواد اللاعضوية مثل سيترات الصوديوم والنتريت والتي تستخدمها بعض الجراثيم للاستمرار بالحياة، ولكن بشكل عام فإنه لا يحتوي أي مواد مغذية أو سكريات، على الرغم من ذلك فإن الجراثيم قادرة على العيش والتكاثر فيه، لماذا؟ نتذكر من علم الجراثيم أن الخلايا الجرثومية تحوي مُكتنفات inclusions (مدّخرات غذائية عبارة عن حموض دسمة وجليكوجين).
- مثال توضيحي:
إذا قمنا بوضع خلية جرثومية في ماء مقطر (ماء لا يحتوي مواد عضوية قد تساعد على نمو الجراثيم) فإنها ستتكاثر إلى خليتين 4 ثم خلايا ثم 8 خلايا، وذلك لوجود المكتنفات (المشمّلات) بداخلها.

• أولاً المحتوى الجرثومي للماء في المعمل الدوائي :

• اشيع الجراثيم تواجد chromobacter spp , alcaligenes , serratia spp , pseudomonus spp

• ثانياً مصادر تلوث الماء في المعمل الدوائي :

• 1- التعرية : حيث يحدث تلوث ماء المعامل نتيجة ظاهرة التعرية واكثر الجراثيم تواجد هي enterobacter

و klebsiella و bacillus subtilius

• 2- التلوث من الصرف الصحي :

• نختار ماء الابار للعمل بالمعامل لانها الأقل احتواء على الجراثيم ونمط الجراثيم فيها محدد على عكس مياه

الأنهار التي يكون مصدر التلوث فيها متجدد

• ان تواجد جراثيم ال E.coli دلالة على وجود مصدر تلوث من مياه الصرف الصحي أي تلوث بفضلات

الانسان او الحيوان

• ثالثاً مصدر الماء في المعمل الدوائي أو أنواعه:

• هناك خمسة أنواع للمياه الموجودة في المعمل الدوائي، تختلف من حيث نقاوتها بحسب عملية التنقية التي خضعت لها،

ويعتبر الماء الرئيسي مصدر لبقية أنواع الماء الأربعة.

1 – الماء الخام او الماء الرئيسي main water أو الماء العسر:

• هو الماء الذي يدخل على المعمل والذي تشتق منه جميع الأنواع الأخرى، محتواه من الجراثيم عالي

مصدره ماء البئر.

• تيار النهر أو المياه الجارية من أسوأ مصادر الماء لأن محتواه من المواد العضوية والجراثيم كبير ومتبدل حسب طبيعة

فصول السنة (سيول، أوراق أشجار متساقطة، مياه محملة بالأتربة، فضلات الحيوانات، مياه الصرف الصحي) لذلك هو

مكروه قولاً واحداً ويفضل تجنبه.

• ماء البئر هو المصدر المرغوب للماء في المعامل، على الرغم من أنه غير موثوق من الناحية الكيميائية (يحوي أملاح

وخاصةً أملاح الكالسيوم التي تجعله عسراً) الا أنه ممتاز من الناحية الجرثومية لأن محتواه الجرثومي قليل جداً

• يفضل دائماً الآبار العميقة لأن عبور الماء ضمن طبقات الأرض يؤدي إلى ترشيحه بشكل طبيعي وهذا ما يعيق وصول الملوثات والجراثيم للماء الباطني، وبالتالي كلما كان البئر أعمق كلما كانت جودة الماء أفضل. ماء البئر هو المصدر الأفضل للماء الرئيسي في المعمل كذلك يُفضل أن يكون البئر بعيداً عن مصادر الصرف الصحي

• استخدامات الماء الرئيسي:

تشتق منه أشكال الماء الأخرى المستعملة في المعمل.

يستخدم **لري الحدائق**.

