ASPIRIN TEAM PHARMACY

06

32 صفحة

115 ليرة

الخميس 2017\11\23

جامعة دمشق

كلية الصيدلة

السنة الخامسة

الفصل الأول

# الميكروبيولوجيا الصيدلية

## التعقيم ومبادئه

أ.م.د. مصطفى العموري

مكتبة الأوائل
Al Awael library
نفق الصيدلة – مقابل مشفى الأسد الجامعي
هاتف : 0991415795

Aspirin
analgesic for college students :)

# التعقيم ومبادئه

**كما أخذنا في مقرر الجراثيم، يُقسم الجسم من حيث العقامة إلى:**

- **جزء عقيم:** كالدم مثلاً، وهنا المستحضرات المطبقة يجب أن تكون عقيمة.
- **جزء غير عقيم:** كالجلد (على تماس مع الوسط الخارجي)، وهنا المستحضرات المطبقة لا يشترط أن تكون عقيمة.

**استثناء:**
العين جزء غير عقيم لكن يشترط في المستحضرات المطبقة أن تكون عقيمة.

**تقسم المستحضرات العقيمة من حيث تحضيرها إلى:**

## 1) أشكال تعقم بشكلها النهائي Terminally Sterillized

يصاغ الشكل ويعبأ بعيداً بشكل كامل ليتجه لقسم التعقيم حيث يتم تعقيم الشكل النهائي، ومثالها: الأمبولات المائية والزيتية.

## 2) أشكال تحضر بطريقة عقيمة Aseptic Processing

يتم تعقيم كل مكون من مكونات الصيغة حسب طبيعته، ومن ثم يتم الجمع بين هذه المكونات وتعبئتها بجو عقيم ⇐ مستحضر نهائي عقيم.

# بعض الأشكال العقيمة

## المستحضرات العينية

يمكن أن تحضر بكلا الطريقتين حسب طبيعة العبوة غالباً، فإذا كانت العبوة زجاجية⇐ يتم التحضير بالطريقة الأولى، أما لو كانت العبوة بلاستيكية⇐ يتم التحضير بالطريقة الثانية، لأن البلاستيك لا يتحمل حرارة التعقيم النهائي.

# المستحضرات الحقنية

**ونميز هنا نوعين:**

## A. كبيرة الحجم

أكثر من 100mL ولا يتجاوز الـ1000mL وهي تعطى تسريباً وريدياً تستخدم لمرة واحدة فقط، وبالتالي لا تحوي مادة حافظة.

## B. صغيرة الحجم

**وهي نوعان:**

- **وحيدة الاستخدام:**

كالأمبولات: لا تحوي على مادة حافظة

- **متعددة الاستخدام:**

كفيال الليدوكائين 30mL، هنا تضاف مادة حافظة لأن الشكل يتعرض لتداخل مع الوسط الخارجي أكثر من مرة لذلك تضاف مادة حافظة لحفظ العقامة.

**نبدأ الآن محاضرتنا.. ☺**

# التعقيم ومبادئه

# Sterillization&It's Principles

نبدأ بمجموعة من التعريفات:

## 1. التطهير Disinfection

هو تقليل العدد الجرثومي إلى الحد الأدنى الذي يكون فيه غير مؤذياً.

## 2. التعقيم Sterillization

هي العملية التي تؤدي إلى غياب أي شكل من أشكال الحياة ضمن المادة المراد تعقيمها. {يتضمن هذا التعريف البذيرات والأبواغ}

## 3. مادة قاتلة للجراثيم Germicide

هي المادة التي تقضي بالكامل على الجرثوم

## 4. مادة قاتلة للفيروسات Viricide

هي المادة التي تقضي بالكامل على الفيروسات

وما سنتحدث عنه على مدى عدة محاضرات هو (التعقيم Sterillization).

فكرة مبدئية:

هنالك نقاط علام وطرق يجب أن نتبعها من أجل الوصول للعقامة، لكن ليس بالضرورة أن ندركها أو نحققها. \هذه الفكرة قد تبدو مبهمة لكنها ستتوضح في سياق المحاضرة ^_*\

# أولاً: حساسية العضويات الدقيقة

**كما نعلم أن ترتيب العضويات الدقيقة حسب مقاومتها (من الأعلى مقاومة ) يكون كالآتي:**

**بذيرات جرثومية ← أبواغ فطرية ← أشكال إعاشية**

☑ وبديهياً فإن المادة أو الطريقة التي تقضي على البذيرات ستكون فعالة على الأبواغ والأشكال الإعاشية.

☑ البذيرات فيما بينها متفاوتة المقاومة والحساسية تجاه طرائق التعقيم المختلفة، فكل طريقة تعقيم مهما بلغت شروطها لابد من وجود نوع من البذيرات مقاومة لها، لذلك إن أثبتت تلك الطريقة فعاليتها على كل البذيرات نكون قد ضمنا فعالية تلك الطريقة على كل المتعضيات الأقل مقاومة من البذيرات.

☑ ندعو تلك البذيرات بالمشعرات الحيوية ولكل طريقة تعقيم مشعر حيوي يجب أن نعتمده عند استخدام تلك الطريقة من أجل تحديد الشروط الأمثل لطريقة التعقيم.

**ومن المشعرات نذكر:**

| طريقة التعقيم<br>Sterillization Method | الميكروب المعياري<br>Standard Micro-organise |
|---|---|
| حرارة رطبة | Bacillus Stearo-thermophilus |
| حرارة جافة /غاز | Bacillus Subtitis |
| أشعة | Bacillus Pumilus |
| U.V | Fungal spores |

**نلاحظ أنه عند التعقيم بالـU.V فإن المعيار أو المشعر هو الأبواغ الفطرية، فما السبب؟**

لأن آلية عمل الـU.V هي التأثير على DNA الخلية، وهذا الخلل قابل للإصلاح لدى الجراثيم، لذلك نحتاج لزيادة فترة التطبيق حتى يحدث خلل وأذى في الخلية، أما الفطور فمقاومتها أعلى ولا يمكن إزالتها بالـU.V مهما زدنا فترة التطبيق.

بعض البذيرات تُسبق بالبادئة (-geo) وهذا يدل على أنها مأخوذة من التربة، وتكون شديدة المقاومة، كالمشعر الخاص بالحرارة الرطبة .

**مثال هام:**

**1) لتكن لدينا أمبولة ملوثة بالأبواغ:**

- إذا كانت المادة ثابتة بالحرارة ⇐ نعقم بالحرارة
- إذا كانت المادة غير ثابتة ⇐ ندرس هنا إمكانية تحويلها لشكل غير حقني:
  - إذا كانت هناك إمكانية ← نحولها
  - إذا لم يكن هناك إمكانية← الأمبولات فاسدة

**2) لتكن لدينا أمبولة ملوثة بالبذيرات:**

⇦إذا كانت ثابتة بالحرارة ⇐ نعقم بالحرارة

⇦إذا كانت غير ثابتة ⇐ ندرس إمكانية تحويلها لشكل غير حقني:

- إذا كانت هناك إمكانية ← نحولها
- إذا لم يكن هناك إمكانية ← تعقم بالـ*UV* بعد مدها على طبقات رقيقة وتترك فترة طويلة من الزمن.

