

## علم الميكروبيولوجيا الصيدلانية

### Pharmaceutical Microbiology

#### المحاضرة السادسة

#### التلوث الجرثومي في الأشكال الصيدلانية غير العقيمة





جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

## الأشكال الصيدلانية ميكروبيولوجياً:

### ا. أشكال غير عقيمة:

تشمل المستحضرات الفموية (مضغوطات، كبسولات، شرابات، مراهم، كريمات...) والمستحضرات الأذنية والمهبلية والشرجية والمستحضرات الاستنشاقية والجلدية.

### ا. أشكال عقيمة:

تشمل المستحضرات الحقنية بأشكالها المختلفة بالإضافة إلى المستحضرات العينية من قطورات ومراهم وغسولات للعدسات اللاصقة.

### أمان الدواء Drug safety:

☐ يعتبر الدواء آمناً عندما يكون مطابقاً في درجة نقاوته ومحتواه من الجراثيم للمواصفات والمعايير المذكورة في دساتير الأدوية وهذا يفرض إجراء مراقبة نوعية في جميع مراحل التصنيع انطلاقاً من المادة الأولية حتى التعبئة والتسويق.

☐ أمان الدواء Drug safety يعني ألا تحدث مشاكل ضمن الشكل الصيدلاني تؤدي إلى تحويله إلى دواء ذو تأثير سلبي قد يصل لحد السمية.

### التلوث الميكروبي في الأشكال الصيدلانية:

☐ يسحب سنوياً في USA حوالي 20 مستحضراً بسبب التلوث الميكروبي.

☐ لكل شكل صيدلاني أحياء دقيقة مرفوضة خاصة به.

☐ تكون هذه الأحياء إما ممرضة أو انتهازية تتسبب بإنتانات بعد تناولها أو أنها قادرة على إفراز ذيفانات أو أنها تتغلب على القدرة الحافظة للمواد الحافظة أو تتفاعل مع مكونات العبوة.

☐ خطورة التلوث في بعض المستحضرات غير العقيمة الفموية مثل المساحيق والمضغوطات تكون منخفضة.

☐ تزداد خطورة التلوث في المستحضرات السائلة بشكل عام والمائية بشكل أكبر.

### الأسباب التي تؤدي إلى فقدان أمان الشكل الصيدلاني:

- I. المواد الأولية المستخدمة في التصنيع (مواد فعالة وسواغات، الماء، مواد التعبئة والتغليف).
- II. فشل الصيغة الصيدلانية: 50% من الأشكال المسحوبة من الأسواق تكون بسبب فشل الصيغة.
- III. شروط الإنتاج: الهواء، تصميم البناء والآلات والمعدات، إجراءات التصنيع، العمال.
- IV. طريقة تحضير المستحضرات الصيدلانية كالتحريك مثلاً.
- V. شروط الحفظ والتخزين: درجة الحرارة، الرطوبة،....
- VI. الاستخدام الخاطئ من قبل المريض: ترك العبوة مفتوحة أو فتح أو إغلاق العبوة بشكل كبير ، استخدام الدواء بعد الفترة المخصصة لاستهلاكه (المضادات الحيوية، الأشكال العقيمة)، التخزين في صيدلية المنزل بشروط مخالفة للمتطلبات الدستورية.

### أنواع الأذيات التي يسببها الشكل الصيدلاني الملوث جرثومياً:

#### A. الأذية المباشرة (المخاطر على صحة المريض): الأحماج التي تسببها الأدوية الملوثة

- تنقل المحاليل المطهرة للعدسات اللاصقة العينية الإصابة *Pseudomonas aeruginosa*.
- تنقل المراهم العينية نتيجة التماس مع عين المريض الكلاميديا *Chlamydia*.
- نقل فيروسات مثل الإيدز أو التهاب الكبد عند نقل عامل التخثر الثامن لمريضى الناعور أو نقل أكياس الدم.

- قد تسبب مضادات الحموضة الفموية العدوى بالجراثيم سلبية الغرام.

#### B. الأذية غير المباشرة (المخاطر على الشكل الصيدلاني): التخرب الفيزيوكيميائي للمركبات

##### الصيدلانية

- وجود الجراثيم في بيئة ملائمة للنمو يؤدي إلى نموها وإنتاجها العديد من المستقلبات التي بدورها قد:
  - تحفز عملية ما في المستحضرات الصيدلانية مثل التبلور أو انفصال المستحلب أو تغيير درجة الحموضة.

