جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

علم الميكروبيولوجيا الصيدلانية

Pharmaceutical Microbiology

المحاضرة الثالثة والرابعة

مصادر التلوث الميكروبي للأشكال الصيدلانية (2)

د. سلاف الوسوف

العام الدراسي 2020 – 2021

The source of pharmaceutical products contamination:

- Atmosphere
- Water
- Persons (Skin & respiratory tract flora)
- Raw materials
- Packaging
- Buildings
- Equipment
- Cleaning equipment & utensils

الماء كمصدر للتلوث في الصناعة الصيدلية

- مكون أساسي في العديد من الأشكال الصيدلانية النظيفة والعقيمة فهو أكثر الحوامل استخداماً بالإضافة لاستخدامه في عمليات الغسل والتبريد.
- يجب أن يحقق الماء شروط المادة الحاملة التي تتمثل بما يلي : (i) ليس له أي تأثير علاجي أو سمي عند تماسه المباشر مع أنسجة الجسم، (ii) يلعب دوراً هاماً في امتصاص المادة الدوائية وإتمام الصيغة الصيدلانية.
- فقير بالمواد المغذية.
- يؤمن الرطوبة اللازمة لنمو الأحياء الدقيقة وتكاثرها حتى ثلاثة أجيال.
- تتواجد المتعضيات بالشكل الإعاشي بشكل أساسي في الماء ونادراً ما تتواجد البذيرات الجرثومية والأبواغ الفطرية.
- من أهم الميكروبات التي تتواجد بشكل شائع في الماء:

G- rods in general, *Pseudomonas* spp., *Alcaligenes* spp., *Stenotrophomonas* spp.

Burkholderia cepacia, Ralstonia picketti, Serratia spp., Flavobacterium spp.

الماء الرئيسي المغذي في المعمل الدوائي:

- يجب أن يحقق الماء المستخدم في تحضير الأنواع المختلفة من الماء في المعمل الدوائي توصيات الجهات الوصائية والصفات الواجب توافرها في الماء ليكون صالحاً للشرب والاستخدام للأغراض الصيدلانية:
  - عدم السماح بوجود بعض المواد الكيمائية السامة والسماح بوجود بعض المواد بتراكيز محددة.
  - عدم وجود الجراثيم المعروفة بإمراضيتها أو تلك التي يشير وجودها إلى وجود مصادر تلوث من الصرف الصحي أو من ملوثات أخرى مثل E.coli.
  - السماح بإضافة المطهرات المختلفة مثل الكلور والأوزون بتراكيز كافية.

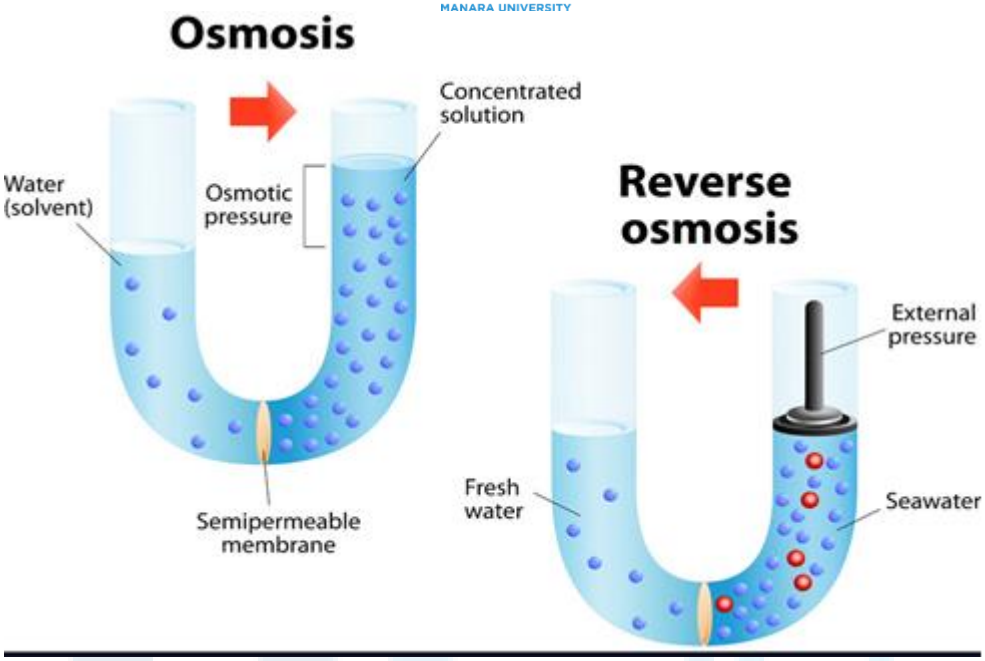
طرق تنقية الماء:

