غوالي بشاوات، ح نكمل معكن بالمحاضرة التانية من أمتع مادة ومع سيادة الدكتور مصطفى العموري 😎

وح نحكي فيها تتمة مصادر التلوث الميكروبي 😊

فهرس المحاضرة :

6	• الطرق الكمية	21	• توزيع وحفظ الماء
9	• الطرق الكيفية	27	• العامل
11	• تنقية الهواء	30	• المواد الأولية
14	• الماء	31	• تنظيف الآلات

حبايبنا منعمل مراجعة بسيطة لأهم أفكار المحاضرة الأولى ☺:

✌ الهواء لا يحوي رطوبة كافية وتغذية فالأشكال الجرثومية المفروض أن تتواجد فيه هي الأشكال المقاومة: الأبواغ الفطرية الأكثر انتشاراً، والبذيرات الجرثومية الأكثر مقاومة، وبعض الأشكال الإعاشية.

✌ الشكل الخيطي ينتش بعد 7 أيام (خبزات الفرن إذا ما حطيناهن بالبراد بعد 7 أيام بيتعفنوا)، بينما يتشكل الفطر بشكله الخمائري بعد 24-48 ساعة.

✌الأبواغ الفطرية تقاوم الظروف الفيزيائية السيئة لكن لا تتشكل بسببها (كالجراثيم)، حيث الأبواغ الفطرية هي شكل تكاثري.حيث تقوم الجراثيم بتشكيل البذيرات لمقاومة الظروف السيئة.

تصنيف مصادر التلوث الجرثومي[1]

المباشرة:	غير المباشرة:
كل ما يدخل بتركيب الشكل الصيدلاني (مواد فعّالة API، سواغات، ماء...)، والتي سيؤدي تلوثها إلى تلوث الشكل الصيدلاني حُكماً.	وهي المتعلقة بعملية التصنيع ككل (هواء، عامل، سطوح محيطة، آلات...)، والتي قد تؤدي إلى تلوث الشكل الصيدلاني.

[1] (من الأرشيف)

غوالي بدأنا بالمحاضرة الماضية بأول وأهم مصدر من مصادر التلوث الجرثومي ألا وهو الهواء ورح نكمل فيه، وقلنا أن الهواء يحوي microorganisms، فكيف سيادتك بدك تتأكد أن الهواء فيه أشكال جرثومية؟؟

☜لذلك نقوم بـ Microbial Check للهواء بطرق كميّة / طرق كيفية.

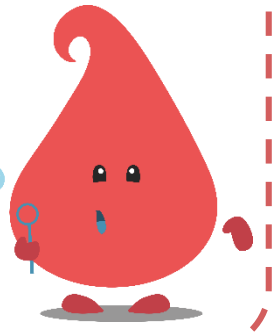
الطرق الكمية

ويتم ذلك بأخذ عينة من الهواء:

- **حجمها لا يقل عن** $1\ m^3$.
- **يتم أخذ العينة من الأماكن الأكثر احتمالاً للتلوث الجرثومي، وهي:**
  - **الباب (مكان دخول العمال).**
  - **الفتحات التي تدخل منها المواد الأولية.**
  - **المنطقة المحيطة بالعامل (العامل كتلة متنقلة تحمل جراثيم 😒).**
  - **المنطقة المحيطة بآلة التصنيع والتعبئة.**
- **وتوجد أجهزة مخصصة لأخذ عينات الهواء .**

مبدأ أخذ العينات:

- المبدأ هو مُخليّة تقوم بشفط الهواء، ومن خلال التحكم بسرعة الشفط والتحكم بفوهة دخول الهواء مع الزمن ⇦نستطيع حساب حجم الهواء.



حبايبنا منجي هلأ للسؤال الأهم والأجمل 😍 كيف سنخلص عينة الهواء من الجراثيم الموجودة بداخلها؟؟!
يعني أخذنا $1\ m^3$ من الهواء الحاوي على جراثيم كيف سنخرج الجراثيم منه؟

1. الطريقة الأولى:

- أبسط الطرق، حيث يتم اعتراض تيار الهواء الذي يتم شفطه بوسط (مثلاً علبة بتري Petri dish)، وبالتالي الجراثيم[2] الموجودة في الهواء ستلتصق على الوسط.

- عيوبها:

1. الهواء يؤدي إلى جفاف الوسط، وبالتالي إما أن تخف قدرته على لصق (تثبيت) العينة بعد فترة، حيث في البداية يكون رطب فتلتصق عليه الجراثيم ثم يصبح لدن وجاف (الاصطدام يصبح مرن فترتد الجراثيم).
2. لا يبقى في الوسط رطوبة كافية تسمح للجراثيم الملتصقة بالنمو (جفاف الوسط).

☜ فيظهر أن عينة الهواء جيدة والهواء غير ملوّث، وهنا يكون الخطأ من الشروط.

2. الطريقة الثانية:

- طُوّرت لحل مشاكل الطريقة السابقة.
- حيث يتم توزيع عدة أوساط على جوانب حجرة الشفط، التي يجب أن تكون بشكل مغزلي وتحوي مروحة تقوم بإكراه محتويات الهواء تحت تأثير القوة النابذة أن تلتصق (تنثر محتويات الهواء بالقوة النابذة على طرفي الحجرة).
- بعدها نأخذ الأوساط ونزرعها.

[2] فالجرثوم عالقة موجودة في الهواء.

لكن هنا ما زالت مشكلة الجفاف قائمة (تقل الرطوبة).

3. الطريقة الثالثة:

- **غسل عينة الهواء، وهي الأفضل.**
- **نمرر الهواء الذي يتم شفطه عبر محلول** solution **(سائل ملحي، مصل فيزيولوجي، ماء عقيم[3]) بغض النظر عن الحجم، وعند دخول الهواء سيتشكل فقاعات وستنتقل الجراثيم الموجودة عند سطح التماس بين فقاعة الهواء والسائل إلى السائل، في حين أن الجراثيم الموجودة داخل الفقاعة لن تنتقل، وكلما كانت الفقاعة كبيرة كان امتزاج مكوناتها بالسائل أقل.**
- **وكما تعلمنا في الفيزيائية أن سطح التماس بين الغاز (الهواء) والسائل (المحلول العقيم) يزداد كلما صَغُر حجم الفقاعة.**
- **لذلك لزيادة سطح التماس نضيف مازج** mixer **(محرّك** stirrer**) ضمن السائل ليكسر الفقاعات الكبيرة إلى فقاعات صغيرة، وبالتالي الهواء سيتخلص من كامل محتوياته من الجراثيم في السائل.**

منشان هيك يلي بدو يزيد قدرة أركيلتو على التنقية بيضفلها قطعتين ليمون لتكسر الفقاعات، وبالتالي يزداد الانحلال لغازات CO_2 والنيكوتين بالماء.

- **الآن الجراثيم أصبحت موجودة في السائل لذلك نقوم بعملية** filtration **للسائل (لهيك ما بيهمنا حجم السائل لأن رح نكبو)، ونزرع هنا المرشحة يا أمير وليس الرشاحة** filtrate **التي تم التخلص منها (فكرة هامة للعملي).**

[3] لا نقول ماء معقم.

4. الطريقة الرابعة:

حبايبنا هون نضع المرشحة في المُخليّة مباشرةً في طريق دخول الهواء (يعني أول ما بيدخل) ثم نزرع المرشحة يا حلو ☺.

سيادتكن بتتذكروا من مقرر الجراثيم أن الجرثوم كائن حي مثل البشر..

ومن مشاكل الجراثيم:

- ابني لا يوجد وسط عام يُنمّي كل الجراثيم الموجودة في الطبيعة.
- لا يوجد شروط نمو ملائمة لكل الجراثيم (فعلاقتها مع الأوكسجين[4] ومع الحرارة مختلفة فما بالكن لسا بوجود الفطور 😂).

- فالفطور تنمو بالدرجة 18-25 °C.
- الجراثيم الرُميّة 30 °C (في درجة حرارة الغرفة).
- الجراثيم الممرضة 37 °C.

في الـ Medical microbiology كنا نزرع ونحضن الجراثيم بدرجة 37° لمدة 24 ساعة، أما في الشكل الخمائري للفطر نحضن لمدة 24-48 ساعة، وفي الشكل الخيطي (العفونات mold) نحضن لـ 7 أيام، وبالتالي اختلفت الشروط، وهنا لا نعلم ما هو الـ microorganism الموجود في الهواء (بذيرات، أبواغ، جراثيم هوائية...)، لذلك نزرع على ثلاثة أوساط أساسية: (هام للعملي)

[4] هوائية أو لاهوائية.