**نجري فحص العقامة**

إذا كان موافقاً ⇐ الأمبولات صالحة للاستخدام

إذا كان غير موافقاً ⇐ الأمبولات غير صالحة للاستخدام

نتيجة:

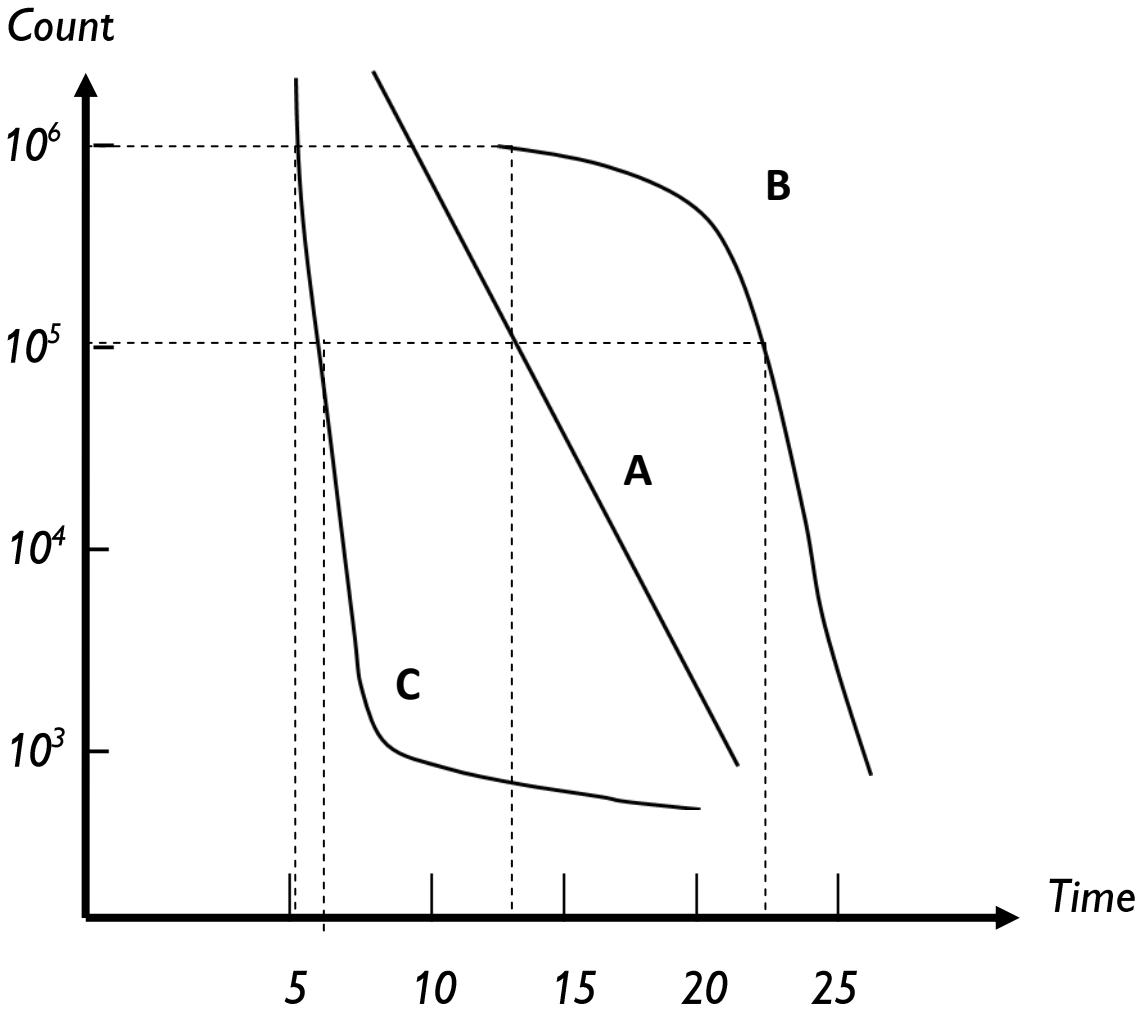
الميكروب المعياري هو الميكروب الأكثر مقاومة لطريقة تعقيم ما، والذي على أساسه نحدد فيما إذا كانت طريقة التعقيم ناجحة أم لا.

# ثانياً: منحنيات البقيا

# Survivor Curve

هو المنحني الذي يربط بين تعداد الجراثيم وزمن التعقيم \أو جرعته\ للعامل المعقم المستخدم في القضاء عليها، وفي مثالنا هذا العامل هو الحرارة الجافّة .

نلاحظ في الشكل التالي (3) حالات:




## 1- المنحني C

## (حالة الشكل الإعاشي)

- يكون لدينا معلق فيه عدد محدود من الجراثيم، عند تطبيق آلية التعقيم [حرارة 160°C] نلاحظ في بادئ الأمر انخفاض سريع في عدد الجراثيم لأن الحرارة تقتلها.

- بوجود الحرارة [عامل فيزيائي غير ملائم] سيشكل جزء قليل من هذه الجراثيم أبواغاً، والأبواغ كما نعلم مقاومة للحرارة، لذلك نلاحظ أن التناقص في العدد يقل كثيراً في النهاية. (أصبح الخط مستقيماً )

## 2- المنحني (B)
## (حالة البذيرات)

نلاحظ أن البذيرات تقاوم الحرارة قليلاً في بادئ الأمر (لم تكتسب طاقة التنشيط الكافية) لذلك كان التناقص في عددها ضئيل، لكن بعد فترة وجيزة تستجيب لآلية التعقيم لذلك نلاحظ أن هذا الانخفاض السريع في التعداد.

## 3- المنحني (A)
## (الحالة المثالية)

المنحنيان السابقان B و C هما تعبير فعلي وواقعي لما يحدث فعلاً لتعداد الجراثيم، لكن الخط A هو الخط الأكثر احتمالاً والذي يُرسم بواسطة الحاسوب، ونلاحظ أنه حالة وسطية بين الشكلين (الإعاشي والبذيرات) وهوغير موجود.

### أهمية هذا الخط ومشكلته:

- نحتاج إلى هذا الخط لكي نبني عليه كافة القوانين والمبادئ التي يقوم عليها التعقيم، فجميع ضوابط التعقيم (الزمن–الحرارة–الجرعة...الخ) موضوعة على أساس هذا الخط.
- لكن المشكلة هنا أن هذا الخط مثالي وغير موجود.
- لذلك جميع القوانين الناظمة للعقامة والمبنية عليه مثالية، لذلك قلنا قبل قليل أننا نتبع نقاط علام وطرق محددة من أجل العقامة لكن ليس بالضرورة أن ندركها.