I. التقطير:

- ينتج عن تحويل الماء من الشكل السائل إلى بخار ومن تكثيف البخار ليتحول إلى ماء مقطر.

II. التناضح العكسي Reverse osmosis water:

- تعتمد على خاصية النفوذ الانتقائي للجزيئات من خلال غشاء نصف نفوذ، أقطار مساماه 0.22 ميكرون.
- يعمل كأنه فلتر حيث يجبر جزيئات الماء على العبور من خلاله تحت الضغط وباتجاه واحد (من الأعلى إلى الأدنى تركيزاً) ويحجز الجزيئات التي يبلغ وزنها 250 دالتون وأكثر.
- الماء الناتج عالي النقاوة خال من معظم الجراثيم والبيروجينات والشوارد.



أنواع الماء المستخدمة في الصناعة الصيدلانية:

ماء الشرب Potable water:

- ماء غير معدل فيما عدا معالجة محدودة للماء المستخرج من مصدر طبيعي أو مصدر مخزن.
- المصادر الطبيعية: الينابيع، والآبار، والأنهار، والبحيرات والبحار.
- تشمل المعالجة النموذجية الماء: التليين (التيسير)، ونزع أيونات معينة، واختزال الجسيمات، والمعالجة المضادة للميكروبات.
- يستخدم للتنظيف الروتيني للمناطق الأقل حساسية في المعمل الدوائي وكذلك لتحضير المنظفات والمطهرات المستخدمة في هذه المناطق، غسل العبوات قبل تعبئتها بالمستحضرات السائلة أو نصف الصلبة, وفي أنظمة التبريد.
- التعداد العام للميكروبات فيه لا يجوز أن يتجاوز 500 CFU/ml كما يجب خلوه من المشعرات الميكروبية التالية:

E. coli, Enterococci, and Pseudomonas aeruginosa

الماء المنقى وعالي النقاوة:

الماء المنقى Purified water:

- يستخدم في تحضير المنظفات والمطهرات المستعملة في تنظيف الغرف النظيفة.
- مصدر البخار الذي يستخدم في الصاد الموصد و مكون لبعض الأشكال الصيدلانية غير العقيمة ويتم تحضيره بالتناضح العكسي أو طريقة التقطير أو مبادل الشوارد.
- التعداد العام للميكروبات فيه لا يجوز أن يتجاوز 100 CFU/ml.

الماء عالي النقاوة:

- يمكن تحضير الماء عالي النقاوة عن طريق خليط من الطرق مثل التناضح العكسى والترشيح الفائق الدقة Ultrafiltrationوإزالة الأيونات.
- الحدود الميكروبية المسموح بها حسب دساتير الأدوية 10 CFU/100 m.

الماء المنقى العقيم Sterile purified water:

- ماء منقى يتم تعقيمه باستخدام الحرارة الرطبة وتعبئته لأغراض خاصة.
- لا يستخدم في تحضير الأشكال الحقنية.

الماء المعد للحقن Water for injection (WFI):

- النوع الأكثر نقاوة والأعلى جودة.
- يستخدم في تحضير كل المحاليل الحقنية وبخاصة التي تخضع لعملية تعقيم بشكلها النهائي.
- كما يستخدم لتحضير أوساط التخمر الميكروبية والأوساط الزرعية للخطوط الخلوية.
- يعقم الماء المعد للحقن بالترشيح أو بالحرارة الرطبة قبل استعماله في الأشكال الصيدلانية التي تحضر بشروط عقيمة.
- يتم تحضيره حسب دستور الأدوية الأميركي بالتناضح العكسي أو بالتقطير، فيما دستور الأدوية الأوروبي يقبل فقط التقطير كخطوة أخيرة في تحضيره.