- وسط لنمو الجراثيم الهوائية: غالباً Tryptic Soy.
- وسط لنمو الجراثيم اللاهوائية: Thioglycolate.
- وسط لنمو الفطور: Sabouraud Dextrose Agar [5].

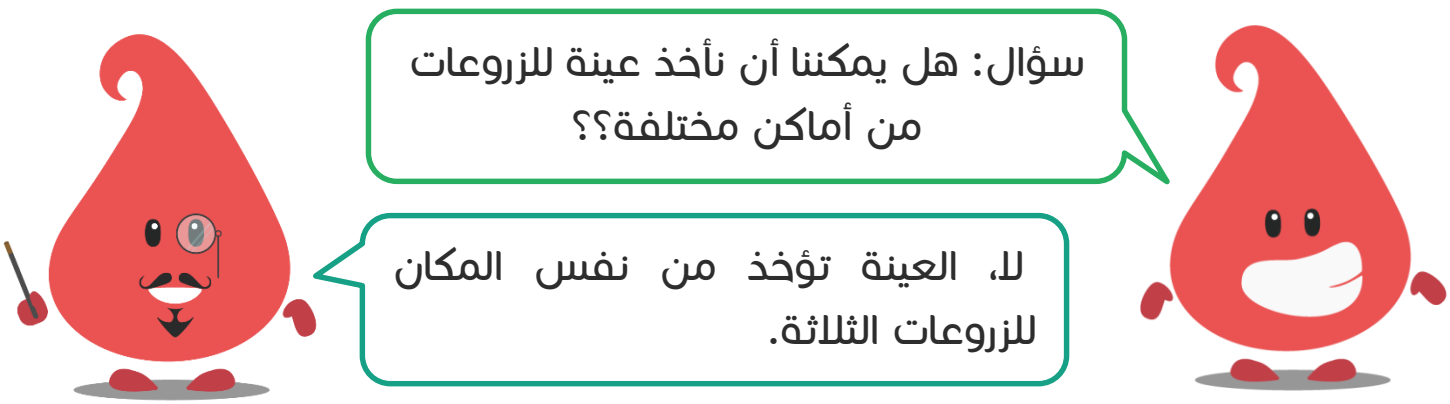
ونأخذ بعين الاعتبار أن تُحضن بالشروط الملائمة ولمدة كافية.

يتم حضن الفطور بالدرجة 18°، والجراثيم الهوائية بالدرجة 37° لمدة 24 ساعة ثم باقي الأسبوع (تقريباً 3- 4 أيام) بالدرجة 30°.

في الجراثيم اللاهوائية أهم شي يكون الوسط بعيد عن الأوكسجين تماماً.

تذكرة:

الجرثوم يحتاج دوماً لمستقبل للإلكترونات في الوسط، في حال الجراثيم الهوائية المستقبل هو الأوكسجين، بينما الجراثيم اللاهوائية المستقبل هو Thioglycolate.



[5] تُقرأ سابورو.

ملاحظات سريعة:
★ في حال كنا نعترض تيار الهواء بوسط[6] نضع 3 أوساط (الطريقة الأولى).
★ في حال كنا نوزع الوسط على الحواف (حواف الحجرة) يتم إعادة العمل 3 مرات (الطريقة الثانية).
★ في حال كنا نغسل العينة (عينة الهواء) نعيد العمل 3 مرات (الطريقة الثالثة).
★ في حال الفلترة المباشرة لتيار الهواء نعيد العمل أيضاً 3 مرات (الطريقة الرابعة).

كل هذه الطرق السابقة تعتمد على الزرع، والزرع بحاجة إلى وقت حتى تظهر نتائجه، وهذه هي المشكلة الأهم أنه لا يوجد معيار سريع للحكم على النمو الجرثومي، أو ما هو المشعر indicator الذي يدلنا على أن عدد الجراثيم في الهواء وصل للحد الغير محتمل ☹.

العوامل المؤثرة على المحتوى الميكروبي للهواء: (أرشيف)

هناك العديد من العوامل التي تؤثر على المحتوى الميكروبي كالزمان والمكان والبيئة، فمثلا:

- ☺ في فصل الشتاء يكون المحتوى الميكروبي أقل منه في الصيف لتساقط الأمطار التي تغسل الجو، بينما في الصيف تزداد تيارات الهواء المُحمّلة بالغبار مما يؤدي ازدياد المحتوى الميكروبي بسبب التصاق الميكروبات على أجزاء الغبار.
- ☺ في الصباح الباكر يكون المحتوى الميكروبي أقل من فترة الظهيرة لتشكُّل قطرات الندى التي تقلل أيضاً من الميكروبات العالقة في الجو.
- ☺ عند البحر يكون المحتوى الميكروبي أكبر بسبب ازدياد الرطوبة، بينما في الصحراء أقل بسبب الجفاف.
- ☺ مثلاً في الصباح في قاعة الجامعة عندما تكون فارغة يكون المحتوى الميكروبي أقل، لكن عندما ندخل إليها يزداد المحتوى الميكروبي.

[6] حيث حجم الهواء يكون $1\ m^3$ لكل وسط.

كما قلنا لا يوجد indicator سريع سواء مع الأشخاص VIP، أو في الصناعة الصيدلانية يمكننا من كشف الجرثوم.

لكن نتحايل على ذلك بطرق من الاختبارات الكيفية 😎.

الطرق الكيفية

تعطي مؤشر على تبدُّل المحتوى الجرثومي لكن لا تقيسه بدقة.

ولدينا طريقتين بطيئة (أطباق الترقيد)، وسريعة.

1. الطريقة البطيئة (أطباق الترقيد):

- هي الأكثر شيوعاً واستخداماً (خاصةً في بلادنا).
- نضع الوسط في علبة ونفتحها ثم نعرضها للجو، بعد ذلك تحضن بالشروط الملائمة لمدة كافية (غالباً 7 أيام).

شروطها:

1. مدة التعرض للهواء لا تقل عن 3- 4 ساعات (أحياناً 7- 8 ساعات بشرط ألا يجف الوسط).
2. تجنب التيارات الهوائية.

كما نعلم مكونات الهواء ترقد وتترسب على السطوح ببطء وخاصةً في الأماكن الهادئة البعيدة عن التيارات الهوائية فيحدث تجمّع للعوالق، أما عند وجود تيار هوائي سيقل المحتوى الجرثومي (لا يحدث ترسيب وإنما سيتحمل الهواء بالجراثيم).

3. الابتعاد عن مكان جهاز Laminar air flow (LAF) المسؤول عن تنقية الهواء (مبدؤه مثل مبدأ المكيف).

قراءة النتائج:

ستقوم بقراءة نتيجة اليوم[7] وتقارنها بنتيجة البارحة، فلنفترض كانت نتيجة البارحة: وجود 10 مستعمرات بعلبة البتري، واليوم: وجدنا 30 مستعمرة ← هذا indication **على زيادة المحتوى الجرثومي (أو تبدله) ← فستخبر المشرف** supervisor **على خط الإنتاج بتبدل المحتوى الجرثومي، وأن الشروط غير ملائمة.**

2. أما الطريقة الأسرع فتتم كما يلي:

1) **نأخذ المرشحة بعد تمرير العينة على المرشحة والتصاق الجراثيم بها.**
2) **نقوم بتبليلها من الخلف بكمية من ماء عقيم بحيث تصبح رطبة.**
3) **نقوم بكشط العوالق التي تثبتت على سطح المرشحة.**
4) **يتم فرد الكشاطة على سطح محدد (2 cm^2 أو 1 cm^2) من صفيحة زجاجية ونتركها لتجف وتثبت.**
5) **نقوم بإجراء** sample stain **(ممكن** gram stain**) ثم نفحصها تحت المجهر.**

يتم تكرار هذه العملية لعدة أيام مع الانتباه أن يقوم بها نفس الشخص (مو يوم زياد ويوم أحمد ☺) وبنفس الخطوات تماماً، وذلك لتقليل الـ Error قدر الإمكان.