- ملاحظة: تيار المدينة يحتوي على الكلور، وكما نعلم فإن الكلور مادة مؤكسدة شديدة الفعالية، تتفاعل مع بعض المكونات العضوية الموجودة في الماء فتتشكل مشتقات كلورية لا تؤثر على الصحة ولكن يُصعب جداً إزالتها في المراحل التالية لتعقيم ومعالجة الماء في المعمل بالإضافة إلى أنها تؤثر على الأجهزة والأدوات المستخدمة لمعالجة الماء مثل أجهزة التقطير والتحال العكسي.
- نستنتج أن تيار المدينة مكروه في المعامل وخاصة إذا كان يحتوي على الكلور

• 2 - الماء اليسر : softened water

- ينتج عن إزالة عسرة الماء عن طريق معالجته كيميائياً لتخليصه من الشوارد وخاصة الشوارد الكبيرة التي تجعل الماء عسراً وغير صالحاً للشرب. عملية إزالة عسرة الماء تتم بمعالجته كيميائياً لتخليصه من الشوارد وخاصة الشوارد الكبيرة (أملاح الكالسيوم)، وذلك بإمراره الماء على زيوليت الصوديوم sodium zeolite {يعمل على تليين الماء لأنه يقوم كوسيط للتبادل الأيوني، حيث يتم تبادل شوارد الكالسيوم في الماء مقابل شوارد الصوديوم في الزيوليت } أو hexa meta phosphate وهي مواد تشبه الهلام تقوم بالنقاط العوالق الكبيرة أو ترسيبها.
- أهم استخدامات الماء اليسر:

1- ماء صالح للشرب بشرط ألا يتجاوز محتواه من الجراثيم 100 CFU\ml "هام"

2- تُشتق منه أشكال الماء الأخرى المستعملة في المعمل.

3- يستخدم لغسيل بعض العبوات المستخدمة (الغسيل بهدف التخلص من العوالق والغبار)

3- الماء منزوع الشوارد أو اللامعدني : deionized or Demineralized water

- يحضر بإمرار الماء على مبادلات شوارد، مبادل الشوارد عبارة عن عمودين مصنعين من الراتنج مختلفين بالشحنة أحدهما إيجابي والآخر سلبي. الراتنج هو مادة طبيعية تحمل شحنة تُثبت الشوارد الموجودة بالماء.
- الماء منزوع الشوارد لا يُشترط أن يكون خالي من الجراثيم بل على العكس قد يزداد محتواه الجرثومي (يكون محتواه من الجراثيم قليل ويخرج بمحتوى أكبر) لماذا؟
- لأن الراتنج مادة عضوية تدعم النمو الجرثومي. يمكن التقليل من موضوع التلوث بإضافة مواد مطهرة مثل مشتقات الأمونيوم الرباعي.
- الماء منزوع الشوارد لا يعد الماء الأساسي المستخدم لتحضير الأشكال الصيدلانية في المعمل وإنما يستخدم في تحضير الماء المقطر وماء التحال العكسي أو يستخدم لأغراض كيميائية خاصة فقط، ولتحضير الأشكال الصيدلانية التي يكون الشكل الفعال من المادة الدوائية فيها هو الشكل الشاردي مثل الكلورهيكزدين (الكلورهيكزدين الكحولي أفضل من المائي، لأن المائي قد يحتوي على شوارد تقلل من فعالية الكلورهيكزدين كما أن وجود الكحول يعطي تأثير تآزري مع الكلورهيكزدين) أو مثال الهيكزاميديين عند تمديده يجب أن يستعمل ماء منزوع الشوارد وليس ماء حنفية (يحتوي شوارد)