الماء المعد للحقن العقيم Sterile Water for injection (SWFI):

- يحضر من الماء المعد للحقن بتعقيمه وتعبئته بالطريقة المناسبة.
- يعبأ بشكل عبوات وحيدة الجرعة من الزجاج أو البلاستيك ويمكن أن يصل الحجم إلى 1L.

الماء المقطر Distilled water:

- ماء نقي يخرج من جهاز التقطير.
- خال من الجراثيم والمحرات Pyrogenes والشوارد.
- يمكن تعقيمه بالحرارة بعد التقطير لتحضير أشكال قابلة للحقن.
- يستخدم في صياغة المستحضرات الفموية والموضعية التي تتطلب وجود محتوى منخفض من البكتريا.

الماء منزوع الشوارد Deionised water:

- تمرير الماء على أعمدة مليئة براتنجات Resins ذات قطبين سلبية وإيجابية الشاردة مما يسمح بالتخلص من الشوارد.

الماء في المعمل الدوائي:

https://manara.edu.sy/

نظام حفظ وتوزيع الماء في المعمل الدوائي:

الخزان في المعمل الدوائي	• له شكل الكبسولة أو دائري. • يفضل أن يكون من الستانلس ستيل (مقاوم للضغط ودرجات الحرارة). • له ثلاث فتحات رئيسة مدخلان ومخرج واحد.
أنابيب شبكة التوزيع	• مصنوعة من الستانلس ستيل. • تجنب وجود الوصلات بين الأنابيب. • تجنب النقاط الميتة.
حفظ الماء ضمن جملة التوزيع	• درجة الحرارة 80 درجة مئوية لمنع نمو الأشكال الإعاشية للجراثيم ومنع انتاش البذيرات والأبواغ الفطرية. • دوران مستمر تحت ضغط عالي إيجابي لمنع التصاق وتثبت الجراثيم ومجانسة توزيع الحرارة والضغط. • ينصح بإعادة تعقيم الماء باستخدام مراشح أو باستخدام الـ UV في المنطقة التي تسبق عودة المياه إلى وعاء التخزين مرة ثانية.

تعقيم نظام حفظ وتوزيع الماء فيما لو كان ملوثاً:

- ❑ إعادة الماء إلى المصدر الذي استحصل عليه منه ونعيد عليه إجراءات المعالجة. تتم المعالجة بالطرائق التالية:

ا. الكيميائية:

- ❑ تستخدم لمعالجة الماء في نظام الحفظ (الخزانات) وفي أنظمة توزيع الماء (الأنابيب، الوصلات، المضخات).
- ❑ استعمال محلول مطهر كمحلول هيبوكلوريد الصوديوم أو غاز الكلور بتركيز 50-100 ppm ، ومحلول الفورم ألدهيد 1%.
- ❑ لضمان تجانس توزع المادة الكيميائية المستخدمة في التطهير ووصولها إلى المناطق البعيدة في نظام الحفظ والتوزيع تتم الإجراءات التالية:
  - الحفاظ على دوران مستمر للماء داخل النظام مع تطبيق ضغط إيجابي عالي.

- استخدام خرزات زجاجية ضمن تيار السائل للمادة المطهرة الذي يدور بسرعة لضمان تجانس توزع المادة المطهرة بالإضافة لإزالة المواد المتراكمة بما فيها ترسبات الخلايا الجرثومية في حال وجودها.

❑ في النهاية تغسل الجملة بالماء العقيم.

II. الترشيح:

❑ مفيدة عند وجود تيار ماء معتدل ومستمر يجري ضمن الأنابيب، حيث تعاد المياه إلى أوعية التخزين.

❑ تستخدم مراشح قطرها 0.22 ميكرون والتي تحجز الجراثيم المائية.

❑ يجب تعقيم المراشح بانتظام إما كيميائياً أو بالحرارة الرطبة أو أشعة الـ UV لتفادي نمو المستعمرات الجرثومية عليها.