قراءة النتائج:

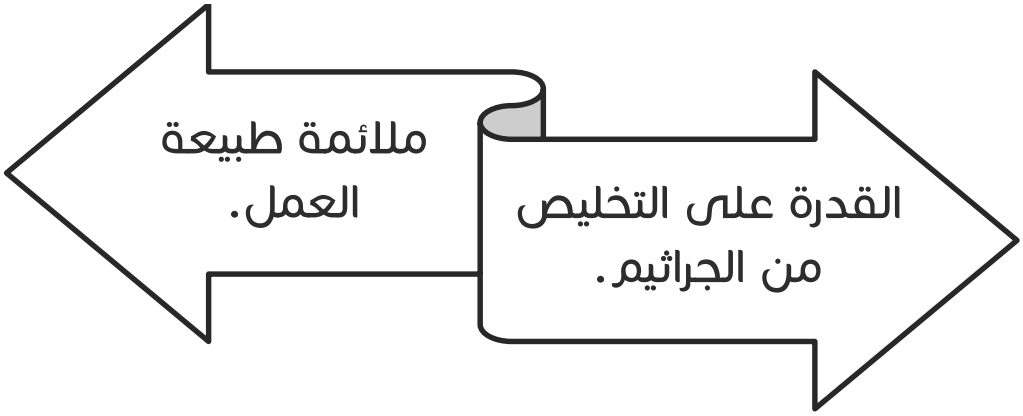
مثلاً إذا كانت العادة أن يجد جرثومة واحدة بعد عدة ساحات، واليوم وجد 4 جراثيم في الساحة الأولى، فنجد أن المحتوى الجرثومي تبدل وتخبر المشرف على الإنتاج بتبدّل المحتوى الجرثومي.

[7] وهي للعينة التي أُخذت منذ أسبوع.

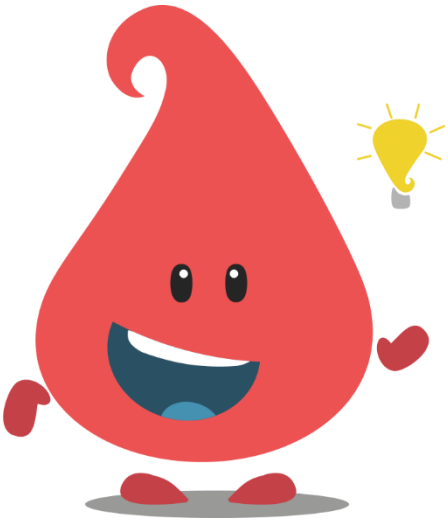
من ميزات هذه الطريقة أنها أسرع طريقة تتحرى عن تبدل المحتوى الميكروبي، فهي تحتاج إلى حوالي نصف ساعة إلى ساعة دون اللجوء إلى الزرع، لكن من عيوبها أنها قادرة على كشف الأشكال الإعاشية فقط أما البذيرات لا تتلون 😕.

طرق تخليص عينة الهواء من المحتوى الميكروبي microorganisms[8] أو ما يعرف بتنقية الهواء

يوجد طرق عديدة ومتنوعة، لكن الذي يجعل الطريقة أفضل:



مثلاً:



سيادتك بدك تستخدم رذاذ أو بخار لمادة مضادة للجراثيم كالفورم ألدهيد، من الناحية الجرثومية ممتازة وطريقة فعّالة، لكن إمكانية العمل بجو يحوي بخار الفورم ألدهيد غير ممكن 😷.

أو استخدام الـ UV لتنقية الهواء أيضاً ممتازة، لكن لا يمكن العمل بوجود لمبات UV لأنها مسرطنة للجلد.

أي يوجد وسائل لكن ليست جميعها ملائمة.

[8] سواء فطور أو جراثيم

1. الطريقة الأولى: طريقة المواد الكيميائية:

- يتم غسل الهواء عن طريق تمريره على محلول مادة معقمة قبل دخوله لغرفة العمل، ويتم مزجه مع المحلول حتى تنتقل جميع العوالق الموجودة فيه لمحلول المادة المعقمة.
- هنا لا يوجد خطر على العامل البشري.
- لكن الخطر على الشكل الصيدلاني، حيث يوجد الكثير من الأشكال الصيدلانية الماصة جداً للرطوبة hygroscopic، فعندما سيدخل الهواء إلى الغرفة سيكون رطباً وحاوياً على بقايا من المادة المعقمة تمتصها المادة الدوائية، وبالتالي قد تتداخل وتتنافر وتؤدي إلى عدم ثباتية الشكل الصيدلاني.

2. الطريقة الثانية: طريقة الترشيح:

- وهي الأفضل والأمثل، لأنها تسمح باستمرارية العمل بجو عقيم (مثل المكيف فالهواء البارد يطرد الهواء الساخن، هنا يطرد الجهاز الهواء ذو المحتوى الأعلى من الجراثيم) أي أن العمال يعملون والإنتاج يسير وفي ذات الوقت نظام التنقية يعمل.
- الجهاز المستخدم هو: Laminar air flow (LAF) جهاز تدفق الهواء الصفائحي (سيادتكن شو بتفهمو من هالاسم ما بعرف خلينا عَ LAF 😂)
- الذي يحوي أنماط مختلفة من المراشح وهي:

مرشحة للأجسام الضخمة:	كأوراق الأشجار والعوالق الكبيرة، حيث عند دخول الهواء تُجرى عليه عملية Pre-filtration لتخليص العينة من العوالق وذلك بتمريرها على نسيج من الصوف الصخري أو الزجاجي.
مرشحة كهربائية:	تُمرَر عينة الهواء السابقة على مجال كهربائي يقوم بشحن العوالق القابلة للشحن بشحنة سالبة أو موجبة.

مُرسّبات كهربائية:	تتألف من قطب موجب وآخر سالب، تعلق بها الأجزاء المشحونة، ويتم فيها التخلص من العوالق ذات الشحنة (تنجذب للقطب المخالف).
HEPA filter: High Efficiency Particulate Air filter	هي الجزء الفعّال وهي عبارة عن مرشحة عميقة وسميكة تتوضع فيها الألياف فوق بعضها، قطر مسامها 0.224، تُخلِّص الهواء من العوالق التي أبعادها أكثر من 0.34. ويتم إكراه الهواء بالضغط على المرور بهذه المرشحة. الهواء الناتج عن هذه العملية يقوم بطرد أو كنس الهواء الغير عقيم.

- يسمى الهواء الناتج عن عملية الفلترة السابقة بـ Class 100 حسب الدستور الأمريكي وClass A حسب الدستور الأوروبي، وأما حسب هيئة المواصفات والمقاييس الدولية فيسمى ISO 5.

ويعرّف Class 100 للنقاوة Purity أن:
القدم المكعب الواحد يجب ألا يحتوي أكثر من 100 عالقة و لا تتجاوز أبعادها 0.5 ميكرون (يجب تحقق الشرطين معاً).

أمثلة:

- إذا أخذنا عينة هواء حجمها قدم مكعب وقمنا بعدّ العوالق الموجودة فيها، فكان العدد 105 عالقة وأبعادها 0.3 ميكرون ← نحن لسنا ضمن تصنيف Class 100.
- 50 عالقة وواحدة منها أكبر من 0.5 ميكرون ← لسنا ضمن تصنيف Class 100.

يعني حبايبنا: العدد يجب ألا يزيد عن 100 ولا يزيد الحجم عن 0.5 ميكرون.

ملاحظة:
القدم المكعب هو حجم المكعب أبعاده قدم × قدم × قدم.
1 قدم^3 = 0.0283 متر مكعب.

تعريف Class 100 للعقامة Sterility:

المتر المكعب الواحد يجب ألا يزيد محتواه عن خلية جرثومية واحدة، وحالياً يُقبل ثلاثة خلايا.

الماء

الآن نكمل معاً بثاني مصدر من مصادر التلوث للشكل الصيدلاني ألا وهو الماء (الماء حياة).

- الماء أفضل حامل (مرسال) vehicle لتوصيل المادة الدوائية إلى مكان تأثيرها في الجسم وهو الخلية (وهي وسط مائي)، الأمر الذي يجعل عملية التبادل على طرفي غشاء الخلية أسهل.
- 90٪ من الحوامل المستخدمة في الأشكال الصيدلانية أساسها الماء.
- سيادتك بعد تناول الدواء (المضغوطات) تشرب الماء (العصير قال ما كويس).

- يعتبر الماء مكون أساسي من مكونات الأشكال الصيدلانية التالية: الشرابات والسيرومات والأمبولات المائية[9]، أما الفيالات والشرابات الجافة فهي لا تحوي على الماء ولكننا نستخدم الماء لحلها.

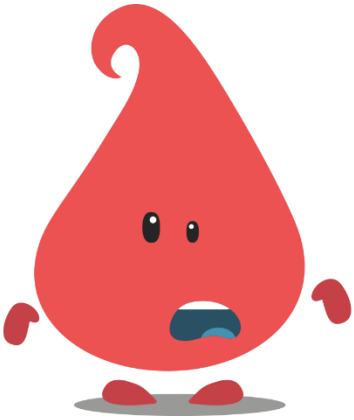
لذلك نقول أي مشكلة جرثومية في الشكل الصيدلاني سواء عقيم أو غير عقيم فتش عن الماء (يعني حيّد الماء بالأول بعدين اشتغل).