- تؤثر على ثباتية المادة الفعالة.
- تؤدي إلى تغيرات فيزيائية وكيميائية تحول الدواء إلى مادة ذات تأثير غير مرغوب أو سعي.

□ تتعلق سرعة التغيرات الحاصلة بعدة عوامل:

- البنية الكيميائية لمكونات الشكل الصيدلاني.
- نوع وكمية العضويات الدقيقة الموجودة في الشكل الصيدلاني.
- الخواص الفيزيائية والكيميائية لمكونات الشكل الصيدلاني والبيئة المحيطة.
- نوع المواد الناتجة عن التفاعلات الكيميائية الحاصلة بفعل وجود الـ M.O.s.

### C. مخاطر التلوث على الشركة المنتجة (الخطر على الشركة الدوائية):

الشركة الدوائية التي يتخرب أحد منتجاتها بالمتعضيات الدقيقة قد تتعرض لسحب بعض طبخاتها الدوائية من السوق وبالتالي تتعرض سمعتها إلى الإساءة مما يؤدي إلى فقدان ثقة المستهلك الدواء (مريض، طبيب، صيدلي) بهذه المستحضرات.

#### ظواهر الغزو الجرثومي للمنتج الصيدلاني:

- الطعم والروائح الكريهة (رائحة السمك في حالة الأمينات، طعم مر أو طعم التراب....).
- تغير اللون نتيجة اصطناع بعض الجراثيم الملوثة للأصبغة أو تغيير درجة حموضة الوسط.
- انطلاق الغاز في الأشكال الصيدلانية اللزجة
- تغير في قوام المستحضر مثل بعض المواد المعلقة مثل صمغ الكثيراء والصمغ العربي وكربوكسي ميثيل السلولوز تعاني من تخرب تماثرها، وبالتالي تفقد قوامها اللزج ويترسب المعلق ويشكل cake ولا تتوزع عند الرج وهذا دليل تخرب المعلق.

المكونات الصيدلانية الحساسة للتخرب الميكروبي:

**I. العوامل العلاجية (المادة الفعالة) Active Ingredients:**

- يمكن لمجموعة متنوعة من المتعضيات الدقيقة أن تستقلب تشكيلة واسعة من العقاقير والمواد الدوائية مما يؤدي إلى فقدان المادة الفعالة لفعاليتها واستخدام المواد الناتجة عن الاستقلاب كغذاء لنمو المتعضيات الدقيقة.
- استقلاب الأتروبين في القطورات العينية عبر تلوثها ببعض الفطريات.
- استقلاب الستيروئيدات في الكريمات والأقراص من قبل الفطريات.
- الحلمة الميكروبية للأسبرين في المعلقات من قبل البكتيريا المنتجة لأنزيم الأستراز.
- تعطيل الكلورامفينيكول في الأدوية الفموية من قبل المتعضيات المنتجة لأنزيم المفكك للأستيل الموجود في الكلورامفينيكول.

**II. العوامل الحافظة للرطوبة (المواد المرطبة) Humectant:**

- كالغليسيرول والسوربيتول التي تضاف للصبغة الصيدلانية للتقليل من فقدان الماء، وتستقلب بفعل الجراثيم التي تستخدمها كمصدر للكربون ما لم تكن بتركيز عالية.

**III. العوامل الفعالة على السطح Surfactant-active agents:**

A. متشردة:

- الألكيلات وأسترات السلفات، هذه المركبات تتخرب بالأنزيمات الجرثومية بعمليات أكسدة أولية للزمرة الميتيلية الطرفية متبوعة بعملية أكسدة ثانوية متتالية للسلاسل الألكيلية وانشطار للحلقات العطرية، كما أن وجود سلاسل متفرعة يؤدي لعمليات أكسدة إضافية.
- مشتقات الأمونيوم الرباعية التي تستعمل كمواد مطهرة وحافظة في الصيدلة مثل البنزألكونيوم كلورايد الذي تنمو عليه الزوائف الزنجارية مما يقلل فعاليتها الحافظة.

B. غير متشردة:

تحلل الدسم إلى أحماض دسمة في أسترات السكروز وأسترات السوربيتان الذي يؤدي إلى إنتاج العديد من الجزيئات الصغيرة يمكن للأحياء الدقيقة استعمالها.