III. التعقيم بالأشعة:

❑ استخدام أشعة UV بطول موجة أقل من 300nm من أجل تطهير المياه ذات الكثافة الضوئية الواضحة.

❑ تتميز هذه الطريقة بعدم وجود رائحة أو طعم ولا تسمح بتشكيل بيئة مناسبة لنمو المستعمرات الجرثومية.

IV. التعقيم بالحرارة الرطبة:

❑ إذا كان نظام حفظ الماء بحجم وشكل مناسب ويتحمل ضغط عالي يمكن تحويله إلى صاد موصد بدرجة حرارة (134° - 121) أو بزيادة الضغط المطبق مع خفض درجة الحرارة في حال كان النظام لا يتحمل هذه الحرارة.

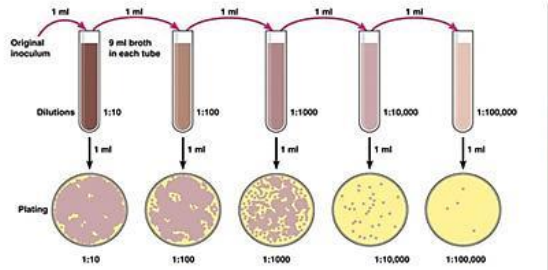
V. التعقيم بالحرارة الجافة:

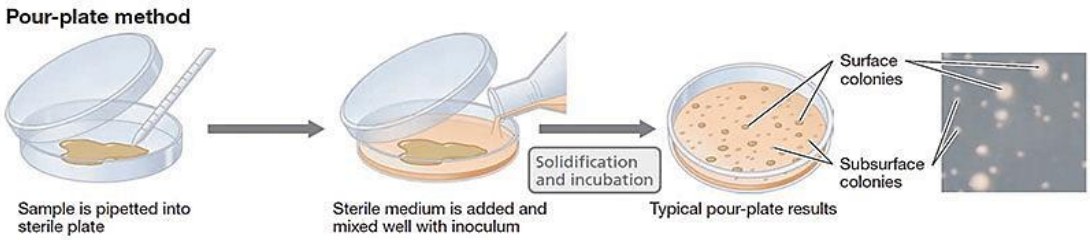
❑ إذا كان نظام حفظ الماء يتحمل درجات حرارة تصل إلى (180° - 160)، ويتم بضخ تيار هواء ساخن 170° داخل النظام لمدة كافية.

اختبارات التحري عن المحتوى الميكروبي للماء:

I. الطريقة الكيفية:

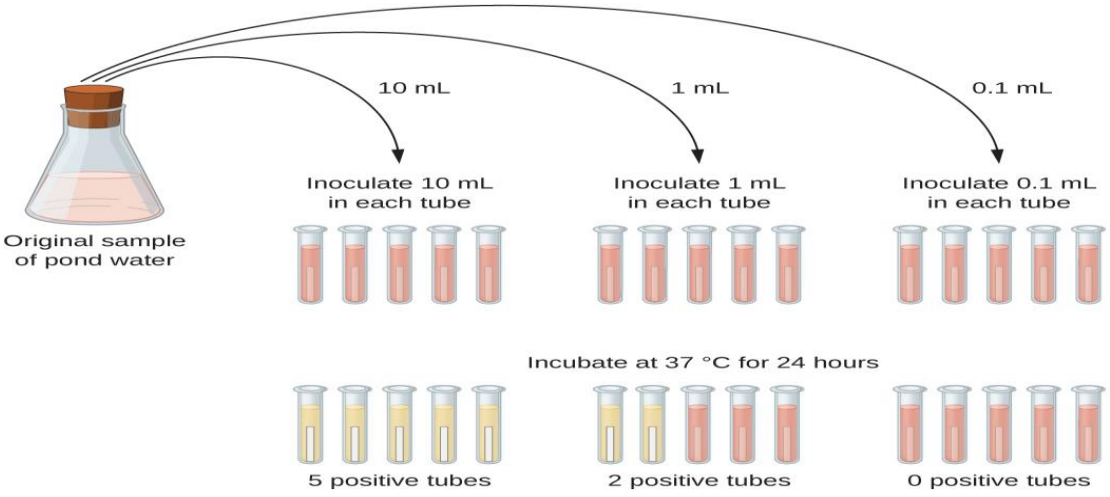
A. طريقة الصب Pour Plate: حجم العينة 1ml