- الماء كوسط للجراثيم أفضل من الهواء بكثير، لأنه:

- يحوي رطوبة.

[9] بينما الأمبولات الزيتية تعدّ من الأشكال التي لا نستخدم الماء في تحضيرها إطلاقاً.

- لا يحوي مغذيات وسكر لكنها قادرة على العيش والتكاثر بداخله، لماذا؟



نتذكر من علم الجراثيم أن الخلايا الجرثومية تحوي مُكتنفات inclusions (مُدّخرات غذائية).

حيث إذا قمنا بوضع خلية جرثومية بماء مقطر فإنها ستتكاثر إلى خليتين ← 4 خلايا ← 8 خلايا، وذلك لوجود المكتنفات بداخلها[10].

لذلك يعتبر الماء وسط ملائم لنمو الجراثيم.

- الجراثيم الموجودة فيه: هي جراثيم إعاشية، حيث لا مبرر لرؤية الأبواغ الفطرية والبذيرات الهوائية (لكن قد نرى البذيرات اللاهوائية لأن الماء يحتوي على نسبة O_2 منحلة ضمنه فلا تنتشر)، وبالتالي معظم الجراثيم الإعاشية موجودة.

- يختلف المحتوى الجرثومي للماء باختلاف المصدر، فماء النهر أكثر تلوثاً من ماء البئر ومن ماء الصنبور، لكن أقل من مياه الصرف الصحي.

- مياه الشرب يجب أن تكون خالية من أي مصدر تلوث من مياه صرف صحي.

- يعتمد فحص تلوث الماء على عدم وجود جراثيم معوية (كلبسيلا، E. coli) لأنها indication على تلوث من صرف صحي.

مصادر الماء في المعمل الدوائي أو أنواعه:

هناك خمسة أنواع للمياه الموجودة في المعمل الدوائي، تختلف من حيث نقاوتها بحسب التقنية التي اُستحصلت منها، ويعتبر الماء الرئيسي مصدر لبقية أنواع الماء الأربعة.

[10] ملاحظة: مياه الفيجة المكلورة إذا تم تركها لأسبوعين تخرج منها رائحة كريهة بسبب تكاثر الجراثيم، لأنه بالأسبوع الأول ينتهي تأثير الكلور المثبط لنمو الجراثيم، وبالأسبوع الثاني تبدأ الجراثيم بالنمو والتكاثر ⇦ رائحة سيئة.

1. الماء الرئيسي Main Water أو الماء العسر:

- هو الماء الذي يدخل على المعمل والذي تُشتق منه جميع الأنواع الأخرى.

مصدره البئر أو النهر.

- تيار النهر أو المياه الجارية محتواه من الجراثيم كبير ومتبدل حسب طبيعة فصول السنة (سيول، مياه محملة بالأتربة، فضلات الحيوانات، مياه صرف صحي) ⇦ لذلك هو مكروه قولاً واحداً 😩.
- ماء البئر هو المصدر المرغوب للماء ويفضل البئر العميق (طبقات الأرض تلعب دور مرشحة طبيعية تعيق وصول الملوثات للماء الباطني).
- ماء البئر كيميائياً غير موافق (يحوي أملاح وخاصةً أملاح الكالسيوم التي تجعله عسر)، أما من الناحية الجرثومية محتواه قليل جداً.

استخداماته:

1) يشتق منه كل أشكال الماء المستعملة في المعمل.
2) يستخدم لري الحدائق (لا يستخدم لغسل سيارة المدير 😉).

يوجد تصنيف آخر في المعمل الدوائي حسب دستور الأدوية الأمريكي.

ملاحظة:

☜تيار المدينة غير مرغوب وخاصة المكلور، لأن الماء يحوي مواد عضوية والكلور مادة مؤكسدة شديدة الفعالية ⇦ فينتج مشتقات كلورية تصعب إزالتها بالعمليات اللاحقة التي تتم على الماء.

☜بالإضافة لتأثيره على الأجهزة المستخدمة في معالجة الماء مثل أجهزة التقطير أو التحال العكسي.

2. الماء اليسر Softened water:

ينتج عن إزالة عسرة الماء عن طريق معالجته كيميائياً وتخليصه من الشوارد وخاصةً الشوارد الكبيرة (أملاح الكالسيوم)، وذلك بإمراره على زيوليت الصوديوم Sodium Zeolite أو Lime-soda ash.

وهي تشبه الهلام وتقوم بالتقاط العوالق الكبيرة أو ترسيبها.

خواصه:

- ماء صالح للشرب (محتواه من الجراثيم يجب ألا يتجاوز 100 CFU/ml).
- محتواه من الجراثيم ليس أقل من الماء العسر، وقد يكون أكثر لأن المواد المستخدمة فيه ليس بالضرورة أن تكون خالية من الجراثيم.
- يستخدم لغسيل بعض العبوات المستخدمة في الأشكال الصيدلانية الغير عقيمة التي تحتمل كمية مقبولة من الجراثيم.
- (وحبايبنا فيكن تستخدموه لغسل سيارة المدير 😁).

طريقة أخرى لإزالة عسرة الماء لم يذكرها الدكتور: Base-exchange.

3. الماء منزوع الشوارد Deionized water

يستخدم لأغراض كيميائية، وذلك عندما تكون المادة الدوائية الشكل الفعّال منها هو الشكل الشاردي.

يُحضّر بإمرار الماء على مبادلات شوارد، وهي مواد من الراتنج أحدهما إيجابي والآخر سلبي.

الراتنج هو مادة طبيعية تحمل شحنة تُثبت الشوارد الموجودة في الماء.

هنا الماء من الناحية الجرثومية غير موافق بالعكس قد يزداد (يكون محتواه من الجراثيم قليل ويخرج بمحتوى أكبر)..

✸لأن الراتنج مادة طبيعية فأثناء عملية التمرير لعينة ماء سابقة مثلاً خلية جرثومية تتثبت على الراتنج الموجب (كما نذكر الجرثوم يحمل على سطحه شحنة سالبة)، والـ First step في الـ infection هي التثبت Adhesion، ولوجود الرطوبة تتكاثر الخلية ويتشكل لدينا بؤرة، وعند تمرير عينة ماء أخرى وتحت الضغط المرتفع قد تنفصل هذه البؤرة وتنجرف مع الماء، وبالتالي يزداد المحتوى الجرثومي.

الحل:

إضافة مواد مطهرة تدمص على سطح الراتنج أشهرها مشتقات الأمونيوم الرباعية، بحيث عند تثبت الخلية الجرثومية تقوم بقتلها أو منعها من التكاثر.

ملاحظة: عند استخدام مادة مطهرة ليس بالضرورة أن يكون الماء منزوع الشوارد الناتج عقيم.

مثال: الكلورهيكزيدين Chlorhexidine (مادة مطهرة تستخدم في حب الشباب) الشكل الفعّال منها هو الشاردة الإيجابية.

فلا نقوم بحل هذه المادة في ماء يحوي شوارد (خاصة ماء الحنفية أو المكلور)، لأن شاردة الشكل الفعّال ستتفاعل مع الشاردة الموجودة فيه (السالبة)، وبالتالي تفقد فعاليتها.

الكلورهيكزيدين الكحولي أفضل من المائي، لأن المائي يحتوي على شوارد تقلل من فعاليته.

4. الماء المقطر Distilled water

- بعملية بسيطة يتم فيها تحميل الماء طاقة تحوّله من الشكل السائل إلى الشكل الغازي (بخار)، ومن ثم تخليصه من الطاقة بتبريد البخار ليتكاثف ويتحول إلى ماء من جديد.
- الماء المقطر ماء عقيم نظرياً غير ذلك عملياً، لأنه ليس من المعقول أن تتبخر الخلية الجرثومية وتتكاثف 😊، لكن تأتي الجراثيم من المعالجة handling (الجمع) وسطوح التبريد والأدوات المستخدمة.
- عيوبه: مستهلك للطاقة.
- ميزاته: لا يترك رائحة ولا طعم في الماء، لا يساعد على التثبت والنمو الجرثومي كالراشح، لذلك هي المفضلة.

5. الماء المستحصل بالتناضح العكسي Reverse Osmosis (RO)

- تعتمد طريقة التحال العكسي على تعريض الماء لضغط يجبره على المرور عبر الغشاء نصف النفوذ باتجاه واحد، وهي عملية نز وليس ترشيح (من المحلول الأعلى تركيزاً إلى الأقل)، وبالتالي يعمل هذا الغشاء كمرشحة تمرر الماء وتعيق انتشار الجزيئات المنحلة به (سواء أكانت شوارد أو جزيئات ذات وزن جزيئي كبير) مما يؤدي إلى ترسبها قبل الغشاء، بينما نحصل على الماء العقيم بعد الغشاء والذي يكون (كما الماء المقطر) خالياً من الشوارد والبكتيريا.