ألكيل بولي أوكسي إيتلين والتي تستقلب بسهولة بواسطة مجموعة من الكائنات الحية الدقيقة.

C. متذبذبة:

مثل الفوسفاتيدات والبيتائين التي تتخرب بفعل الجراثيم.

IV. المتماثرات العضوية **organic polymers**

تستعمل البوليميرات كمواد مالئة أو حاملة أو رافعة للقوام أو رابطة...

يوجد هناك أنزيمات خاصة تخربها مثل الأميلاز (يخرب النشاء)، البكتيناز (البكتين)، البروتياز (البروتين)، الديكستراناز (الديكستران).

الأغار (عديد سكاريد معقد) متماثرات خاملة يستعمل كمادة حاملة للمواد المغذية للجراثيم وليس مغذي ويستخدم كوسط للمستنبتات الميكروبيولوجية.

كل البوليميرات الطبيعية قابلة للتخرب بالجراثيم أما الصناعية (النايلون والبوليستر) فهي مقاومة بشكل كامل للتخرب الجرثومي وهذا ما يؤدي للتلوث البيئي نتيجة تراكم هذه المواد في الطبيعة وعدم تخربها.

V. **الدسم والزيوت Fats and oils:**

المواد الدسمة والزيوت بشكل عام يمكن أن تحمل بذيرات وجراثيم ولكنها غير ملائمة للنمو الجرثومي إذا كانت صافية نقية، فيما تكون عرضة للتخرب الجرثومي عندما تتوزع في الأطوار المائية للمستحلبات من نمط (ز/م) حيث تحدث أكسدة جرثومية بسبب زيادة الأوكسجين في الزيوت، وكلما كانت قرينة الهيدروكسيل أعلى أدى ذلك إلى زيادة القدرة على امتصاص الماء وبالتالي تصبح هدف للنمو الجرثومي.

VI. **عوامل التحلية، المنكهات والملونات Flavouring – Sweeting and Coloring:**

□ غالباً ما تكون من مصدر طبيعي وبالتالي قد تكون ملوثة جرثومياً وعرضة للتخرب بفعل الجراثيم الموجودة فيها.

□ تعد السكاكر والعوامل المحلية الأخرى ركيزة جيدة طبيعية لنمو الجراثيم ولكن استخدامها بتركيز عالية وبنسبة منخفضة يقلل من تخريبها بالعضويات الدقيقة.

□ العديد من الملونات مثل الطرطرين والأمانت (ذات منشأ نباتي) بالإضافة إلى المنكهات مثل عطر النعناع تكون عرضة للتلوث بأنواع الزوائف.

#### .VII المواد الحافظة والمطهرات Preservative and Disinfectants:

□ يتخرب العديد من المواد المطهرة والحافظة بفعل الجراثيم سلبية الغرام وخاصة عند استعمالها بتركيز منخفض لما للمواد الحافظة تأثير قاتل للخلايا الحية. فمثلاً تقوم بعض أنواع الزوائف بتخريب 4 – هيدروكسي بنزوات الأستر المادة الحافظة للقطورات العينية مؤدية إلى التهاب العين.

#### العوامل المؤثرة في تخرب المركبات الصيدلانية الناجم عن التلوث الميكروبي:

+ نوع وحجم الزرعة البدئية الملوثة.

+ التركيب الكيميائي للشكل الصيدلاني.

+ النشاط المائي.

+ درجة حرارة الحفظ والتخزين.

+ درجة الحموضة أو pH المنتج.

+ تصميم العبوات المعدة للتعبئة.

+ العامل الإرجاعي.

+ نوع وحجم الزرعة البدئية الملوثة Inoculums Contamination:

□ يمكن أن يحدث التلوث الجرثومي أو يزداد نتيجة أحد الأسباب التالية:

- تلوث المواد الأولية بشكل غير عادي مع الأخذ بعين الاعتبار وجود حمل بيولوجي في هذه المواد.
- خلل في عمليات التنظيف والتعقيم.
- خلل أو تغيير في إجراءات الانتاج.
- نمو الجراثيم في أنابيب التزود بالمكونات أو مناطق التغذية.
- خلل في استعمال المريض للشكل الصيدلاني.