B. طريقة العد الأكثر احتمالاً Most pribable number:

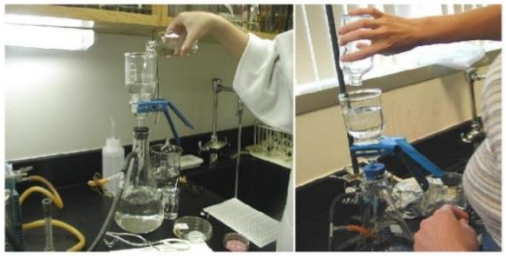
- طريقة نصف كمية تعطي فكرة عن كمية التلوث الموجود في عينة الماء.
- تعتمد على أخذ حجم معين من العينة الأم المراد دراستها ثم تمدد بواسطة وسط زرعي بشكل عشري في عدة أنابيب، ثم تحضن أوساط الزرع بالشروط المناسبة ثم يلاحظ عدد الأنابيب التي ظهرت فيها الخواص المدروسة (عكر، إنتاج حموض، إنتاج غازات...)، ثم الرجوع إلى جداول مرجعية لمعرفة العدد التقريبي للجراثيم في كل أنبوب.



II. **الطريقة الكمية (طريقة الترشيح للغشاء):**

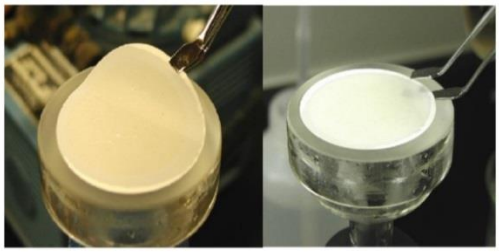
- الطريقة الأفضل تعتمد أخذ ليتر واحد من الماء وترشيحه على فلتر ثم زراعة الفلتر على أوساط زرعية مناسبة ثم الحضن بالشروط اللازمة، يتم الحصول على عدد الجراثيم بواحدة CFU/L.

• تسكب عينة الماء في القمع وتدار المضخة لسحب الماء إلى أسفل الكأس المخروطي، وتبقى البكتيريا على سطح ورقة الترشيح.

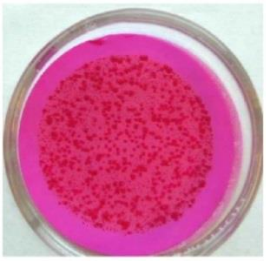


• ينقل الغشاء إلى طبق بتري مناسب لحجمه الذي يحتوي على بيئة مناسبة.

• يزال الغشاء بالملقاط المعقم من قاعدة جهاز الترشيح.



• يحضن الطبق أو الأطباق بدون قلبها، عند درجة حرارة والوقت المناسبان.
• يلاحظ نمو البكتيريا على سطح البيئة.



العامل Personal

- مصدر هام للتلوث الميكروبي لما يحمله جسم الإنسان من جراثيم وفطور (الجلد والجهاز التنفسي وفروة الرأس).
- يجب ارتداء ملابس وأحذية عقيمة.
- الأساسيات الثلاثة:
  - قفازات, قناع, غطاء للرأس بالإضافة إلى غطاء قماشي للأحذية.
  - في قسم المضغوطات: يمكن التغاضي عن القناع.
  - في قسم الشرابات: القناع إلزامي.

- ❑ يجب أن يكون اللباس مصنوعاً من مادة تمنع خروج الملوثات من الجسم إلى المنطقة العقيمة مثلاً الداكرون Dacron أو التايفك Tyvek، ويتميز بأنه:
  - ❖ كتيم تجاه تبادل الملوثات.
  - ❖ خال من النسائل التي قد تخرب الشكل الصيدلاني.
  - ❖ مريح لحركة العامل.
  - ❖ يمكن إجراء عملية غسيل له بالهواء العقيم air showers قبل دخول الشخص إلى منطقة العمل وذلك لتخليصه من العوالق.
  - ❖ تنظيف وتعقيم اللباس يومياً وضرورة تبديل اللباس بعد كل خروج للعامل من المنطقة العقيمة.