**ملاحظة هامة:**

**العقامة مفهوم لا يقبل التجزئة فالشكل الصيدلاني أو المادة المعقمة إما تكون عقيمة أو لا [0 أو 1]، ولا يمكن أن نقول أن شكلاً أو أداة عقيمة بنسبة 70% مثلاً.**

# ثالثاً: مصطلحات العقامة

**وهي:**

1) *D- value*

2) *Z- value*

3) *Sterillity Assurance*

4) *IF [Inactivation Factor]*

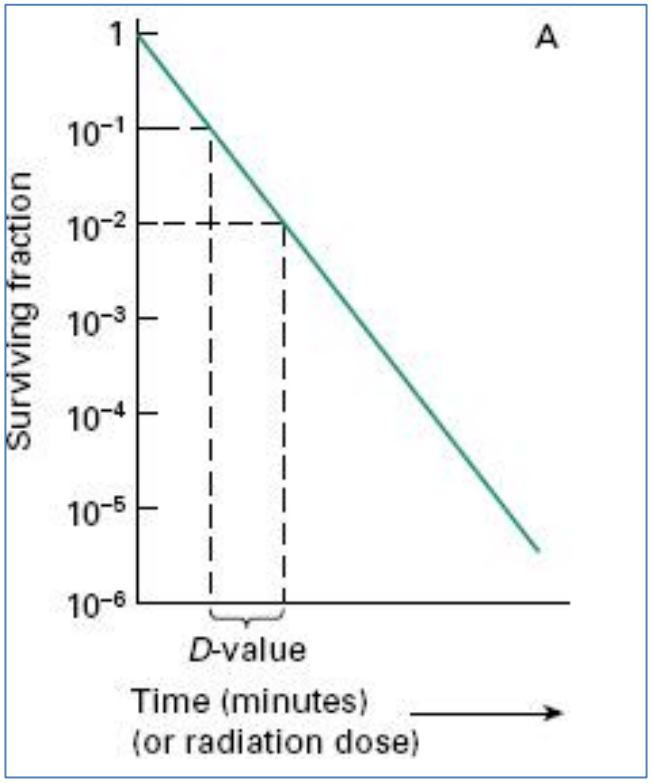
5) *Fo- concept*

## 1) D- value

**هو <u>الزمن</u> اللازم لدرجة حرارة <u>ثابتة</u> أو جرعة إشعاع <u>ثابتة</u> لإنقاص جراثيم <u>نوع محدد بنسبة 90٪</u> (أي 1 log cycle)**

**\<u>هااام</u>: حفظ التعريف بحرفيته**

**<u>لننظر المخطط:</u>**




الانتقال log cycle 1 يعني الانتقال بين $10^{x}$←$10^{x-1}$ أي من $10^{6}$ إلى $10^{5}$ }و الزمن الذي يوافق هذا الانتقال يمكن معرفته بالإسقاط وهو يعبر عن الـ D- value

ملاحظة هامة:

لاحظ أن الـD- value حسبناه بالاعتماد على الخط Aالمثالي وبالنظرإلى منحنيات البقيا وحساب الـD- value للمنحنيين B و C لوجدنا أنهما يختلفان عن قمة الـD-value للمنحني A المثالي.

**يمكن حساب قيمة D-value حسب العلاقة:(غير هامة)**

$$D = \frac{U}{\log N_o - \log N_u}$$

حيث: $U$: زمن تعرض المتعضّية لدرجة الحرارة المناسبة المعطاة (زمن العمل).

$N_O$: عدد المتعضّيات عند بداية زمن التعرّض.

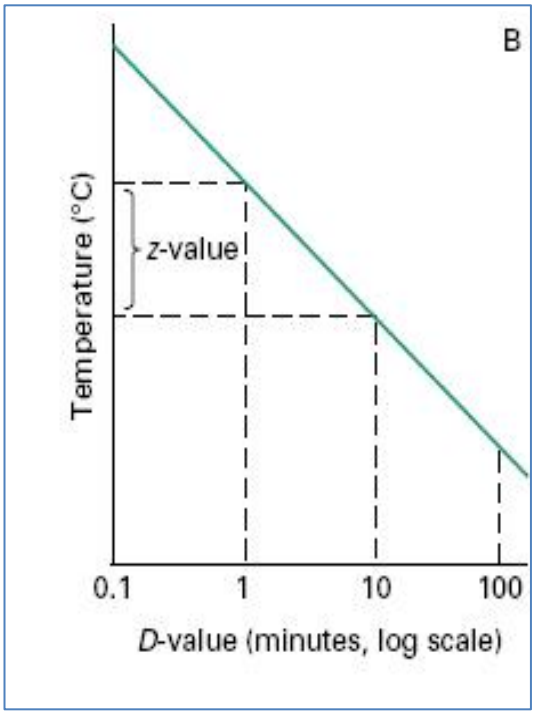
$N_u$: عدد المتعضّيات عند نهاية زمن التعرّض.

## 2) Z- value

مقدار الزيادة في درجة الحرارة أو جرعة الإشعاع اللازم تطبيقها لانقاص الـD- value بمقدار 90٪

**الفائدة منها:**

أحياناً تكون الـD- value طويلة جداً [أي زمن تعقيم طويل] قد تخرب المادة المراد تعقيمها لذلك هنا نلجأ لزيادة درجة الحرارة أو جرعة الإشعاع وفي ذات الوقت ننقص الزمن اللازم للتعريض.



✪ يمكن أن يحسب من العلاقة:

$$Z = \frac{T_1 - T_2}{\log D_1 - \log D_2}$$

حيث D1 و D2 هي الـD-value عند الدرجتين T1وT2 على الترتيب.

## 3) ضمان العقامة Sterility Assurance

✸ وتدعى أيضا: Microbial Safety Index

✸ قلنا أن العقامة مفهوم لا يقبل التجزئة [الكل أو اللاشيء] وفي ذات الوقت قلنا أن ضوابط وطرق العقامة قد لا تؤدي لعقامة مطلقة، وفي القولين تناقض واضح، لذلك أوجد مفهوم ضمان العقامة والذي هو بالتعريف:

<<القيمة العددية لاحتمال أن لا يكون الجزء العقيم عقيماً>>

**نوضح بمثال:**

➡عقمنا 100 أمبولة وعند إجراء فحص العقامة كانت هنالك أمبولة واحدة غير عقيمة..

بما أننا عقمنا ⇐ يفترض أن تكون جميع الأمبولات عقيمة

بما أن ضوابط التعقيم مثالية ومنزاحة عن الواقع كانت هنالك أمبولة غير عقيمة.

⬅قيمة ضمان العقامة 1٪

➡ عقمنا 10.000 أمبولة وعند إجراء اختبار العقامة كانت أمبولة واحدة غير عقيمة

⬅قيمة ضمان العقامة هنا $\frac{1}{10.000}$

**والسؤال هنا: أيهما أفضل.. قيمة ضمان عقامة عالية أم منخفضة؟**

- من البديهي أنه كلما انخفضت قيمة ضمان العقامة كان التعقيم أفضل.
- **دستورياً**: ضمان العقامة يجب أن لا يقل عن *1* بالمليون أو $[10^{-6}]$ وهذا الجزء المنسوب لمليون والذي يكون غير عقيم لا يسمح إلا بخلية جرثومية واحدة داخله.

ضمان عقامة عالي = قيمة عقامة منخفضة، والعكس صحيح، الأمر أشبه بقول أنه كلما انخفضت الpH كلما زادت

## الوصول إلى ضمان العقامة

يتطلب الوصول إلى ضمان العقامة أمرين هما:

☑ D- value

☑ تكرارية الـD- value

فلننظر إلى المخطط الذي يوضح ذلك {المحور الثالث يعبر عن ضمان العقامة}.