4- الماء المقطر : distilled water

- الماء الأكثر استخداماً لتحضير الأشكال الصيدلانية في المعامل
- نحصل عليه بعملية بسيطة (التقطير) يتم فيها تحميل جزيئات الماء طاقة تحوّلها من الشكل السائل إلى الشكل الغازي (بخار)، ومن ثم تخليصها من هذه الطاقة بتبريد البخار لينكاثف ويتحول إلى ماء من جديد، أثناء انتقال جزيئات الماء بين هذين الطورين تتخلص من كل العوالق والشوارد والجراثيم الموجودة فيها.
- الماء المقطر ماء عقيم نظرياً ولكنه غير عقيم عملياً لأنه قد يتلوث بالجراثيم أثناء عملية المعالجة handling (الجمع) ومن سطوح التبريد (الموجودة ضمن جهاز التقطير) لذلك نقول بأن الماء المقطر غير عقيم عملياً.
- عيوبه: مستهلك للطاقة.
- ميزات: لا يترك رائحة ولا طعم في الماء، لا يساعد على التثبيت والنمو الجرثومي، لذلك هو الماء المفضل. حيث يستخدم ضمن الأشكال الصيدلانية الفموية وذلت التطبيق الموضعي مثل الكريمات ولشطف أدوات العمل الصيدلاني
- ملاحظة : في الدستور الأمريكي يُسمح بمحتوى جرثومي ضمن الأشكال الصيدلانية غير العقيمة لا يتجاوز 100 CFU/ml، أما في سوريا فيُسمح بمحتوى جرثومي لا يتجاوز 500 CFU/ml

• 5- الماء المستحصل بالتناضح العكسي (RO) : reverse osmosis

- طرح دستور الأدوية الأمريكي هذه الطريقة بدلاً من التقطير للتخفيف من ضياع الطاقة "أوفر اقتصاديا" تعتمد طريقة التحال العكسي على تطبيق ضغط على الماء يجبره على المرور عبر غشاء نصف نفوذ باتجاه واحد، (يحدث انتقال للماء من المحلول الأعلى تركيزاً إلى الأقل) أثناء عبور الماء من الغشاء نصف النفوذ يتخلّى عن جميع الشوارد والعوالق والجراثيم الموجودة فيه، وبالتالي يعمل هذا الغشاء كمرشحة تمرر الماء وتعيق مرور المواد الأخرى الموجودة فيه مما يؤدي إلى ترسيبها قبل الغشاء، وهكذا نحصل على الماء العقيم بعد الغشاء والذي يكون خالياً من الشوارد والبكتيريا (يساوي بجودته الماء المقطر)
- عيب هذه الطريقة أن الماء المتبقي قبل الغشاء يحتوي تراكيز عالية جداً من الشوارد صعب التخلص منها.

- ملاحظة: يمكن ترخيص هذه الطريقة في معامل المدن الساحلية والتي تحتوي مصدر مياه مفتوح على البحر فقد سمحت وزارة البيئة للمعامل بالتخلص من هذا الماء عالي الشوارد في البحر وليس في التربة ، في أميركا مثلاً يمكن التخلص من هذا الماء في مياه الانهار التي تصب في البحار.
- نجد في المراجع الأمريكية أن الماء المستحصل بالتحال العكسي يساوي الماء المقطر بالجودة.
- يطلق على الماء المستخلص بطريقتي التقطير والتحال العكسي بالماء المعد للحقن water for injection (WFI)، وهذا مجرد "تعبير نظري" أما من الناحية العملية فإن هذا الماء لا يحقن مباشرة في الجسم (لأنه كما ذكرنا غير عقيم عملياً 100%).
- توضيح: يُطلق مصطلح الماء المعد للحقن على الماء المقطر والماء المحضر بالتحال العكسي لتمييزه عن الماء المنقى الأساسي في المعمل الدوائي لكي يصبح الماء المعد للحقن WFI صالحاً للحقن عملياً يجب تعقيمه بالحرارة الرطبة ويدعى عندها sterile WFI

- الماء المعد للحقن WFI هو الماء الأكثر استخداماً في المعمل الدوائي لتحضير معظم الأشكال الصيدلانية (شرابات، الأشكال الحقنية ...)، وهو الذي يُحفظ بالمعمل الدوائي، والذي نتقصّاه أولاً في حال وجود تلوث بالشكل الصيدلاني، وهو الذي يتواجد في جملة توزيع الماء.
- سمح دستور الأدوية الأمريكي بأن يحتوي الماء المعد للحقن WFI على جراثيم بمقدار 100 CFU/L² بشرط أن يكون Pyrogens Free أي خالي تماماً من البيروجينات pyrogens
- إذا كان سيتم استخدام WFI (الناتج عن جهاز التحال العكسي أو التقطير) بعد 24 ساعة من الحصول عليه فلا داعي لحفظه. أما إذا كان سيتم استخدامه بعد فترة أطول من 24 h يجب حفظه.