□ يعد حجم التلوث البدئي Bio burden (كمية الجراثيم الموجودة أصلاً) مؤشر غير كافي لاحتمال إمكانية تلوث المستحضر، ولكنه مؤشر ونقطة جيدة لدراسة الصيغة الصيدلانية ميكروبيولوجياً. مثال وجود تراكيز منخفضة للزوائف في شراب ذو تراكيز منخفضة من المادة الحافظة يكون أكثر عرضة للتخرب من أقراص فموية تحوي أعداد كبيرة من أبواغ الجراثيم والفطور.

□ تعتبر الفطور أكثر خطورة في تلوث الأشكال الصيدلانية من الجراثيم بسبب قدرتها على التأقلم مع سوء الظروف المطلوبة للنمو من الجراثيم.

✚ التركيب الكيميائي للشكل الصيدلاني:

- الشكل الحاوي على سكر ورتوية يتخرب بشكل أكبر من الأشكال غير الحاوية على هذه العوامل.
- غياب المواد الحافظة يزيد احتمال التخرب، لذا تضاف المواد الحافظة للأشكال الصيدلانية الحاوية على مواد مغذية مناسبة لنمو الجراثيم لمنع تخرب الشكل الصيدلاني.
- أهم الأشكال الصيدلانية الحاوية على مواد مغذية هي الشرابات والأشكال التي تضاف لها المنكهات والمحليات.
- الأشكال العقيمة لا تحوي مواد مغذية ولكن تضاف لها المواد الحافظة للحفاظ على عقامتها بعد الفتح لأول مرة.
- السيروم السكري لا يحوي مادة حافظة لأنه شكل عقيم وحيد الجرعة.



- نوع المواد الناتجة عن التفاعلات الكيميائية المحدثة بفعل وجود المتعضيات الدقيقة كخمير السكر في الشكل الصيدلاني ينجم عنه كحول قد يتفاعل بدوره مع أحد مكونات الشكل الصيدلاني.
- بالمجمل خطورة التلوث غير المباشر أقل من خطورة التلوث المباشر بسبب طبيعة التغيرات التي تحصل للمنتج من شكل ولون ورائحة في التلوث غير المباشر.

#### النشاط المائي (Water Activity) (A<sub>w</sub>):

- النسبة المئوية بين ضغط بخار الماء لمادة ما موجودة في حيز مغلق (الصيغة الصيدلانية) وفي درجة حرارة معينة إلى ضغط بخار الماء المقطر في نفس الشروط. يرمز له  $A_w$ .
- يساعد في التنبؤ عن إمكانية تخرب الشكل الصيدلاني وأنواع الميكروبات الملوثة.
- الشكل الصيدلاني المحفوظ بالنشاط المائي: هو الذي يحوي نشاط مائي غير صالح للنمو الميكروبي.
- نسبة الماء الحر في الشكل الصيدلاني هي التي تلعب الدور الأبرز في تلوثه الجرثومي.
- العوامل التي تؤدي إلى خفض الـ  $A_w$ :

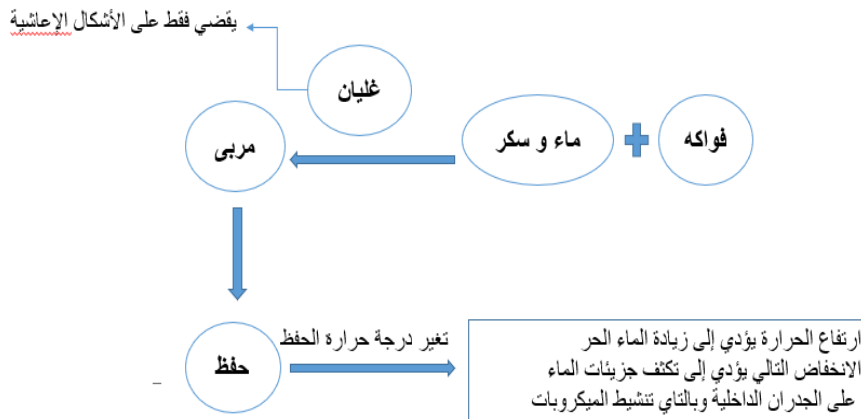
- زيادة تركيز السكريات في الشرابات.
- التجفيف (للأقراص).
- التلبس ويفضل التلبس بالفيلم.
- شروط الحفظ المناسبة.
- مواد التعبئة والتغليف.