نلاحظ أنه لدينا معلق تعداده $10^2$ وهنا نقول:

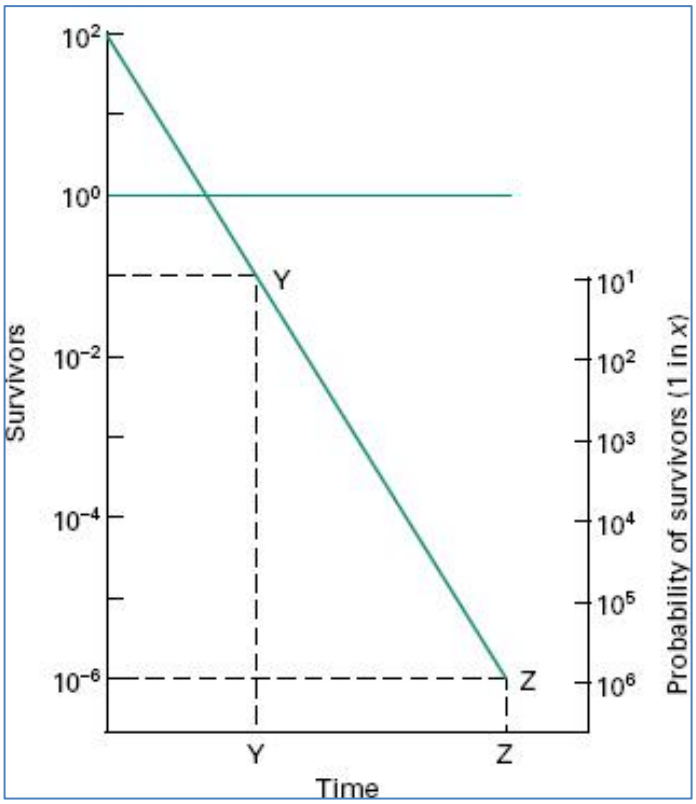
إن تعقيم معلق يحوي $10^2$ خلية يعني جعل هذا المعلق يحوي 0 خلية.

إن ضمان عقامة معلق يحوي $10^2$ خلية يعني جعل هذا المعلق يحوي $10^{-6}$

وهنا يمكن حساب تكرارات الـ*D- value*:

$$10^{-6} \leftarrow\leftarrow\leftarrow\leftarrow 10^{-2} \leftarrow 10^{-1} \leftarrow 10^{0} \leftarrow 10^{1} \leftarrow 10^{2}$$

< كل انتقال 1 log cycle يكافئ D- value >




⇐ من أجل ضمان عقامة جيد لهذا المعلق يجب تعقيمه فترة 8 D- value.

**والسؤال الأبرز هنا: الـD- value تعود لأي جرثوم؟**

**هل لـ*E.coli*؟ أم لعصيات السل؟ أم...؟**

هنا تحدد الميكروبات المرجعية قيمة الـ D- value لطريقة التعقيم المستعملة فلو كنا نعقم المعلق السابق في الحرارة الرطبة لأخذنا الـD- value الخاصة بـ *bacillus stearthermophilus*.

**نتيجة هامة:**

الـD- value معيار يخص الجرثوم، ودائماً تؤخذ قيمة الـD- value للميكروب المعياري المقاوم لطريقة التعقيم المدروسة.

فعلياً لا يوجد شيء اسمه $10^{-6}$ خلية جرثومية، لكن ضمان العقامة يصل لهذا الحد كوسيلة لجعل الحالة المثالية أقرب للواقع، فالـ0 خلية جرثومية الناجمة عن التعقيم بشروط مثالية قد لا تكون صفراً بل $10^{1}$ مثلاً، لذلك تغلبنا على المثالية بمثالية مناقضة.

## 4) عامل التعطيل Inactivation Factor

هو نسبة الانخفاض في عدد الجراثيم من العدد البدئي ⇐ ضمان التعقيم المطلوب $[10^{-6}]$.

**وهو يعطى بالعلاقة:**

$$IF = \frac{t}{D}\log(10) = \frac{t}{D}$$

بالتعويض في مثالنا السابق:

$$t = 8D \Rightarrow IF = 8$$

### سمات عامل التعطيل

1) يتعلق عامل التعطيل بجرعة التعقيم أو درجة الحرارة والعلاقة بينهما طردية على عكس العلاقة بين جرعة التعقيم أو الحرارة و *D- value* والتي كانت عكسية:

هذا الأمر نلاحظه بديهياً أنه كلما زدنا درجة حرارة التعقيم سيحدث التالي:

**يزداد IF ويقل زمن التعقيم**

2) يزداد عامل التعطيل كلما كان تركيز الجراثيم في المعلق البدئي أكبر، فمثلاً معلق يحوي:

$$10^{2}\ cFu/mL \Rightarrow IF = 10^{8}$$

$$10^{4}\ cFu/mL \Rightarrow IF = 10^{10}$$

$$10^{6}\ cFu/mL \Rightarrow IF = 10^{12}$$

وبالتالي كلما زاد عدد الجراثيم ⇐ زاد عامل التعطيل ⇐ زادت درجة الحرارة (الفترة) اللازمة للقضاء على الجراثيم، لذلك قلنا أن تفاعل الجرثوم مع المواد المضادة للميكروبات كمي.

وإليكم جدولاً يظهر بعض المصطلحات الخاصة بالتعقيم لأشهر طرائق التعقيم:

| Sterilization protocol | Biological indicator (BI) | D-value | IF |
|---|---|---|---|
| Moist heat (121°C for 15 min) | B.stearothermophilus | 1.5 min | 10 |
| Dry heat (160°C for 2 hours) | B.subtilis (var.niger) | Max 10 min | 12 |
| Irradiation (25 KGy, 205 Mrad) | B.pumilus | 3KGy (0.3 Mard) | 8.3 |

✵ نستطيع من هذا الجدول حساب الزمن اللازم لعملية التعقيم في أي طريقة، ولنأخذ مثلاً التعقيم بالحرارة الرطبة:

$$IF = 10 \text{ ,D- value} = 1.5 \Rightarrow t = 15 \text{ minutes}$$

**← ملاحظة فيما يتعلق بالحرارة الرطبة \الأوتوكلايف تحديداً**

كما ورد في الجدول فإن التعقيم بالأوتوكلايف يكون بالدرجة 121°C مئوية فترة 15 دقيقة، وإن الـD- value هي 1.5 لكن حقيقة أن الـD- value للمشعر الحيوي المستخدم بالأوتوكلايف هي مجال [1.5 → 2 mins] وعليه يجب أن يكون زمن التعقيم بين 15 → 20 دقيقة **لكن نحن نكتفي بـ15 دقيقة فما السبب؟**

**هاااام جداً:**

يصعب تثبيت درجة الحرارة على الدرجة 121°C عند التعقيم، فيحدث هنا ارتفاع عن هذه الدرجة يستمر الارتفاع حتى تصل درجة الحرارة إلى 126°C ، عندها نكون أمام احتمالين:

⇦ **أوتوكليف الكتروني:** يتم قطع مصدر الطاقة مباشرة حتى تعود للـ121°C

⇦ **أوتوكليف عادي:** عند الوصول للـ126°C يفتح صمام الأمان ليعيد الحرارة للـ121°C

**إذاً لدينا ازدياد بدرجة الحرارة ينجم عنه:**

✓ **زيادة الـ**IF بشكل كبير

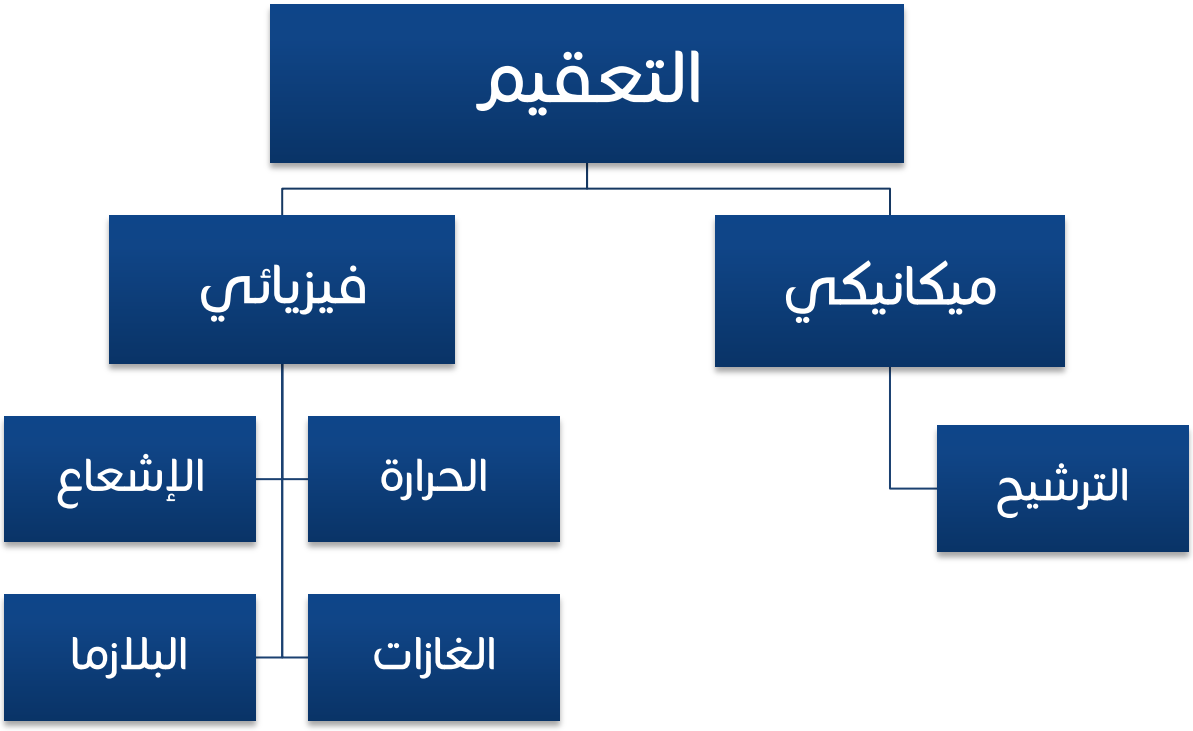
✓ **نقصان الـ**D- value

وهنا انزياح الIF يعدل انزياح الـ D- value ⇐ تبقى فترة التعقيم ذاتها

## 5) $F_0$ concept

**نتحدث عنه عندما نأخذ التعقيم بالحرارة**

## رابعاً: تصنيف طرائق التعقيم




ملاحظة {1}:

الغازات تتضمن بعض المطهرات الكيميائية [$H_2O_2$-فورم ألدهيد...] وننوه هنا أ،نها ذات تأثير المعقم لأنها بالشكل الغازي.

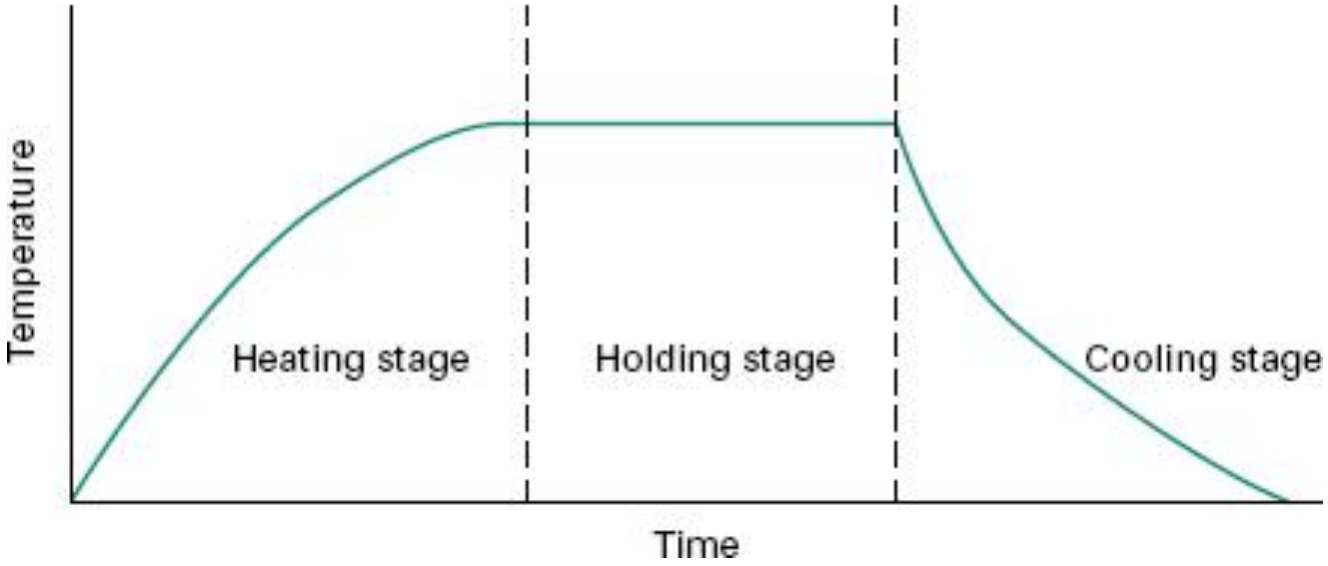
ملاحظة {2}:

ورد معنا سابقاً بعض المطهرات التي تمتلك فعالية على البذيرات وأطلقنا عليها المعقمات الكيميائية، وهي من وسائل التعقيم ولكن لن نتوسع بها الآن.

**نبدأ الآن بالطريقة الأولى (سيدة التعقيم) وهي \الحرارة**

# التعقيم بالحرارة

## أولاً: أطوار دورة التعقيم الحراري




**كما نلاحظ أن هنالك 3 أطوار هي:**

### i. طور التسخين Heating Stage

**وفيه يتم رفع درجة الحرارة وصولاً للحد المطلوب [121°C في حالة الصاد الموصد].**

### ii. طور الثبات Holding Stage

**هو الزمن اللازم والكافي لإنجاز عملية التعقيم، وفي بداية هذا الطور يتم بدء حساب (15 دقيقة).**

## iii. طور التبريد Cooling Stage

إذ لا نستطيع أن تفتح الجهاز مباشرة بعد طور الثبات لأن درجة الحرارة تكون عالية.

**ملاحظة:**

عند رفع درجة الحرارة في الطور الأول تموت بعض الجراثيم وبعضها يتحول لبذيرات يتم القضاء عليها في الطور الثاني.

## ثانياً: $F_0$ concept

هو الزمن اللازم {بالدقائق} المكافئ لفعالية التعقيم في درجة حرارة معينة، والتي تعطي ذات التأثير المميت للجراثيم فيما لو أجريت بدرجة الحرارة المطلوبة.

### الشرح:

كما أخذنا قبل قليل فإن الزمن يبدأ حسابه من طور الثبات وينتهي عند نهايته ولكن كلا من طوري التسخين والتبريد يقدمان حرارة تؤدي لقتل نسبة من الجراثيم لا يمكن أن ننكر وجودها.

**أثناء التسخين:**

ترتفع درجة الحرارة حتى تصل للـ $121°C$ مثلاً وحتى الوصول لهذه الدرجة فإن جزء من الجراثيم سيموت، هذا الموت بالطبع لن يكون بسرعة وفعالية قتل الجراثيم في طور الثبات، فعلى سبيل المثال [4 دقائق بالدرجة $100°C$ من طور التسخين قد تضاهي 0.5 دقيقة بالدرجة $121°C$] من طور الثبات.