• كيف يتم حفظ الماء في المعمل الدوائي؟؟

• باستخدام (جملة توزيع الماء وحفظ الماء) تتألف هذه الجملة بشكل أساسي من:

• **أولاً: الخزان** : Tank الذي يحوي WFI وهو غير عقيم

• يختلف حجمه حسب قدرة المعمل على الإنتاج والاستهلاك.

• يجب أن يكون بشكل كبسول خال من الزوايا والنتوءات لأن الجراثيم قد تعلق في هذه الزوايا وتثبت

وتشكل بؤرة جرثومية، يفضل أن يكون مصنوعاً من الستانلس ستيل وتحديد النوع الذي يدعى 316 L

لأنه يعطي استمرارية عالية وسطح أملس لا يسمح للخلايا الجرثومية بالتثبيت، ويمكن صنعه من الزجاج

لكن الزجاج كثير التأثير بالحرارة (يتمدد).



• ثانياً: شبكة توزيع الماء : distribution system

- وهي جملة من الأنابيب التي تقوم بتوزيع الماء إلى أرجاء المعمل وأقسامه المختلفة، وينبغي أن تتمتع أيضاً بعدة مواصفات:

1- مصنوعة من الستانلس ستيل.

2- تجنب وجود الزوايا الحادة نستبدلها بالإنحناءات.

3- تجنب وجود الوصلات (براغي وغيرها) "التدرج بالحجم" ضمن الشبكة، نعتمد بدلاً منها على تصنيع الأنابيب بطريقة السحب (أي تنتقل من أنبوب ذو قطر كبير إلى أنبوب ذو قطر أصغر بطريقة السحب دون اللجوء لوصلات) لكي يكون السطح الداخلي أملساً لا يحتوي على نتوءات "هالم".

4- تجنب أيضاً النقاط الميتة في الشبكة، النقطة الميتة: هي المسافة الفاصلة بين الأنبوب الماء ومأخذه، يبقى الماء في هذه المسافة ساكناً ولا يتحرك إلا عند فتح الصنبور، يجب تجنبها لأن ركود الماء ضمن هذه المسافة يساعد الجراثيم على التثبيت والنمو، لذلك يفضل أن يكون مأخذ الماء مفتوحاً على أنبوب تيار الماء الرئيسي مباشرة، ويجب أن يكون الفرع المأخوذ من أنبوب التيار الرئيسي بشكل منحني.

5- بعد أن يمر الماء عبر الأقسام المختلفة للمعمل يعود ليصب في الخزان الرئيسي (شبكة مغلقة)، ويمكن تشبيه جملة التوزيع بجهاز الدوران عند الإنسان فالقلب هو الخزان الذي يخرج منه الشرايين لتوزيع الدم في أنحاء الجسم ويعود إلى القلب عن طريق الأوردة.

• شروط حفظ الماء ضمن جملة توزيع الماء:

الشرط الاول: دوران مستمر تحت ضغط عالي

- الهدف من الدوران المستمر هو منع الجراثيم من التثبيت والنمو وتشكيل بؤرة جرثومية.
- لتحقيق ذلك نضع مضختان عند فتحة خروج الماء من الخزان، المضخة الأولى تعمل بشكل مستمر وبضغط عالي والثانية عبارة عن stand by تعمل فقط في حال تعطلت المضخة الأولى، الهدف من وجود مضختين هو ضمان عدم توقف الماء عن الدوران ضمن الشبكة ولذلك قلنا يُحرم وجود النقاط الميتة، والتي يبقى الماء فيها راکداً في حال إغلاق الصنبور.