### النشاط المائي المطلوب لبعض الأنواع الميكروبية الشائعة:

Microorganism	النشاط المائي $A_w$	المتعضية
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.97	الزائفة الزنجارية
<i>Escherichia coli</i>	0.95	الإيشيريشيا القولونية
<i>Gram-negative rods</i>	0.95	العصييات سلبية الغرام
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.90	المكورات العنقودية الذهبية
<i>Gram-positive rods</i>	0.90	العصييات إيجابية الغرام
<i>Molds and yeasts</i>	0.85	العفن والخمائر
<i>Aspergillus niger</i>	0.77	الرشاشية السوداء
<i>Osmo-tolerant yeasts</i>	0.70	الخمائر المقاومة للأسموزية
<i>Aspergillus glaucus</i>	0.61	الرشاشية الزرقاء

### علاقة النشاط المائي بتغير ظروف التخزين:

#### • صناعة المربيات





جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

### درجة حرارة الحفظ أو التخزين :Storage Temperature

- يرتبط اختيار درجة حرارة التخزين بـ
  - نوع المتعضية المسؤولة عن إحداث التلوث.
  - نوع المادة أو المستحضر الخاضع للتخزين.
- ارتفاع درجة الحرارة يؤدي إلى زيادة فعالية المادة الحافظة والفعالية الحيوية للجراثيم.
- ارتفاع درجة الحرارة يكون لصالح الجراثيم التي ستستهلك جزءاً من المادة الحافظة.
- يفضل دائماً حفظ الأشكال الصيدلانية في درجات الحرارة المنخفضة.

### درجة الحموضة pH:

- pH معتدلة تسمح لنمو الفطور والجراثيم.
- pH مرتفعة أو قلوية تسمح لنمو الجراثيم وتقتل الفطور.
- pH منخفضة أو حمضية تسمح لنمو الفطور وتقتل الجراثيم.

### تصميم العبوات المعدة للتعبئة:

- تلعب مواد التعبئة والتغليف دوراً كبيراً في حفظ المواد والمستحضرات الصيدلانية من التلوثات الجرثومية ومنع دخول الملوثات أثناء الاستخدام.
- يتوقف اختيار عبوات التعبئة على عدة عوامل:
  - الشكل الصيدلاني المعد للتعبئة.
  - مواصفات مكونات الصيغة الصيدلانية.
  - فترة التخزين المتوقعة أو مدة الصلاحية للشكل الصيدلاني.
  - شروط الحفظ والتخزين المتوفرة.

□ المستحضرات المعدة للحقن تزود بمنطقة إغلاق مطاطية وخاصة إذا كانت معدة للاستخدام المتعدد

لمنع التلوث، كما استبدلت عبوات الكريعات ذات الفوهة الكبيرة التي تستوجب لمس سطح

المستحضر بالإصبع عند الاستعمال بالعبوات أنبوبية الشكل وذات فوهة ضيقة.

✚ تصميم العبوات المعدة للتعبئة:

□ إن قدرة الجراثيم على النمو في الوسط تتأثر بتفاعلات الأكسدة والإرجاع الحاصلة أو الحاجة إلى

مستقبل إلكتروني لإتمام الوظيفة التنفسية للجراثيم.

المعايير الدستورية المقبولة بالنسبة للمواد الأولية

□ يتم قبول أي مادة أولية تدخل في شكل صيدلاني غير عقيم في حال توافر فيها شرطان:

A. ألا يتجاوز الحمل الحيوي لها الحد الميكروبي

- اختبار الحمل الحيوي يتم على الأدوات والمواد الأولية ويساعد في اختيار عملية التعقيم.
- اختبار الحد الميكروبي يكون بتحديد TAMC ، TYMC.

B. عدم وجود أي نوع من الجراثيم المرفوضة ضمن هذا الحمل.

❖ الحمل الحيوي: هو عدد الميكروبات الحية في الشكل الصيدلاني.

❖ الحد الميكروبي: هو الحد الأعظمي من الميكروبات المسموح فيه ضمن الأشكال الصيدلانية غير العقيمة

أو المواد الأولية غير العقيمة.