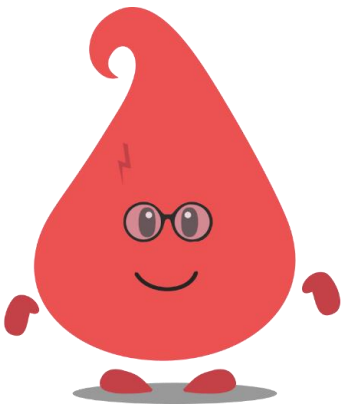
- عيب هذه الطريقة أننا نحصل في الجهة قبل الغشاء على ماء مالح يصعب التخلص منه في بلادنا[11]، ولذلك تم رفض استيراد هذه التقنية إلى معمل دياموند لأنها

[11] لا حل للتخلص من الملح المترسب إلا برميه في الأراضي المحيطة بالمعمل، الأمر الذي سيزيد ملوحة التربة ويسهم في انتشار مشكلة التصحر التي هي منتشرة أصلاً في بلادنا.

تلوث التربة (لذلك رفضت وزارة البيئة لعدم وجود مكان لتصريف هذه الخلاصة والأملاح)[12].

- لكن ممكن ترخيصها في الساحل (البحر) لوجود مجاري مياه وبحار. في أمريكا مثلاً يمكن التخلص من هذا الماء في مياه الأنهار التي تصب في البحار.
- طرح دستور الأدوية هذه الطريقة والسبب في طرحه هو سبب اقتصادي، فالتقطير كما ذكرنا مستهلك للطاقة ومكلف.
- لذلك نجد أنه في المراجع الأمريكية يكون الماء المستحصل بالتحال العكسي Reverse Osmosis أفضل من الماء المقطر بمئات المرات، أما في المراجع الأوروبية الماء المستحصل بالتحال العكسي يساوي الماء المقطر.
- يطلق على الماء المستخلص بطريقة الماء المقطر والتحال العكسي بالماء المعد للحقن Water for Injection (WFI)، وهذا مجرد "تعبير" حيث أن هذا الماء لا يحقن مباشرةً (لأننا كما ذكرنا غير عقيم).
- إذ يميز هذا المصطلح الماء المُنقى الأساسي في المعمل الدوائي الذي يدخل في تركيب الأشكال الصيدلانية بأنواعها المختلفة (شرابات، معلقات ...).
- هذا الماء الموجود بكثرة في المعمل الدوائي، وهو الذي يُحفظ بالمعمل الدوائي، والذي نتقصّاه أولاً في حال وجود تلوث بالشكل الصيدلاني، وهو الذي يتواجد في جملة توزيع الماء[13].
- إذا كان سيتم استخدام WFI (الناتج عن التحال العكسي أو التقطير) بعد 24 ساعة من الحصول عليه فلا داعي لحفظه.

أما إذا كان سيتم استخدامه لفترة أطول يجب حفظه.



[12] ملاحظة: بناء المعمل يحتاج لموافقة وزارة الصحة ووزارة البيئة ووزارة الإصلاح الزراعي ووزارة الدفاع (في حال كان قريب من منطقة عسكرية).

[13] يوجد شروط خاصة لحفظ الماء ضمن جملة توزيع الماء كما سنرى بعد قليل.

كيف يتم حفظ الماء في المعمل الدوائي (جملة توزيع وحفظ الماء)

تتألف هذه الجملة بشكل أساسي من:

1. الخزان Tank: الذي يحوي WFI وهو غير عقيم.

- **يختلف حجمه حسب قدرة المعمل على الإنتاج والاستهلاك.**
- **يجب أن يكون بشكل كبسول، خالٍ من الزوايا والنتوءات، يُفضَل أن يكون مصنوعاً من الستانلس ستيل، ويمكن صنعه من الزجاج لكن الزجاج كثير التأثر بالحرارة (يتمدد)، أو من البورسلان، البلاستيك، الإيبوكسي.**

يحوي الخزان على ثلاث فوهات:

الأولى:	لتزويده بالماء من مصدره (جهاز التقطير يعطي 7000 غالون بالساعة يتم ضخها للخزان عبر هذه الفوهة).
الثانية:	لتوزيع الماء للأقسام المختلفة (عليها مضختان) ⇦ يستدعي وجود شبكة من الأنابيب لتوزيع الماء.
الثالثة:	يعود إليها الماء الفائض بعد مروره بأجزاء المعمل.

ملاحظة: النظام المائي ضمن المعمل مغلق.

2. شبكة توزيع الماء Distribution system:

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

- **مصنوعة من الستانلس ستيل.**

- نتجنب فيها وجود الوصلات (براغي وغيرها) "التدرج بالحجم" حيث يتم تصنيعها بالسحب (أي ننتقل من قطر كبير للأنبوب إلى قطر أصغر بالسحب دون اللجوء إلى الوصلات) ليكون السطح الداخلي أملساً لا يحتوي على نتوءات.

- كما نتجنب أيضاً النقاط الميتة، وهي النقطة التي تفصل مأخذ الماء عن مجرى التيار الرئيسي والتي لا يكون فيها جريان للماء إلا عند فتح الصمام، فيساعد الركود في هذه النقطة على التثبت ونمو الجراثيم، لذلك يفضل أن يكون المأخذ على تيار الماء الرئيسي مباشرةً، ويجب أن يكون الفرع المأخوذ من التيار الرئيسي بشكل منحني.

- بعدها تعود الشبكة لتصب ضمن الخزان الرئيسي (شبكة مغلقة)، ويمكن تشبيه الجملة بجهاز الدوران عند الإنسان فالقلب هو الخزان يخرج منه الشرايين لتوزع الدم في أنحاء الجسم ويعود إلى القلب عن طريق الأوردة.

شروط حفظ الماء ضمن جملة توزيع الماء

الشرط الأول: دوران مستمر تحت ضغط عالي.

- وهذا يستدعي وجود مضختان موجودتان على فتحة خروج الماء أحدهما تعمل stand by والثانية تعمل بشكل مستمر بضغط عالي، لذلك تمّ تسمية النقاط الفاصلة بين الصنبور والأنبوب الرئيسي بالنقاط الميتة لأن الماء فيها راكد لذلك توضع الصنابير على الأنبوب مباشرة.
- تعمل بدوران مستمر حتى لا يحدث تثبت ونمو للجراثيم[14].

الشرط الثاني: درجة حرارة الخزان 80°

وذلك لمنع البذيرات من الإنتاش (البذيرات تنتش بالدرجة 57°)، ولمنع الجراثيم الإعاشية إن وجدت من التكاثر.

[14] لأن الـ First step في الـ infection هي التثبت يا غالي.

الشرط الثالث:

لك الخيار أن تختار إحدى الخيارات الثلاثة:

1. إضافة مادة مطهرة لحفظ الماء في جملة الحفظ

- **ويفضل هيبوكلوريت الصوديوم بتركيز** (0.5-5 ppm).

سيادتك رح تسأل ليش حرّمنا تيار المدينة المكلور كمصدر للماء في المعمل الدوائي وحللنا استخدام هيبوكلوريت الصوديوم كوسيلة للتعقيم في جملة الحفظ 😐؟؟

وذلك لأن الماء الناتج عن عملية التقطير أو التحال WFI لا يحوي مواد عضوية وأحياناً لا يحوي شوارد ← لا تتشكل المشتقات الكلورية ولا يؤثر على الأجهزة المستخدمة.

أي يبقى الكلور Free ويتم التخلص منه قبل استخدام الماء في الصناعة الصيدلانية بإضافة النشادر أو الأمونيا (عيبها تُغيّر من الصفات الكيميائية للماء).

2. استخدام Membrane filter

- **ويفضل أن يكون كاره للماء (ليس من مشتقات السيللوز)، قطرها 0.22 ميكرون، تقوم هذه المرشحة باحتجاز الـ microorganism في حال وجودها على السطح، وتوضع في النقطة التي يعود فيها الماء من الشبكة إلى الخزان.**
- **عيوبها: ممكن أن تصبح بؤرة (لأننا نثبت الجرثوم)، ويمكن في مرحلة من المراحل أن تنفجر بسبب الضغط العالي وتفرغ كل المحتوى الجرثومي.**

3. الـ UV لا يؤثر على الصفات الفيزيائية والكيميائية للماء.