الشرط الثاني: درجة حرارة الخزان 80 م

- وذلك لقتل او منع الجراثيم الإعاشية من التكاثر، ومنع البذيرات " إن وجدت" من الإنتاش (البذيرات تنتش بالدرجة 57)

الشرط الثالث: لك الخيار أن تختار إحدى هذه الخيارات الثلاثة من اجل حفظ الماء:

1) إضافة مادة مطهرة لحفظ الماء في جملة الحفظ:

- ويفضل استخدام هيبوكلوريت الصوديوم بتركيز 0.5-5 ppm
- عيوبها: هذه المادة تغير من الصفات الكيميائية للماء ويجب إزالتها قبل استخدام الماء لتحضير الشكل الصيدلاني وتُزال بالنشادر NH3
- لماذا حرّمنا تيار المدينة المكلور كمصدر للماء في المعمل الدوائي وسمحنا باستخدام هيبوكلوريت الصوديوم كوسيلة للتعقيم في جملة الحفظ؟

- وذلك لأن الماء الناتج عن عملية التقطير أو التحال العكسي WFI لا يحوي مواد عضوية ولا يحوي شوارد وبالتالي فإن الكلور الموجود في هيبوكلوريت الصوديوم لن يتفاعل وسيبقى حراً ولن تتشكل المشتقات الكلورية (التي تؤثر سلباً على الأجهزة المستخدمة). أي يبقى الكلور حراً free ويتم التخلص منه قبل استخدام الماء في الصناعة الصيدلانية بإضافة النشادر أو الأمونيا.

• (2) استخدام مرشحة : membrane filter

- نضع المرشحة عند خروج الماء من الخزان وعند فتحة عودة الماء من جملة التوزيع إلى الخزان ويفضل أن تكون مصنوعة من مادة كاره للماء (ليست من مشتقات السيللوز)، قطرها 0.22 ميكرون.
- عيوبها: بما أن الجراثيم تثبت عليها قد تتحول لبؤرة جرثومية، ويمكن في مرحلة من المراحل أن تنفجر بسبب الضغط العالي وتفرغ كل المحتوى الجرثومي في الخزان.
- نستنتج: أن وضع المرشحة قد يسبب تلوث الخزان بالجراثيم لذلك يفضل استخدام هيبوكلوريت الصوديوم أو ال UV

• (3) استخدام ال UV

- طريقة مرغوبة لأنها لا تؤثر على الصفات الفيزيائية والكيميائية للماء.
- تتم بتوزيع مصابيح الزئبق التي تعطي أشعة ال UV بطول موجة 256 على طول مسار الماء في شبكة التوزيع وخاصة عند الانحناءات.
- حاليا تم استبدال مصابيح الزئبق بالليدات التي تعطي شعاع بطول موجة 257 وهي أفضل.
- عيوبها: التأثير البطيء، أي يجب أن تتعرض الجراثيم لأشعة ال UV مدة طويلة كي تتخرب، وقد ذكرنا أن الماء يكون في حالة حركة دائمة ضمن الشبكة أي أن الجراثيم ليست ثابتة أمام المصابيح وبالتالي لا تتعرض لأشعة ال UV مدة تكفي لقتلها ولكنها على الأقل تنشط تكاثرها.
- ملاحظة: فيما يخص استخدام المرشحة تعتمد المعامل حاليا على وضع مصباح UV عند المرشحة، الأمر الذي يمنع الجراثيم من النمو وتشكيل بؤرة على المرشحة وهي الطريقة المفضلة
- رغم جميع الاحتياطات والإجراءات السابقة نقوم بإجراء Microbial Check للماء يوميا لضمان جودة الأشكال التي يدخل بها.

مصادر تلوث الشكل الصيدلاني

- 1- الهواء
- 2- الماء
- 3- المواد الخام او المواد الأولية
- 4- العمال
- 5- التعليب
- 6- المباني
- 7- المعدات والأجهزة

ملاحظة: تصنيف مصادر التلوث:

- 1- مباشرة: كل ما يدخل بتركيب الشكل (مواد فعالة، سواغات، ماء)
- 2- غير مباشرة: كل ما يتداخل بتصنيع الشكل الصيدلاني (هواء، عمال، آلات، ..)

3- المواد الخام او المواد الأولية

- يوجد مصدرين للمواد الأولية التي تدخل بتصنيع الشكل الصيدلاني إما مصدر طبيعي أو صناعي.
- **أولا المواد الأولية من مصدر طبيعي:**
- غالبا يكون المحتوى الجرثومي في المواد الأولية المستخلصة من مصدر طبيعي أكبر من المحتوى الجرثومي في المواد الأولية الناتجة من مصدر صناعي.
- تكون المواد الأولية الطبيعية إما من مصدر حيواني أو نباتي.