ملاحظة + تجربة منزلية

علاقة المادة العضوية مع الحرارة تختلف عن المعادن:

1- عند سلق بيضة لمدة 15 دقيقة فإنها تتخثر ولا يمكن أن نعكس هذا التأثير.
2- جرّب: اسلق بيضة لـ5 دقائق ثم اتركها في الماء الساخن لـ10 دقائق ستلاحظ أنها تخثرت كما لو أنها سُلقت لـ15 دقيقة.

## وهذا يشرح تعريف الـ$F_0$ concept

### أثناء التبريد:

قد نتصور أن الجرثوم يفقد الحرارة هنا لكن في الواقع العكس هو الذي يحصل، فالجرثوم ليس كالأجسام المعدنية [تكتسب الحرارة بالتسخين وتفقدها بالتبريد]، وإنما هو مادة حية عندما يكتسب حرارة يتحول لشكل آخر غير قابل للعكس، لذلك أثناء التبريد فإن الجهاز يفقد حرارته والجرثوم يكتسب هذه الحرارة لذلك تزيد حرارته.

إذاً أيضاً هنالك نسبة من الجراثيم تموت في طور التبريد.

### استخدامات الـ$F_0$ concept// المثال هو الصاد الموصد //

**1] غذائياً :**

- هنا يستفاد منه كثيراً، فكثير من المواد الغذائية قد يحدث لها تغيّرخواص الطعم والقوام واللون إذا ما عرضت للحرارة العالية فترة طويلة، لذلك يستفاد من عملية التعقيم الحاصلة.
- في طوري التبريد والتسخين ,فنلاحظ أن دورة التعقيم تستغرق 12 دقيقة بدل 15دقيقة.

**2] دوائياً :**

لا يمكن أبداً أن ننزل عن 15 دقيقة مهما كانت نسبة الجراثيم التي تقتل في طوري التسخين والتبريد وذلك أنه المواد التي ستعقمها (بالأوتوكليف مثلاً) نعرف سلفاً أنها تتحمل هذه الحرارة وثابتة طول فترة التعقيم فلا داعي لإنقاص الزمن لأن إنقاصه سيقلل ضمان العقامة وبالطبع لا مصلحة لنا في ذلك.

## حساب الـ$F_0$ concept

- في المجالات التي نهتم بها بقيمة الـ$F_0$ concept غالباً ما يكون الأوتوكليف الكترونياً لكي نستطيع حساب قيمة الـ$F_0$.

- ويمكن حساب الـFo بطريقتين إمّا بيانيّاً من خلال المساحة تحت المنحني Area under curve الناتجة من رسم درجة حرارة الصادّ الموصد مقابل زمن التعقيم على ورق رسم بيانيّ خاصّ، أو يمكن حسابها رياضيّاً من خلال العلاقة التالية:

$$F_o = \Delta t \times 10^{\frac{T-121}{z}}$$

حيث: $\Delta t$: هي الزمن الفاصل بين درجات الحرارة المقاسة.
$T$: درجة حرارة المئويّة للمنتج الذي يتمّ تعقيمه في الزمن t.
z: هي قيمة الـz-value للجرثوم المرجعيّ وذكرنا أنها 10 °C.

**مثال:** عند استخدامك لجهاز الصادّ الموصد في التعقيم لديك مزدوجة حراريّة تقيس بفواصل زمنية ثابتة $\Delta t = 1\ minute$ ولاحظت فيها ثبات درجة الحرارة عند قيمة 115 مئويّة لمدّة دقيقة واحدة ما زمن Fo المكافئ في التعقيم لهذه الحرارة؟

**الحل:**

$$F_0 = 1 \times 10^{\frac{115-121}{10}} = 0.25\ minutes$$

أي يمكن اجتزاء 0.25 دقيقة من زمن دورة التعقيم الكلّيّ (وهو 15 دقيقة) نتيجة ثبات درجة الحرارة عند 115 مئويّة لمدة دقيقة واحدة.

## ثالثاً: أنماط التعقيم بالحرارة

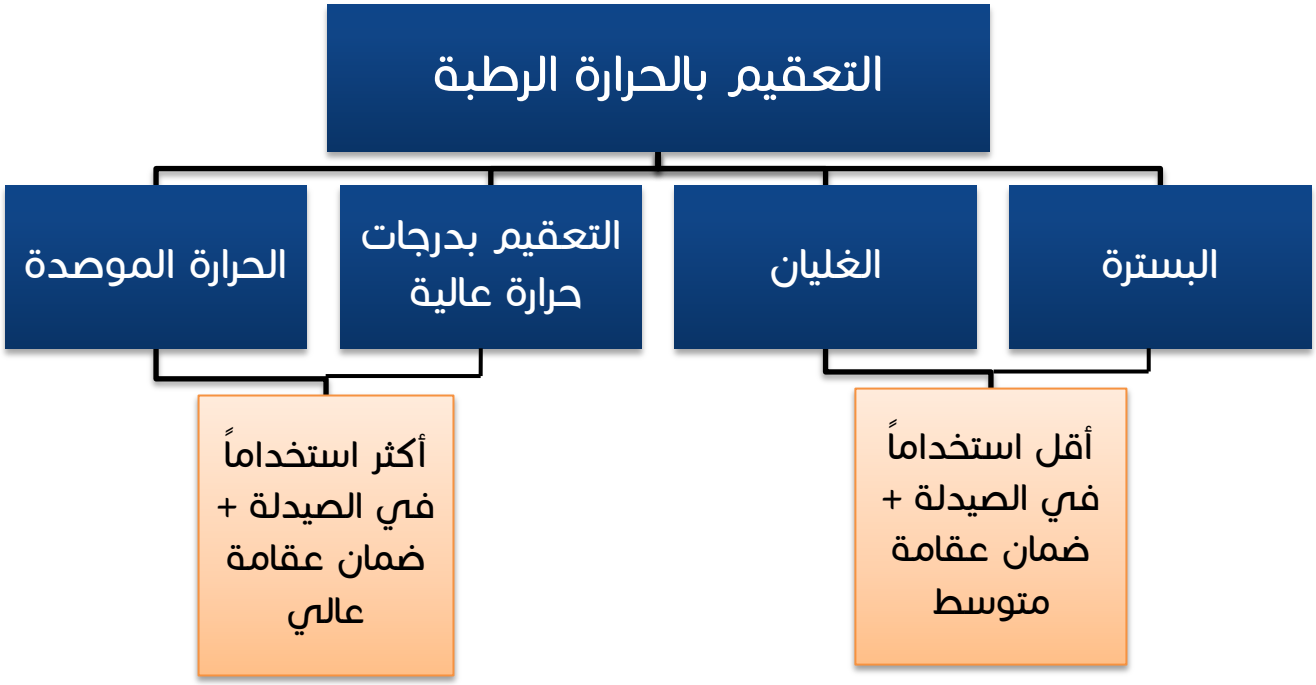
**يوجد نمطان أساسين هما:**

1) التعقيم بالحرارة الجافة: مثالها أفران التعقيم
2) التعقيم بالحرارة الرطبة: مثالها الأوتوكليف

ويتفرع من هذين النمطين الأساسيين عدة طرق تحت كل منهما.