- لأن الـ UV يحفظ العقامة ولا يعقم (يحفظ عقامة الماء والهواء) لذلك هي المرغوبة.
- تستخدم لمبات الزئبق التي تعطي الـ UV.
- تمتد على طول شبكة التوزيع (لأنها ما بتكوع).
- عيبها: بطيئة بفعلها المخرب للجراثيم.

حبايبنا رغم جميع الاحتياطات السابقة نقوم بإجراء Microbial Check للماء يومياً لضمان جودة الأشكال التي يدخل بها[15].

اختبارات التحري عن المحتوى الميكروبي للماء Microbial Check

يوجد 4 طرق حسب الدستور الأمريكي، و3 طرق حسب بقية الدساتير.

طريقة الصب Pour Plate.	طريقة العدد الأكثر احتمالاً (MPN).
طريقة الترشيح بالغشاء Membrane Filtration.	طريقة العد على السطح.

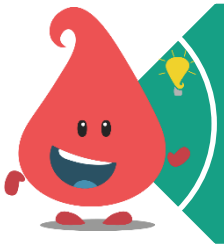
1. طريقة العد على السطح:

استخدامها قليل جداً، لأنها تعطي حجم ضئيل.

[15] لأن متل ما قلنا أي مشكلة جرثومية ستفتش في البداية عن الماء.

2. طريقة الصب Pour Plate:

- معتمدة في دستور الأدوية الأمريكي.
- نأخذ 1 ml كحد أقصى maximum من عينة الماء، ويتم صب الآغار السائل عليها ونتركه ليتصلب ثم نحضن لفترة كافية ثم نعدّ المستعمرات (كما في جلسات العملي).
- مشكلتنا حجم العينة المأخوذة ضئيل 1 ml فقط.



لماذا نتجنب الحجوم الصغيرة في العمل؟

ذلك لنبتعد عن أخطاء الإحصاء.

مثال: لنفرض أخذنا 1 ml من العينة ويحوي جرثومة واحدة (ربما بالصدفة والرقم غير معبر عن المحتوى الكلي)

يجب أن نعلم أن الحد الجرثومي بالنسبة للماء المعد للحقن وفق دستور الأدوية الأمريكي هو 100 CFU/L (باللتر يا أمير 🙈).

وبمثالنا للتحويل للتر نضرب بـ 1000 ⇦ أصبح المحتوى 1000 CFU/L ⇦ وبالتالي حسب دستور الأدوية الأمريكي مرفوض.

✋ لذلك نسعى لتكبير العينة وذلك بطريقتي Filtration وMPN.

3. طريقة العدد الأكثر احتمالاً Most Probable Number (MPN)

أحياناً يمكن الوصول بالحجم لـ (100-125 ml) وهي طريقة نصف كمية غير دقيقة بـ 100٪.

4. طريقة الترشيح بالغشاء Membrane Filtration

- وهي الأفضل 😎 ، التي تعتمد على فلترة حجم معين من الماء.
- يُسحب 1 ليتر من الماء ونقوم بجمع الجراثيم الموجودة على سطح المرشحة، ونأخذ المرشحة ونزرعها على وسط صلب ونقوم بعدّ الجراثيم التي ستتشكل.
- هذه الطريقة أكثر قدرة على تقييم الماء بشكل جيد.
- الـ Membrane Filtration المستخدم حسب الدستور الأمريكي 0.45. (هام للعملي)

بعد القيام بالـ Microbial Check للماء ثبت أنه غير موافق أو غير مطابق، ما العمل؟؟

الحل:

A. يُعاد الماء إلى المصدر الذي استُحصل منه عليه (يعني إذا حصلت عليه بالتقطير أعيده لجهاز التقطير، من التحال أعيده لجهاز التحال).

B. أما بالنسبة للخزان والأنابيب (الـ system) يتم تعقيمه بأحد الطرق التالية:

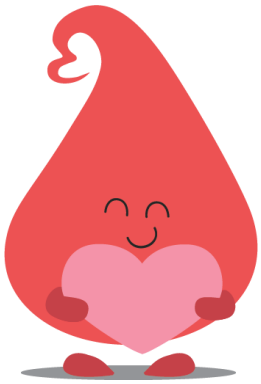
1. تحويله للصاد الموصد autoclave إذا كان متحمل للحرارة والضغط وحجمه يسمح بذلك، مثال: لدينا حجم خزان صغير ($200\text{-}300\ m^3$) وشبكة صغيرة ومصنوع من الستانلس ستيل ومضغوط بشكل جيد ⇦ يمكن تعقيمه بالـ autoclave بالدرجة 121 °C لمدة 15 دقيقة.
2. تمرير تيار من الهواء الساخن أو البخار الساخن المحمَّص بدرجة 170 °C لمدة ساعة (تعقيم بالحرارة الجافة).

☚ أما في حال كان لا يتحمل الحرارة والضغط:

3. سنستعمل محلول لمادة مطهرة ويفضل هيبوكلوريت الصوديوم بتركيز (50-100 ppm) وبدرجة 80 °C (يزيد فعالية المادة المطهرة) مع دوران مستمر وبضغط

عالي، ويفضل إضافة خرزات زجاجية glass pellets لتقوم بعملية سنفرة للرواسب الجرثومية التي قد تترسب بالأنابيب أو الوصلات أو النقاط الميتة وبالتالي تقوم بجرفها من الماء.

4. (لم يذكرها الدكتور) هناك طرق أخرى مستخدمة لتعقيم الماء مثل استخدام الأوزون، الأوزون يطهر الماء ولا يعقمه، فاستخدام الأوزون لا يعني الحصول على ماء عقيم لا يحتوي أي جرثومة، وبالتالي يمكن استخدام التعقيم بالأوزون للماء المستخدم لتحضير بعض الأشكال الصيدلانية غير العقيمة ولا يستخدم للأشكال العقيمة أو الحقنية.



وفي النهاية تغسل جملة الحفظ من المادة المطهرة، ونشطفها أكثر من مرة بـ WFI المستحصل الجديد، ثم يُعاد ملء الخزان.
وهي الطريقة الأفضل والأكثر استخداماً.

العامل Operator

- قسمنا الجو المحيط بمكان التصنيع إلى وسط ثابت ووسط متبدل، حيث يشمل الوسط المتبدل الهواء وأيضاً الإنسان، ونقصد بالإنسان هنا العامل والذراري الجرثومية والأحياء الدقيقة التي يحملها.
- الإنسان كتلة متنقلة من الجراثيم.
- فروة الرأس قد تحتوي فطور (قشرة) وهي الأكثر خطورة على الشكل الصيدلاني فعلى العامل ارتداء غطاء للرأس أو القلنسوة.
- جهاز التنفس يحوي العديد من الجراثيم لذلك يجب ارتداء قناع أو كمامة Face mask.
- الجلد يحوي عدد كبير من الجراثيم Normal flora لذلك يجب ارتداء القفازات gloves لمنع تماس يديه مع الشكل الصيدلاني، وخاصةً الأشكال الحساسة الحاوية على نسبة من الماء والسكر والتي تشكل وسطاً ملائماً لنمو الجراثيم.

- لذلك يجب على العامل أن يرتدي lab coat والقلنسوة للرأس وقناع الفم والقفازات.

تختلف الاحتياجات الواجب على العامل الالتزام بها باختلاف الشكل الصيدلاني، فمثلاً:

- عند تصنيع tablet يحفظ بوسط بعيد عن الرطوبة فلا خطر من الجراثيم على الشكل ⇦ لذلك يجب على العامل وضع الكمامة بالإضافة للمريول والقلنسوة.
- أما في حالة شراب سعلة (ماء، سكر ⇦ مقومات النمو الجرثومي) في حال عطس العامل مثلاً مشكلة، لذلك يجب الاحتياط بشكل أكبر.

الأشكال الصيدلانية العقيمة:

- إما تعقم بالشكل النهائي، في حال حدوث خطأ يُصلح بالتعقيم بالمرحلة النهائية.
- أو يتم تصنيعها بجو عقيم، هنا يجب على العامل ألا يُخطأ وأن يتخذ إجراءات تعزله بشكل تام عن الشكل الصيدلاني.

المعدات والأجهزة

- يكون المكتب الهندسي المسؤول عن تصميم خط الإنتاج (مكان دخول المادة الأولية، مكان وجود الآلات، منطقة وقوف العمال...) والذي ينتهي بإنتاج الشكل الصيدلاني بشكله النهائي.
- تعد التعليمات التالية قواعد إرشادية تعمل على تخفيف التلوث الميكروبي الناتج عن الأجهزة قدر الإمكان:
  - أن تكون أجزاء الآلة القريبة أو التي على تماس مع الشكل الصيدلاني سهلة الفكّ والتركيب بحيث يسهل تنظيفها وتعقيمها.
  - يجب أن تكون الأجزاء المكشوفة من الآلة أقل مساحة ممكنة.