1- المواد الأولية ذات المصدر الحيواني:

- أبرز مثال على هذه المواد هو أمعاء بعض الحيوانات الثديية كالخروف التي تستخدم في تصنيع الخيوط الجراحية الممتصة (يتم تعقيم الخيوط الجراحية بواسطة اشعة غاما وذلك لأنها تتلف بالتعقيم بالحرارة الرطبة وتصبح جافة عند استخدام الحرارة الجافة)
- أمعاء الحيوانات تحوي أعداد هائلة من الجراثيم من أهمها المطثيات Clostridium بالإضافة إلى الجراثيم الموجودة على جلد الحيوان كالعصويات Bacillus التي قد تنتقل للأمعاء أثناء عملية السلخ، هذه الجراثيم قادرة على تشكيل بذيرات مقاومة spores وتلويث الشكل الصيدلاني، والتعقيم هنا مهم جداً لأن الخيط الجراحي يجب أن يكون عقيم تماماً.

• 2- المواد الأولية من مصدر نباتي:

- كالأعشاب الطبية التي تتأثر جودتها بشكل كبير بعمليات الزراعة والماء المستخدم في الريّ والحصاد والمحسّنات المستخدمة من مصدر حيواني (كالأسمدة التي تضاف للمزروعات)، وبالتالي يكون محتواها الجرثومي عالي.
- يختلف المحتوى الجرثومي في النبات حسب طريقة استخدامه وهنا نميز طريقتين:
- إما الخلاصة النباتية: نحصل عليها نتيجة المعالجة بالمذيبات والمحلات لذلك يكون محتواها الجرثومي قليل.
- أو النبات الكامل : مثل نبات البابونج، سمح دستور الأدوية الأمريكي بوجود 10^7 CFU/g من الجراثيم في الشكل الصيدلاني عند استخدام النبات كاملاً شريطة إضافة الماء الساخن للنبات قبل الاستخدام.
- **ثانياً المواد الأولية من مصدر صناعي:**
- المواد الأولية من مصدر صناعي تكون أقل تلوثاً بالجراثيم من المواد الأولية ذات المصدر الطبيعي، وخاصة تلك المصنعة كيميائية من مواد نقية مثال كلور الصوديوم
- ملاحظة :
- بشكل عام المواد الأولية الحاوية على مكروبات يمكن استعمالها شريطة ان تكون هنالك إمكانية لتعقيمها

مصادر تلوث الشكل الصيدلاني

- 1- الهواء
- 2- الماء
- 3- المواد الخام او المواد الأولية
- 4- **العمال**
- 5- التعليب
- 6- المباني
- 7- المعدات والأجهزة

ملاحظة: تصنيف مصادر التلوث:

- 1- مباشرة: كل ما يدخل بتركيب الشكل (مواد فعالة، سواغات، ماء)
- 2- غير مباشرة: كل ما يتداخل بتصنيع الشكل الصيدلاني (هواء، عمال، آلات، ..)

4- العمال

- الإنسان كتلة متحركة من الجراثيم، وينشر الجراثيم في الجو المحيط به بمجرد انتقاله من مكان لآخر.
- لننتذكر معا الجراثيم الموجودة في جسم الإنسان:

- **A - الجلد** يحوي عدد كبير من جراثيم الفلورا الطبيعية normal flora معظمها من ايجابيات لذلك يجب ارتداء القفازات gloves لمنع تماس الأيدي مع الشكل الصيدلاني، وخاصةً الأشكال الصيدلانية الحساسة التي تحتوي نسبة جيدة من الماء والسكر "الشرابات" والتي تشكل وسطا ملائما لنمو الجراثيم.
- **B- الجهاز التنفسي العلوي** يحوي العديد من الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام لذلك ارتداء قناع أو كمامة face mask .
- **C - فروة الرأس** تحتوي فطور (القشرة)، لذلك على العامل ارتداء غطاء للرأس أو ما يدعى القلنسوة.