نبدأ الآن بدراسة أنماط التعقيم بالحرارة الرطبة:

# التعقيم بالحرارة الرطبة




## I. البسترة

ليست فعلياً طريقة تعقيم ولكنها وُضعت هنا لأنها تعتمد على الحرارة الرطبة وهي عملية لإنقاص عدد الجراثيم الموجودة إلى الحد اللاممرض.

ومن المنتجات المعروفة في مجال البسترة {الحليب المبستر} والذي يحضر بطريقتين:

### 1) البسترة البطيئة Holding Method

← بالدرجة 63 لنصف ساعة

← تحافظ على القيمة الغذائية وهي عملية بسترة منزلية

← لا تؤثر على الأشكال الإعاشية

2) البسترة السريعة Flash Method أو HTST [High Temprature- Short Time]

⇦ تتم بالدرجة 72 لمدة 15 ثانية.

⇦ أكثر شيوعاً صناعياً، ولا تؤثر على الأشكال الإعاشية.

⇦ الحليب المتواجد بالأسواق والمكتوب عليه عبارات \مبستر\ صُنع بهذه الطريقة

**ملاحظة:**

**الحليب المبستر يتلف بعد 3 أيام لأن الجراثيم التي بداخله تخربه، وهو مختلف تماماً عن الحليب العقيم.**

## II. الغليان

- هو طريقة تعقيم مقبولة، بضمان عقامة مقبول (أقل من واحد بالمليون)، نضطر أحياناً لقبوله لعدم وجود طريقة أخرى.
- يتم إجراؤه بالتسخين لدرجة 100°C لمدة 4 ساعات.
- فعال على أغلب الأشكال الإعاشية.

### الفعالية على الـspores:

1) **الأبواغ**: من الممكن بعد 4 ساعات غليان أن يتم التخلص من الأبواغ.

2) **البذيرات**: غير فعالة، حتى لو سخنا 20 ساعة متواصلة لكن تم تسخير الغليان بآلية غير مباشرة ليكون فعالاً على البذيرات بعملية تدعى "التندلة Tyndallization"، والتي تتم وفق الآتي:

I. **فترة راحة**: بوجود الرطوبة فإن البذيرات تنتش

II. **عندما تنتش البذيرات**، يغلي الماء مما يؤدي للقضاء على 70٪ من الجراثيم التي أنتشت و 30٪ يتحول لبذيرات بسبب الحرارة.

III. **فترة راحة**: نخفض درجة حرارة الماء (الحاوي على النسبة المتبقية من البذيرات) تدريجياً، وعندما نصل للدرجة 57 تعود البذيرات لتنتش.

> ملاحظة:
>
> هنالك طريقة (لم يذكرها الدكتور) تدعى "المكثفة Inspissator" مشابهة للتندلة والفرقأنها تجري بدرجة حرارة أخفض هي 80-85 لأن بعض المواد تتخرب بالغليان.

IV. **نقوم بالتسخين مرة أخرى** ⇐ يتم القضاء على 70٪ [من الـ30٪] و 30٪ [من الـ30٪] يتحول لبذيرات.

V. نكرر العملية السابقة مرة أخرى، فتكرار عمليات التسخين المتقطة لـ3 مرات يكون كافي لإعطاء عقامة بضمان عقامة مقبول.

## III. الصعق بدرجات حرارة عالية

بعض المواد تتخرب بدرجات الحرارة التي تضمن تعقيمها، وبعضها لا يمكن تعريضه للحرارة فترة طويلة لأنه سيتخرب أيضاً، في هذه الحالة عندما نريد [عقامة+عدم تخرب] نلجأ لهذه الطريقة.

### المبدأ

تقوم هذه الطريقة على تعريض المادة المراد تعقيمها لدرجة حرارة عالية، فترة قصيرة من الزمن ومن ثم نبردها بسرعة، هذه الفترة كفيلة بالقضاء على الجرثوم، وغير كافية لتبدأ المادة بالتخرب (غير كافية لأن أي مادة حتى تتفاعل تحتاج فترة من الوقت حتى تكتسب طاقة التنشيط اللازمة للتفاعل وفي حالة الصعق فالطاقة موجودة لكن الفترة اللازمة لاكتسابها غير موجودة).

**أمثلة:**

## 1) السيرومات السكرية:

- نلاحظ أنه يكتب عليها دكستروز {المماكب المعين للغلوكوز وله ذات الفعالية}، على الرغم من أن الموجود في جسمنا هو الغلوكوز، لكن السبب الذي من أجله لا يكون الغلوكوز مستخدماً في السيرومات هو أنه متخرب بالحرارة [ يتكرمل عند درجة 105]
- أما الدكستروز فهو أثبت \لكنه غير ثابت بالدرجة 121°C لمدة ربع ساعة\ لذلك يعقم بالصعق بالدرجة 143°C فترة 3 دقائق ثم نبرد مباشرة.

## 2) الحليب العقيم:

- على عكس الحليب المبستر- فالحليب العقيم لا يحوي جراثيم (لتخربه) ولهذا فإن فترة حفظه طويلة.
- هو الحليب المتواجد بالسوق والذي يُكتب عليه:

*UHTM [Ultra Heated Treated Milk]*

- يُحضر بالدرجة 140°C لـ4 ثواني ثم يُبرد بسرعة.

# IV. الحرارة الموصدة [أوتوكليف]

# أو البخار تحت الضغط Steam Under Pressure

طريقة تعقيم دستورية، وتعد من أفضل طرق التعقيم، **والتعقيم فيها يعتمد على البخار.**

## المبدأ

**هو تفاعل حلمهة**، وتفاعل الحلمهة كما نعلم **يحتاج لعاملين هما:**

1) الماء

2) الحرارة

يتم نقل الماء والحرارة إلى الجرثوم بوساطة ناقل هو البخار.

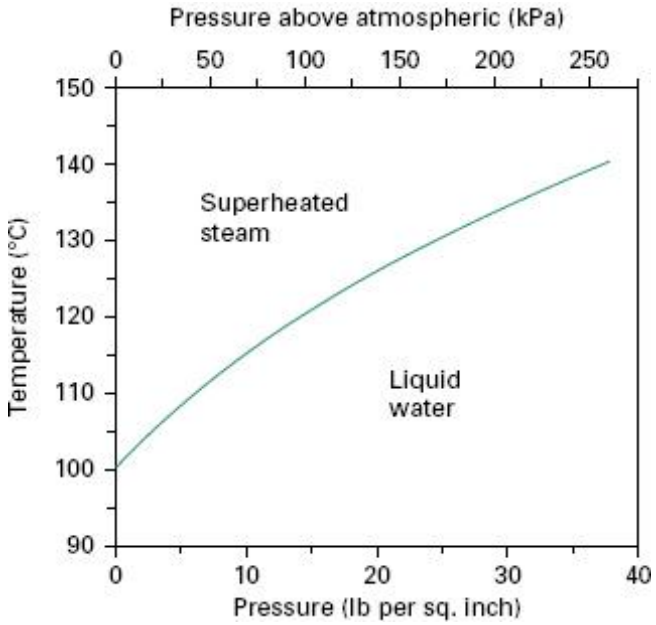
## البخار المستخدم في التعقيم \شروطه وأنواعه\

### أولاً: الشروط (هاااامة)

1) [يُحفظ بصماً] حتى يكون البخار عامل تعقيم جيد يجب لدى ملامسته جزء أبرد منه (الخلية الجرثومية) أن يتحول لماء، متخلياً عن 80٪ من طاقته الحرارية.