في المناطق العقيمة:

- ❑ ارتداء بدلة خاصة لا تسمح بتبادل الهواء بين داخل البدلة والوسط الخارجي العقيم.
- ❑ يجب أن يكون العامل مثقفاً من بإيقاف خط العمل عند الشعور بوجود خطر لتلوث الشكل الصيدلاني.
- ❑ لا يدخل من باب الغرفة العقيمة سوى العامل ولا يدخل معه أي شيء على الإطلاق.
- ❑ الناحية الجرثومية (ممنوع السعال والعطاس..).
- ❑ لديه القدرة والجرأة على اتخاذ القرار

تعليمات إدارة الجودة للعمال:

- ❑ يجب أن يخضع جميع العاملين، قبل وأثناء العمل، وبشكل دوري لفحوص صحية.
- ❑ يجب تدريب جميع العاملين على ممارسات النظافة الشخصية والصحة العامة بشكل مستمر.
- ❑ لا يجب السماح لأي شخص بدا عليه في أي وقت علامات المرض أو لديه جروح مفتوحة قد تؤثر سلباً على جودة المنتجات بالتعامل مع المواد الأولية، ومواد التعبئة والتغليف، ومواد التصنيع الداخلية أو المنتجات الدوائية حتى زوال هذا الخطر. مثال: سجلت إصابة انتانية ناتجة من استعمال كريم اللانولين الملوث بالكليبسييلا الرئوية، وكذلك حالات التهاب العين بازوائف الزنجارية ناتجة من استعمال مراهم عينية ملوثة بها.
- ❑ يجب تجنب الاتصال المباشر بين يد العامل والمواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف الأولية والمنتجات الوسيطة أو الكتلية.

https://manara.edu.sy/

- لا يجب السماح بالتدخين، أو الأكل، والشرب، والمضغ، أو الاحتفاظ بالنباتات، وبالأطعمة، وبالمشروبات ومواد التدخين والأدوية الشخصية في مناطق الإنتاج، أو المختبرات والتخزين، أو في أي منطقة أخرى، قد تؤثر سلباً على جودة المنتج.
- يجب تطبيق إجراءات النظافة الشخصية بما في ذلك استخدام الملابس الواقية على جميع الأشخاص الذين يدخلون مناطق الإنتاج، سواء كانوا عاملين مؤقتين أو موظفين دائمين أو من غير العاملين، مثل الموظفين التابعين للمقاولين، والزوار، وكبار المديرين، والمفتشين.

المواد الأولية Raw material

- تتضمن المواد الأولية المستخدمة في التصنيع: المواد الفعالة والسواغات، كما يمكن أن تكون:

A. **مواد أولية صنعية:**

- المادة الأولية بحد ذاتها لا تحتوي على الجراثيم ولكن عمليات المعالجة (جمع, تعبئة,...) يمكن أن تؤدي إلى التلوث بالجراثيم.