- وتنقسم طرق تصنيع الأشكال الصيدلانية العقيمة إلى
- إما تُعقم في المرحلة النهائية من التصنيع، وفي هذه الحالة يعطى العامل بعض الحرية، فإذا أخطأ و تسبب بتلوث الشكل ببعض الجراثيم فإن هذه الجراثيم ستزول بالتعقيم في المرحلة النهائية
- أو يتم تصنيعها بجو عقيم تماماً، هنا يجب على العامل ألا يخطئ أبداً لأن كل جرثوم يشكل خطر على الشكل الصيدلاني، لذلك يجب ان يتخذ إجراءات تعزله بشكل تام عن الشكل الصيدلاني كي لا يلوثه

- إذاً ما هي الإجراءات الواجب على العامل اتخاذها أثناء تصنيع الأشكال الصيدلانية؟
- في حال تصنيع **الأشكال الصيدلانية غير العقيمة** يجب على العامل
- ارتداء **غطاء للرأس أو قلنسوة** لتغطية فروة الرأس
- ارتداء **قفازات**
- ارتداء **كمامة** أو قناع للفم
- ارتداء خف وهو **حذاء قماشي** يتم ارتدائه فوق الحذاء الذي يرتديه العامل لمنع انتقال الأتربة الموجودة على الحذاء للجو المحيط بالشكل الصيدلاني وتلويثه.
- ارتداء **المريول lab coat**

- في حال تصنيع **الأشكال الصيدلانية العقيمة** يوجد لدينا نوعين من العزل :
- **أولاً : عزل العامل أثناء ساعات العمل والحركة في المنطقة العقيمة:** في هذه الحالة يكون العامل يعمل ويتحرك ضمن منطقة عقيمة عدة ساعات لذلك يجب عزله تماماً لضمان عدم انتقال الجراثيم من جسمه أثناء تحركه في هذه المنطقة، ولتحقيق ذلك يرتدي العامل:
 - 1- بدلة مخصصة "مثل **بدلة رائد الفضاء**" مصنوعة من بولييمر صناعي كتيتم يمنع التبادل مع الوسط الخارجي محكمة الإغلاق عند الأكمام والرقبة وأسفل الساقين.
 - 2- **حذاء ذو الساق "جزمة".**
 - 3- **قفازات.**
 - 4- **قلنسوة تغطي كامل الرأس** "ليس فقط فروة الرأس" محكمة الإغلاق عند الرقبة.

- لتأمين التنفس يتم وصل **أسطوانة أوكسجين مع البدلة** بحيث لا يكون هناك أي تبادل بين العامل والوسط العقيم
- على الرغم من كل هذه الاحتياطات يجب على العامل أن يكون حذراً أثناء تحركه في المنطقة العقيمة، وللأسف فإنه لا يستطيع تحمل هذه البدلة أكثر من ساعتين.
- في حال أراد العامل الخروج من المنطقة العقيمة والعودة إليها فيما بعد يجب عليه استبدال الزي العقيم (البدلة والقفازات...الخ) بأخر جديد وعقيم تماماً.
- **ثانياً عزل العامل في غرفة مراقبة خارج المنطقة العقيمة:**
- في هذه الحالة يكون العامل في غرفة مراقبة Monitor خارج المنطقة العقيمة، مهمته مراقبة عملية التصنيع أي أن العامل يراقب عمل الآلات في المنطقة العقيمة، في حال حدث أي خلل بخط الإنتاج "توقفت إحدى الآلات فجأة أو وقعت إحدى العبوات على الأرض أو أي خلل آخر" هنا يضطر العامل للدخول للمنطقة العقيمة فيرتدي زي عقيم ويصلح الخطأ بأسرع ما يمكن مع الحذر الشديد والانتباه لحركته خلال فترة بقاءه ضمن المنطقة العقيمة (بحيث يكون تماسه مع الوسط المحيط بالحدود الدنيا)

مصادر تلوث الشكل الصيدلاني

- 1- الهواء
 - 2- الماء
 - 3- المواد الخام او المواد الأولية
 - 4- العمال
 - 5- **التعليب**
 - 6- المباني
 - 7- المعدات والأجهزة
- ملاحظة: تصنيف مصادر التلوث:
- 1- مباشرة: كل ما يدخل بتركيب الشكل (مواد فعالة، سواغات، ماء)
 - 2- غير مباشرة: كل ما يتداخل بتصنيع الشكل الصيدلاني (هواء، عمال، آلات،..)