جَامِعَة  
الْمَنَارَة  
MANARA UNIVERSITY

المعايير الميكروبية المقبولة بالنسبة للمواد الأولية

الجراثيم المرفوضة	TYMC	TAMC	المادة الأولية
<i>Salmonella.E. coli</i>	$10^2$	$10^4$	الصمغ العربي Acacia
<i>Salmonella.E. coli</i>	$10^2$	$10^3$	الأغار Agar
<i>Salmonella.E. coli</i>	-	$10^2$	حمض الألجينيك Alginic acid
<i>Bile tolerant G- bacteria.E. coli</i>	$10^2$	$10^3$	هيدروكسيد الألمنيوم
		$10^3$	البتونايت Bentonite
<i>Salmonella.E. coli</i>	$10^2$	$10^3$	الجيلاتين Gelatin
<i>Bile , S. areus, Salmonella.E. coli</i> <i>tolerant Gram-negative bacteria</i>	$10^2$	$10^3$	المواد الأولية الطبيعية الفموية

جَامِعَة  
الْمَنَارَة  
MANARA UNIVERSITY



جامعة  
المنارة  
MANARA UNIVERSITY

المعايير الميكروبية المقبولة بالنسبة للأشكال الصيدلانية

الشكل الصيدلاني	TAMC	TYMC	الجراثيم المرفوضة
الأشكال الفموية غير المائية (المضغوطات والكبسولات)	$10^3$	$10^2$	<i>E. coli</i>
الأشكال الفموية المائية (الشرابات)	$10^2$	$10^1$	<i>E. coli</i>
القطرات الأذنية والأنفية	$10^2$	$10^1$	<i>P. aeruginosa, S. aureus</i>
الأشكال المهبلية	$10^2$	$10^1$	<i>Candida, P. aeruginosa, S. aureus albicans</i>
الأشكال الجلدية	$10^2$	$10^1$	<i>P. aeruginosa, S. aureus</i>
الأشكال الاستنشاقية	$10^2$	$10^1$	<i>S. aureus, P. aeruginosa, Bile tolerant G- bacteria</i>
التحاميل	$10^3$	$10^2$	
النباتات الطبية التي يضاف لها الماء المغلي	$10^7$	$10^5$	$\leq 10^2$ CFU of <i>E. coli</i>
النباتات الطبية بدون ماء يغلي	$10^5$	$10^4$	$\leq 10^2$ CFU of <i>Bile, Salmonella, E. coli tolerant G- bacteria</i>

□ أهم الأحياء الدقيقة المسببة لتلوث الأشكال الصيدلانية غير العقيمة:

، *Clostridium*، *Enterobacter*، *Pseudomonas aeruginosa*، *Bacillus cereus*، *Burkholderia cepacia*

Bile-tolerant Gram-negative bacteria، *Candida albicans* and *Salmonella*

- *Burkholderia cepacia* جراثيم سلبية الغرام إيجابية الأوكسيداز، يحصل التلوث بها نتيجة وجودها في الماء ومقاومتها للكثير من المطهرات والمواد الحافظة. تعتبر من الجراثيم الانتهازية وتسبب انتانات عند مرضى التليف الكيسي.

#### الأحياء الدقيقة المرفوضة:

- *E. coli*: تكون ممرضة في المجاري البولية والجروح وبعض أنماطها المصلية تعتبر ممرضة للأمعاء.
- السالمونيلا: يعد وجودها دليل مسبباً للأمراض المعوية.
- المكورات العنقودية الذهبية: هي غير ممرضة عن طريق الفم إذ لا يمكنها النجاة من الحاجز الحمضي للمعدة وتموت في درجة الحموضة المنخفضة للمعدة. ولكن هذه الجراثيم تعتبر بذيافها المعوي الذي تفرزه enterotoxin مسؤولة عن حدوث تسمم غذائي، وهذا له علاقة بالحمل العالي من هذه الجرثومة وبالتالي تحرر كمية كبيرة من الذايفان المعوي.

#### أمثلة على الجراثيم المرفوضة في الأشكال الصيدلانية

- المنتجات الفموية:
  - يمنع وجود أي عامل ممرض من أنواع السالمونيلا والإيشيريشيا القولونية بالإضافة إلى السيتروباكتر والزوائف والمطثيات والمكورات العنقودية الذهبية والمبيضات البيض والفطور المنتجة للذايفانات.
- المنتجات العينية:
  - يمنع وجود الزوائف الزنجارية والمكورات العنقودية الذهبية وأنواع السيراتيا.
- المنتجات الموضعية:
  - يمنع وجود الزائفة الزنجارية والكلبيسيلا والمكورات العنقودية الذهبية والمطثيات.