- يجب أن تكون الأجزاء المتحركة من الآلة مغطاة قدر الإمكان بحيث تكون بعيدة عن الشكل الصيدلاني والبقايا التي يخلّفها، بحيث يمنع تراكم المواد الأولية للدواء على سطوح الآلات وتحولها إلى بؤر جرثومية من الممكن أن تنفصل فيما بعد وتلوّث الشكل الصيدلاني أو الجو المحيط.

كلما كانت الأجزاء المتحركة القريبة للشكل الصيدلاني قليلة كلما كان أفضل.

- الوصلات والأنابيب تعقم يومياً.
- يجب غسل الحلل التي يتم فيها تحضير الطبخات الدوائية، وتختلف طريقة غسلها:

1. تدوير الماء في الحلة ثم التخلص من الماء، يتم فيها توزيع للجراثيم لذلك تُعاد أكثر من مرة.
2. النظام المفتوح (فتح الحلة وشطفها) وهي الطريقة المفضلة.

بعض الإضافات من الأرشيف:

- يجب أن تكون الصمامات والمسامير الموجودة على شبكات الأنابيب سهلة الفك والتنظيف.
- يفضل أن يكون شفرات المازج على شكل قطعة واحدة مع المحور الحامل لها وأن تكون سهلة التنظيف.
- اتجاه الأنابيب المتصلة بالآلات يجب أن تكون بعيدة عن جهة خروج المنتج، وأن تكون الأوعية التي تخزن فيها نواتج عمليات التصنيع ذاتية التصريف.
- إذا كانت الأجهزة حاوية على مراشح أو أكياس تصفية من الورق أو القماش القطني أو الكتاني فيجب اتخاذ احتياطات لتنظيفها بشكل لا يسمح بنمو الميكروبات عليها.

المواد الأولية

بشكل عام يوجد مصدرين للمواد الأولية التي تدخل بتصنيع الشكل الصيدلاني إما طبيعية أو صنعية.

1. المواد الأولية من مصدر طبيعي:

- يكون محتوى المواد الأولية من مصدر طبيعي من الجراثيم أكبر من المواد الأولية من مصدر صنعي.
- وقد تكون المواد الأولية الطبيعية إما من مصدر حيواني أو نباتي.
- من الأشكال الصيدلانية ذات المصدر الحيواني: الخيوط الجراحية الممتصة التي تؤخذ من أمعاء بعض الحيوانات الثديّة كالخروف.
- أمعاء الحيوانات تحوي أعداد هائلة من الجراثيم من أهمها المطثيات Clostridium بالإضافة إلى الجراثيم الموجودة على جلد الحيوان كالعصويات Bacillus، تكون كل من هذه الجراثيم قادرة على تشكيل بذيرات مقاومة spores وبالتالي تلويث الشكل الصيدلاني.
- لذلك تكون الأشكال الصيدلانية من مصادر حيوانية غنية بالجراثيم التي قد لا نستطيع التخلص منها بدون تخريب الشكل الصيدلاني ☹.
- تشمل أيضاً الأشكال الصيدلانية من مصدر إنساني: كالبلازما، الصفيحات الدموية، بعض عوامل التخثر كالعامل الثامن...
- 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.

نستخدم في المصدر النباتي:

✿ **الخلاصات النباتية**، نتيجة المعالجة (المذيبات والمحلات) يكون محتواه الجرثومي قليل.

✿ **النبات الكامل** (مثل البابونج) الحد المسموح من الجراثيم في هذه المواد حسب الدستور الأمريكي 10^7 CFU/g شريطة إضافة الماء الساخن قبل الاستخدام.

2. المواد الأولية من مصدر صنعي:

☺ تكون أقل تلوثاً بالجراثيم من المواد الأولية ذات المصدر الطبيعي، فمثلاً كلور الصوديوم NaCl كمادة أوليّة يتم تصنيعه بدءاً من حمض كلور الماء HCl وهيدروكسيد الصوديوم NaOH، وكلاً من الحمض والصود لا يحويان على أية جراثيم، فلذلك يجب أن يكون الناتج كلور الصوديوم خالي من الجراثيم أيضاً.

✖ لكن هذا **غير صحيح**، إذ يحوي الملح الناتج على كميّة من الجراثيم نتيجة عمليات المعالجة والجمع والتعبئة ... الخ

أي المواد المصنعة كيميائياً من مواد pure بيكون محتواها الجرثومي أقل.

تنظيف الآلات

☺ تتم عملية التنظيف في نهاية يوم العمل، بحيث تكون جاهزة للتصنيع مباشرةً في اليوم التالي.

☺ تتألف الآلات من جزء ثابت وآخر متحرك.

الأجزاء الثابتة:

تنظف في المكان cleaning in place (CIP) وفق 4 خطوات:

1. أولاً يتم إمرار تيار من الهواء الساخن والمضغوط والذي يقوم بإزالة الغبار الملتصق بالآلات.
2. يتم تطبيق محلول لمادة مُنظّفة Detergent مع استخدام فرشاة لفرك وحكّ الآلة لإزالة بقايا المواد العالقة.
3. تطبيق محلول لمادة مُعقّمة، ويفضل هيبوكلوريت الصوديوم، بشرط أن تكون المادة المعقمة المستخدمة في المنطقة العقيمة خاضعة لاختبار العقامة.
4. يتم الشطف بالماء المعدّ للحقن WFI.

وبعد كل خطوة من الخطوات السابقة تشطف الأرضية بنفس المواد المستخدمة على الآلة.

نذكر من الجراثيم أن كون المادة معقمة لا يحميها من أن تكون حاوية على بذيرات جرثومية مقاومة.

ملاحظة: لا يتمّ استخدام الماء في الخطوة الأولى لمنع التصاق الغبار الموجود على الآلة بها، يتم أولاً إمرار تيار من الهواء يزيل الغبار ثم يتم تطبيق محلول للمواد المنظّفة.

الأجزاء من الآلة القابلة للفكّ والتحريك

يتمّ تعقيمها بالطريقة المناسبة لطبيعة هذا الجزء:

فالأجزاء المعدنيّة تُعقّم بالحرارة الجافة.

أما المواد اللدنة التي لا تتحمل التعقيم بالحرارة الجافة أو الرطبة يتم تعقيمها بالنقع في محلول لمادة مطهرة لفترة كافية.

المواد والمعدات المستخدمة بعملية التعقيم:

شروط المواد المستخدمة في التنظيف والتعقيم:

1. المادة المُعقمة تحقق اختبار العقامة.
2. ملائمة للسطح المراد تنظيفه ولا تؤدي لتآكله مثلاً.
3. تُزيل جميع بقايا المنتج دون ترك أي آثار.
4. متوافقة مع المواد المستخدمة.

أما المعدات:

إما تستخدم لمرة واحدة disposal، أو لأكثر من مرة ويتم تعقيمها بالطرق المناسبة (الفوط، الأدوات المستخدمة بعمليات التنظيف).

عمال التنظيف:

☝فريق مختص على مستوى عالٍ من العلم بعمليات التعقيم.

✌ أو الصيدلاني العامل في المعمل.

الجدران:

ننظف بنفس الطريقة السابقة ويتم تعقيمها مرة كل شهر إلا إذا دعت الضرورة غير ذلك (في حال تلوث الجدار).

☺ وتجدر الإشارة إلى أن جميع العمليات السابقة في التنظيف جرت والآلات تعمل كأننا ننتج أي تحت ظروف الإنتاج (أي نظام التهوية LAF يعمل وخط الإنتاج يسير).

☺ بعد انتهاء التصنيع يُوقَف عمل الآلات لتُجرى عمليات التنظيف ولكن لا تتوقف منظومة العمل (نظام تنقية الهواء ...)، فبعد خروج العمال المسؤولين عن التصنيع تدخل مجموعة العمال المسؤولة عن عمليات التنظيف والتعقيم.

- وبعد الانتهاء من هذه المرحلة، تخرج لجنة التنظيف وتُغلق الأبواب ويتم تشغيل أشعة الـ UV وهي آخر خطوة يقوم بها العمال وبعد 5 دقائق يُطفأ جهاز الـ LAF.
- وفي اليوم التالي يتم بالعكس أول خطوة هي تشغيل جهاز الـ LAF، وبعد 5 دقائق يطفأ الـ UV ويدخل العمال مباشرة.