5- التعليب

- التعليب يقوم باحتواء الشكل الصيدلاني وحمله من جهة وحمايته من التلوث من جهة أخرى.
- شكل العبوة يؤثر جداً على ثبات الشكل الصيدلاني.
- من النادر أن يكون التعليب سبباً لتلوث الشكل الصيدلاني أثناء فترة التخزين، ولكنه قد يكون سبباً بالتلوث عند فتح الشكل الصيدلاني والبدء باستخدامه. وكمثال : اللصاقة التي توضع على العبوة لعنونة الشكل الصيدلاني قد تكون أحد مصادر التلوث الجرثومي أيضاً، لأن المادة اللاصقة الدبقة الموجودة عليها قد تساعد بالتصاق الجراثيم ونموها، وأثناء الاستخدام قد تنتقل إلى داخل الشكل الصيدلاني وتلوثه.

• ملاحظات:

- تعتبر الأشكال الصيدلانية المحفوظة في عبوات ضيقة الفتحة أكثر أماناً من التلوث من العبوات واسعة الفتحة وذلك للتقليل قدر الإمكان من تماس الشكل مع الوسط الخارجي.
- تفضل الكريمات المحفوظة في أنابيب من الألمنيوم على الأنابيب البلاستيكية، لأننا عندما نضغط على تلك المصنوعة من البلاستيك ثم نرفع أصابعنا نلاحظ دخول كمية من الهواء تؤدي لتلوث المنتج، أما عند الضغط على أنابيب الألمنيوم ثم إزالة الضغط فإنها لا تسحب هواء من الخارج وبالتالي لن يتلوث الكريم الموجود بالدخل.
- مؤخراً تم إدراج الاهتمام بعقامة الأشكال الموضعية Cosmetic ضمن مسؤوليات وزارة الصحة، لأن الإنسان وخاصة النساء تطبق هذه الأشكال "الكريمات والميكاب" على مساحات واسعة من الجلد فإذا كان الشكل ملوثاً فإن هذه الجراثيم ستنتشر على سطح واسع من الجلد وستبقى على تماس معه فترة طويلة وهذا سيشكل خطر كبير.

- افضل أنواع العبوات هو **الزجاج** بسبب ان فعاليته الكيميائية اتجاه المحتوى منخفضة مقارنة بالبلاستيك ، يتألف الزجاج من ثاني أكسيد السيليكون مع كميات زهيدة من أكاسيد الصوديوم و بوتاسيوم والمغنيزيوم والالمنيوم الخ
- اما عبوات **البلاستيك** فلها ميزات أساسية فهي غير قابلة للكسر مثل الزجاج ، خفيفة الوزن ، والمرونة . مثال يفضل البلاستيك في **صناعة أكياس السيروم** الذي يسهل خروج محتوى الكيس نتيجة انكماش الكيس وبالتالي اقل احتمالية للتلوث اما العبوات الزجاجية فمحتواها بحاجة لوجود كمية من الهواء مما يجعلها اكثر عرضة للتلوث . مثال اخر تفضل العبوات البلاستيكية في صناعة **القطورات العينية** مع ان العبوات الزجاجية افضل بالتعقيم وكلفتها اقل وذلك لان العبوة البلاستيكية تصنع ككل (أي كوحدة واحدة) اما القطورات الزجاجية فمؤلفة من جزأين (جزء زجاجي وقطارة مطاطية) مما يجعل احتمالية التلوث اكبر اثناء الاستخدام .
- ملاحظة : يتم اصطناع عبوات القطورات البلاستيكية ابتداء من بوردرة تدخل الى الات خاصة تتكفل بتشكيل وتعبئة العبوة البلاستيكية