B. **مواد أولية طبيعية:**

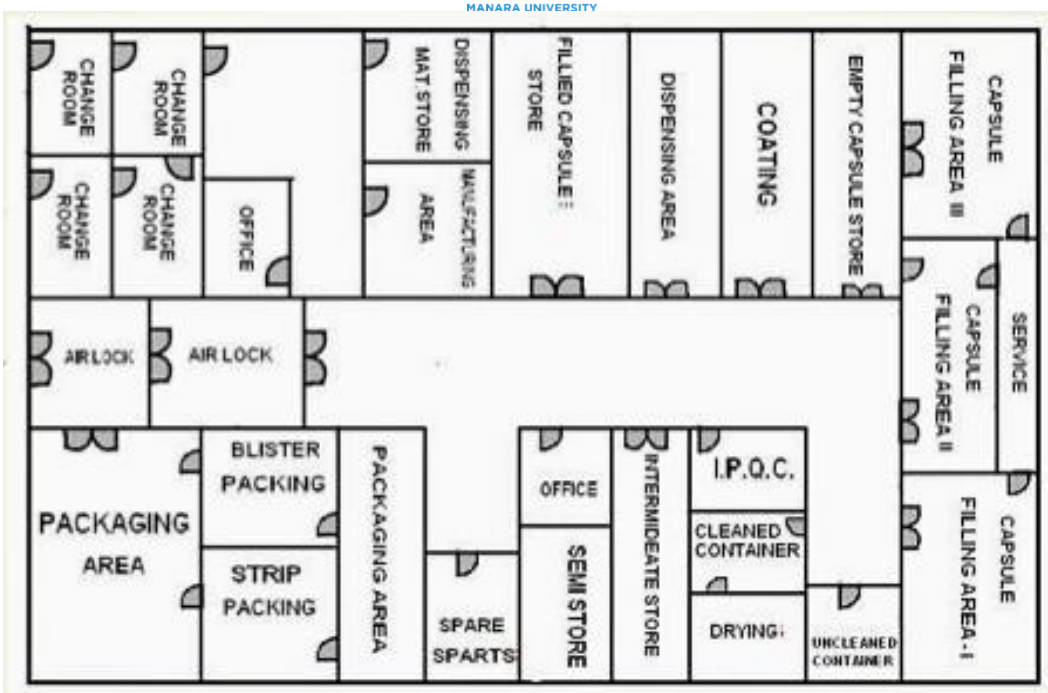
- من مصدر نباتي (الأعشاب الطبية, الصمغ العربي,..): محتوى جرثومي عالي.
- المصدر الحيواني (الجيلاتين, البلازما, الدم الكلية,...): محتوى جرثومي عالي بالإضافة إلى صعوبة التعقيم.
- يجب مراقبة هذه المواد وحفظها بطريقة مناسبة للشروط الدستورية بعد تطبيق الفحوص المناسبة واللازمة.

- يجب أخذ الاحتياطات الكافية لمنع تلوثها بمبيدات القوارض والحشرات والمواد المستخدمة في التبخير والتنظيف والتطهير.

التعليب Packaging

- العبوات ذات الفتحة الضيقة أكثر أماناً من العبوات ذات الفتحة الواسعة.
- المحتوى الميكروبي للأشكال الصيدلانية ثابتاً أثناء التخزين يستثنى من ذلك الشرابات في حال تلوث العبوة من الخارج بمحلول الشراب.
- بالنسبة للكريمات يفضل الأنابيب المعدنية على البلاستيكية التي تعود إلى شكلها الطبيعي بعد الضغط عليها مدخلة كمية من الهواء إلى داخلها.
- العبوات التي تعتمد على ضغط الرأس إلى الأسفل تسمح لتشكل فيلم ضمن الرأس المتصل بالأنبوب تسمح بدخول الجراثيم إلى داخل المحتوى.

- تتولى مكاتب الهندسة الصيدلانية تصميم معمل الأدوية.
- يجب أن تكون المباني مناسبة من حيث الموقع والتصميم والحجم وطريقة البناء لتسهيل تنظيفها وصيانتها وإجراء العمليات المختلفة بطريقة سليمة (مناطق الإنتاج، المستودعات، أماكن الاستراحة، المباني الملحقة بالإدارة.....).
- يجب أن يؤمن تصميم أقسام الإنتاج تخفيض احتمال حدوث التلوث قدر الإمكان (جرثومي أو متصالب) مثل نظام الصندوق المفتوح، اتجاه واحد للإنتاج، الأقفال الهوائية.
- يجب أن تتمتع المستودعات بمساحة كافية لتخزين كافة أنواع المواد من مواد أولية، مواد تغليف، مواد أثناء الحجر، مستحضرات مقبولة ومرفوضة ومرتجعة ومسحوبة من الأسواق.
- يجب أن يكون دخول وخروج العمال والأفراد مدروس بشكل يقلل احتمال التلوث الممكن داخل الغرف ومناطق الإنتاج.
- يجب مراقبة المحتوى الجرثومي للهواء والسطوح داخل مناطق الإنتاج وخاصة المناطق العقيمة.
- يجب الحفاظ على سوية ميكروبيولوجية وعدد من الجزيئات محدد في الهواء داخل مناطق الإنتاج وخاصة العقيمة (تزويد الهواء، الفلاتر المستخدمة، ضغط الهواء المطبق).
- عند تصميم معمل الأدوية يجب وضع التصميمات الملائمة لكل مما يلي:
  a. الجدران والسقوف والأرضيات.
  b. الأبواب والنوافذ.
  c. السطوح الداخلية والوصلات.