الفقرات التالية حتى آخر المحاضرة من الأرشيف

التعليب Packaging

- نقصد بالتعليب هنا الشكل الصيدلاني النهائي كاملاً ويضم التعليب العبوة Container التي قد تكون زجاجية أو بلاستيكية.
- التعليب يقوم باحتواء الشكل الصيدلاني وحمله من جهة وحمايته من التلوث من جهة أخرى.
- من النادر أن يكون التعليب سبباً لتلوث الشكل الصيدلاني أثناء فترة التخزين، ويبدأ التلوث نتيجة طريقة التعليب عند فتح الشكل الصيدلاني والبدء باستخدامه.
- في حال كانت عملية التعبئة غير جيدة وكانت عبوة الشراب مثلاً ملوثة من الخارج ببقايا الشراب ستنمو الجراثيم على هذه البقايا، وستكون هذه العبوة ثابتة بشكل عام أثناء الحفظ ولكن عند فتح العبوة للاستخدام ستنتقل إلى داخل الشراب، وسيؤدي ذلك إلى ارتفاع المحتوى الجرثومي للشراب وتخرّب الشكل الصيدلاني.
- كمثال آخر: اللصاقة التي توضع على العبوة لعنونة الشكل الصيدلاني قد تكون أحد مصادر التلوث الجرثومي أيضاً، قد تساعد المادة اللاصقة الدبقة الموجودة عليها بالتصاق الجراثيم ونموها، وأثناء الاستخدام قد تنتقل إلى داخل الشكل الصيدلاني.

سنورد أيضاً بعض الملاحظات التي لم يتم ذكرها في المحاضرة والواردة في محاضرات السنوات السابقة:

i. **تعتبر الأشكال الصيدلانية المحفوظة في عبوات ضيّقة الفتحة أكثر أماناً من التلوّث من العبوات واسعة الفتحة وذلك للتقليل قدر الإمكان من تماس الشكل مع الوسط الخارجي.**

ii. **تُفضّل الكريمات المحفوظة في أنابيب من الألمنيوم على الأنابيب البلاستيكية، لأن تلك المصنوعة من البلاستيك ستؤدي بعد ضغطها إلى إدخال كميّة من الهواء قد تكون ملوِّثة للمنتج.**

iii. **قد تدمصّ المواد الحافظة على العبوات الزجاجية، وكما نعلم أن الجزء الفعّال هو الجزء الحرّ من المادة الحافظة، ادمصاصها على العبوة سيؤدي إلى انخفاض تركيزها وبالتالي ازدياد احتمالية تخرّب الشكل الصيدلاني.**

الأبنية Buildings

- **عند بناء المعمل الدوائي تقوم مكاتب خاصّة تدعى بمكاتب الهندسة الصيدلانية Pharmaceutical Engineering بدراسة جميع الاعتبارات المتعلقة بتصميم المعمل وملائمته لمعايير الأمان من التلوث الكيميائي والميكروبي.**

- **تكون مسؤولة أيضاً عن دراسة خواص المكان، كطبوغرافية الموقع، اتجاهات تيارات الهواء، ومصادر التلوث المجاورة المحتملة.**

- **وفي النهاية تقوم بتصميم المعمل وتقسيم وتوزيع الوحدات حسب الشكل الصيدلاني الذي يتم تصنيعه والمادة الدوائية والظروف الطبيعية المحيطة به وحسب رغبة مالك المعمل.**

- **أما من الداخل فيجب التقيّد بشروط خاصة حيث يعتبر التصميم الداخلي من الجو الثابت الذي يحيط بعملية التصنيع الصيدلاني.**

أولاً : الجدران والسقوف Walls & Ceilings

- القاعدة الأساسية هي أن تكون السطوح مستمرّة من مواد كتيمة غير نفوذة، لا تحوي زوايا ولا نتوءات.
- يجب أن يكون مكان التقاء الجدران بالأرضيّات ذو شكل مقعّر بحيث تمنع تثبّت الجراثيم والأحياء الدقيقة.
- أن تكون سهلة التنظيف.
- لا يُفضّل إطلاقاً استخدام الطلاء العادي على جدران المعمل الدوائي لأن هذا الطلاء سيتشقق بعد فترة بسبب الفطور الموجودة في الجدار أصلاً، والتي تنمو بفضل الرطوبة دافعةً الطلاء إلى الخارج وملوثة للهواء بالأبواغ الفطريّة، فضلاً عن أن الطلاء نفسه يحوي على أبواغ مُثبَّطة ستنتش أيضاً في حال وجود رطوبة كافية
- لذلك تُطلى الجدران بالقرميد المُزجّج (السيراميك أو البورسلان) فهي مثالية في مواصفاتها لأنها ملساء وغير نفوذة ولا تحجز رطوبة بداخلها وخصوصاً في المناطق التي تكون فيها نسبة رطوبة عالية (كالمناطق التي تستعمل فيها تيّارات بخار الماء).
- يفضّل دوماً تخفيف الموجودات في المعمل فنفضل الطاولات المعلّقة بالسقف أو المتصلة بالحائط أما تلك المثبتة بالأرض فهي مكروهة ويفضّل المتحركة عليها.
- في مناطق تعبئة الأشكال الصيدلانية العقيمة يفضل وجود أسقف مستعارة تتوضع أعلاها أنظمة الإنارة والتهوية بحيث تحجب الأسقف الغبار المنتشر من هذه التجهيزات إلى جو التصنيع.
- كما ينبغي سد الفراغ بين الأسقف المستعارة والجدار بشكل جيد.
- ولتسهيل التنظيف يجب أن تكون الكابلات الكهربائية موضوعة في تجاويف عميقة في الجدران تسمح للوصول إليها للصيانة فقط.

ثانياً : النوافذ والأبواب Windows & Doors

- النوافذ توجد فقط للإنارة وليس للتهوية فلا تفتح، ويجب أن تكون بشكل مستمرّ مع الجدار.
- أمّا الأبواب فيجب أن تكون مستمرة مع الجدار أيضاً، وألّا تحوي على حواف ولها نوعين:

أبواب تفتح إلى الداخل:

- تمنع التلوث الكيميائي حيث يكون الضغط خارج منطقة التصنيع إيجابي (أيّ أكبر من الضغط في الداخل) فعند فتح الباب إلى الداخل يعمل تيار الهواء في الخارج (الحاجز الهوائي) على ردّ الغبار إلى الداخل ومنع خروجه وتلويثه للأقسام الأخرى، أي هنا نريد للمواد داخل مناطق التصنيع أن تبقى داخلها.
- توجد هذه الأبواب في مناطق التصنيع غير العقيمة وخاصّة في المناطق التي ممكن أن تؤدي إلى تلوّث كيميائي.

أبواب تفتح إلى الخارج:

- تمنع التلوّث الجرثومي، وتوجد في المناطق العقيمة.
- تكون الحالة هنا معاكسة، يكون الضغط الإيجابي الأكبر داخل المنطقة العقيمة، فعندما تفتح هذه الأبواب إلى الخارج يعمل الضغط العالي في الداخل على دفع الملوثات الخارجية ومنعه من الدخول إلى المنطقة العقيمة.
- توجد هذه الأبواب في المناطق العقيمة حيث نخشى من التلوث الجرثومي.

تصنّف المناطق العقيمة إلى عدة رتب:

Class A, Class B, Class C

- لكل منها خواص وشروط محددة، أكثرها عقامة هي الـ Class A وتكون ذات الضغط الإيجابي الأكبر، بحيث تعمل على ردّ الميكروبات عند فتح الباب إلى المنطقة Class B وكذلك الأمر عند فتح الباب من المنطقة Class B إلى الـ Class C.

ثالثاً: الأرضيّات ومصارف المياه Floors & Drains

- يجب أن يحوي المعمل أيضاً على منظومة لتنظيف وتعقيم المعدّات وتصريف المخلّفات بشكل يضمن عدم التلوث.
- يجب أن تكون المصارف بعيدة عن أماكن التصنيع قدر الإمكان، وأن تكون مراقبة بشكل دائم، وأن تكون مصممة بحيث تكون سطحية سهلة التنظيف ولا تسمح بتجمّع الماء.
- في حال عدم القدرة على التخلّي عن استعمال الماء في منطقة التصنيع يجب اتخاذ الاحتياطات اللازمة كوجود مواد مطهرة ومعقّمة في مناطق التصريف لمنع النمو الجرثومي وانتقال التلوث إلى الأشكال الصيدلانية.

أضف ملاحظاتك :

للإرسال ملاحظاتكم :
goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZvySq92

لتحميل محاضراتنا:
www.Rbcsteam.org/lectures

للاستفسار عن هذه المحاضرة على غروب الفريق على الفيس بوك:
RBCs Pharmacy 2019 www.facebook.com/groups/rbcs2019

RBCs' Quote

Education Is What Survives When What Has Been Learned Has Been Forgotten