الجدران والسقوف والأرضيات:

- ❑ يجب أن تكون ملساء ناعمة, كتيمة وغير نفوذة.
- ❑ يمنع وجود الخدوش والزوايا القائمة والنتوءات.
- ❑ لا يفضل استخدام الطلاء العادي على الجدران.
- ❑ تصمم الجدران مثلاً من البورسلان وتطلى بطبقة من الإيبوكسي أو أحد بدائله (PVC).
- ❑ تستخدم الأسقف المستعارة لإخفاء جميع التوصيلات والإضاءة وأنظمة التهوية.
- ❑ يجب أن تكون الأرضيات متوضعة بشكل أفقي.

الأبواب والنوافذ:

- ❑ تصمم النوافذ بغرض الإضاءة والمراقبة وليس للتهوية.
- ❑ يجب أن تكون الأبواب على نفس سوية الجدران دون وجود حواف.
- ❑ تختلف طريقة فتح الأبواب بين المناطق العقيمة وغير العقيمة تبعاً لفرق الضغط بين الداخل والخارج:
  - ❖ جهة فتح الأبواب تكون تابعة لجهة جريان الهواء (من الضغط المرتفع إلى المنخفض).
  - ❖ في المناطق غير العقيمة: الفتح إلى الداخل لمنع التلوث الكيميائي.
  - ❖ في المناطق العقيمة: الفتح إلى الخارج لمنع التلوث الميكروبي.

السطوح الداخلية والوصلات:

- ❑ يجب أن تكون جميع الوصلات مخفية.
- ❑ يفضل أن تكون السطوح الداخلية والرفوف مصنوعة من الستانلس ستيل.
- ❑ يجب أن تكون الرفوف معلقة بالسقف أو مثبتة بالحائط.
- ❑ السطوح سهلة التنظيف والتعقيم.

المعدات والآلات Equipment

- ❑ يجب أن يكون تصميم واختيار أجهزة المعمل مدروساً وبما يتناسب مع:
  - ❖ هدف استخدام الآلة.
  - ❖ حجم المكان الذي توضع فيه الآلة.
  - ❖ سهولة تنظيف الآلة وصيانتها لتجنب كل أنواع التلوث وتراكم الغبار.
- ❑ مراحل تعقيم الآلات:
  - ❖ إمرار تيار من الهواء الساخن والمضغوط (خلال HEPA filter) لإزالة الغبار العالق بالآلة من المنتج السابق.
  - ❖ تطبيق محلول لمادة معقمة.
  - ❖ يستخدم محلول لمادة منظفة detergent مع استخدام فرشاة لفرك الآلة لإزالة آثار الأدوية الجافة على الآلة خلال التصنيع.
  - ❖ الشطف بالماء المعد للحقن.

- تكون مراقبة العقب بأخذ عينات من ماء الشطف الأخير.
- يتم تزويد الآلات الحديثة بأدوات قياس بشكل آلي تراقب الضغط ودرجة الحرارة والرطوبة وسرعة الدوران بهدف التأكد من ضبط الآلة وفعاليتها الكاملة.
- يتم حفظ السجلات وطرق العمل المعيارية المعتمدة في العمل لمدة سنة على الأقل بعد تاريخ انتهاء صلاحية المستحضرات كمستندات عمل لحين الحاجة.
- يتم توثيق كافة الشكاوى المقدمة من العمال والموظفين فيما يخص الطبخة وشروط العمل وملاحظة اي شيء يدل على تلوث جرثومي، بالإضافة إلى دراسة كامل الشكاوى وتقديم الحلول اللازمة والمقترحات.

نهاية المحاضرة

https://manara.edu.sy/