2) أن يكون بالحالة الحدية \وهي الحالية التي تجعل الشرط الأول ممكناً\

#### تذكرة بالحالة الحدية




هي الحالة التي توافق انتقال المادة من طور إلى طور آخر تحت شروط محددة من الحرارة والضغط.

أي: صلب ← سائل

و: سائل ← غاز [هي التي تهمنا]

وحسب الشكل فإن هذه الحالة تقع بين 121°C و 134°C هنا يكون البخار مشبعاً بالرطوبة ويستطيع تحقيق الشرط الأول.

#### تحت الـ 121°C:

نلاحظ أننا أصبحنا في الطور السائل ⇐ هنا محتوى الرطوبة عالي لكن حرارته لا تكون كافية.

**فوق الـ 134°C:**

يتشكل بخار لكن هذا البخار فقير جداً بالرطوبة وحرارته عالية ولا يستطيع هذا البخار التحول إلى ماء عند ملامسته جزء أبرد منه ويدعى بـ"**البخار عالي الحرارة** Super Heated Steam"

**إذاً** | عملية ضبط الحرارة والضغط عند استخدام الأوتوكليف هي عملية بالغة الأهمية.

**ولهذا يتواجد صمام الأمان الذي يفتح في حالتين هما:**

1) **عندما تصل الحرارة إلى 126°C ⇐ يعيدها الصمام إلى 121°C**

2) **عندما يرتفع الضغط داخل الأوتوكليف ⇐ يخفضه مانعاً تشكل الـ** super heated steam.

**ويبين لنا الجدول التالي درجات الحرارة المستخدمة في التعقيم بالأوتوكليف مع الأزمنة الموافقة**

| Temp (c°) | Holding Time (min) | Steam Pressure | | IF* |
|---|---|---|---|---|
| | | (KPa) | (Psi) | |
| 115 | 30 | 69 | 10 | 5.2 |
| 121 | 15 | 103 | 15 | 10 |
| 126 | 10 | 138 | 20 | 21 |
| 134 | 3 | 207 | 30 | 40 |

**ملاحظة على الجدول:**

**لاحظ الفرق الكبير للـIF بين الدرجة 121 و126 والذي كما قلنا يعدل مثالية الـD- value وانزياحها، ويبقي الزمن ثابتاً.**

## ثانياً :أنواع البخار

1) **مشبع**: وله نوعان: أ- مشبع جاف

ب- مشبع رطب

2) جاف (حرارة جافة): وهو ذاته الـ Super Heated Steam

## I) البخار المشبع الرطب

- هو البخار الذي يتجمع فوق الماء الذي تولد منه [أي لدينا ماء نسخنه فيتشكل فوق هذا الماء بخار، هذا البخار "مشبع رطب".
- وهو المطبق بجهاز الأوتوكليف الموجود في مخبرنا.

## II) البخار المشبع الجاف

- وهو البخار الذي يتولد بعيداً عن مكان التأثير.
- أي لدينا ماء نسخنه فيتشكل بخار ينتقل عبر أنابيب إلى حجرة التعقيم، أي أن مكان التأثير هنا مختلف عن مكان التولد.
- نرى الأوتوكليف المعتمد عليه في مجال الصناعة، حيث يستخدم أوتوكليف ضخم يستوعب أن تدخل سيارة محملة بالمواد المراد تعقيمها.

يمكن تشبيه نوعي البخار السابقين بالبخار المتولد في ابريق الشاي، فالبخار الذي يتجمع فوق الماء المغلي هو الرطب، أم البخار الذي يخرج من مصب الابريق هو الجاف.

## III) البخار الجاف (عالي الحرارة) Super Heated Steam

- هو بخار يفقد الصفة الحدية وبالتالي يمكن اعتباره ظاهرة طفيلية .
- عموماً لا يمكن إلغاء وجوده في أي أوتوكليف ولكن يسمح بنسب لا تتجاوز 5٪
- وهنالك عوامل تؤدي إلى زيادته هي:

انتبه:

كلا النوعين معقم فعال ولا فرق بينهما من حيث جودة التعقيم.

## A. زيادة الضغط داخل حجرة التعقيم

حسب المخطط ⇐ بارتفاع الضغط سنبعد أكثر عن الصفة الحدية للبخار وبالتالي ستزيد نسبةالبخار عالي الحرارة، لذلك يوجد صمام الأمان الذي يعيد الضغط لما كان عليه.

## B. تفاعل الإماهة

- والذي نراه عند تعقيم مواد عالية المسامية [كالقطن]، هنا يأتي البخار ويعقم الطبقة الأولى، فيدمص الماء (تتبلل) وتشكل حاجزاً مائياً يمنع دخول البخار إلى باقي طبقات المادة.
- البخار عندما يصطدم بهذه الطبقة يفقد ماءه لكن ليس حرارته، فيتحول إلى *super heated steam*.

**والحل هنا:**

⇦ نلجأ إلى التخلية، فبالتخلية يتبخر الماء المشكل للطبقة الحاجزية ويعود البخار مشبعاً بالماء و يخترق باقي طبقات المادة، لكن بعد قليل نعود لمشكلة تشكل الحاجز المائي والبخار عالي الحرارة.

⇦ لذلك نلجأ إلى التعقيم بشكل نبضات (بخار ثم تخلية بخار ثم تخلية... الخ)

## C. نقل البخار من المرجل (مكان توليده) إلى حجرة التعقيم

فخلال انتقاله هذه المسافة قد يتعرض لنقص الحرارة والضغط فيتحول جزء منه لماء، مما يؤدي لتوليد الحرارة، هذه الحرارة سيمتصها باقي البخار، عندها سيتحول إلى *Super Heated*.

**معلومات يجب أن نثبتها:**

1. التعقيم بالحرارة الرطبة (أوتوكليف): هو الأسرع.
   التعقيم بالحرارة الجافة: هو الأكثر فعالية
2. البخار حتى يكون فعالاً يجب أن يلامس كل جزء من أجزاء الهدف المراد تعقيمه.

ملاحظة:

الفقرة التالية تعود إلى المحاضرة الأولى \ نوردها هنا لأنّ الدكتور ذكرها اذ أنه أعطى المحاضرة وقتها دون سلايدات وأوردها الآن

## إضافة إلى المحاضرة الأولى

**يُصنف الهواء الناتج عن عمليّة الفلترة ضمن درجاتClasses، وتختلف طريقة تسمية هذه الدرجات بين بريطانيا والولايات المتّحدة الأمريكيّة، ففي بريطانيا يكون التصنيف من A إلى D، وفي الولايات المتّحدة يكون التصنيف ضمن 6 درجات من 1 إلى 100.000(1-10-100-1000-....)، والهيئة الدوليّة للمواصفات والمقاييس لديها تصنيف يدعى ISO.**

ملاحظة: الدرجات الخاصة بالصناعة الصيدلانيّة هي الدرجات التالية:

- الدرجة الأولى: **ISO 5 = Class 100 = Class A .**
- الدرجة الثانية: **ISO 6 = Class 1000 = Class B.**
- الدرجة الثالثة: **ISO 7 = Class 10000 = Class C.**
- الدرجة الرابعة: **ISO 8 = Class 100000 = Class D.**

**ولكلّ درجة من الدرجات السابقة معايير خاصة بها مثلاً:**

## تعريف Class 100 للنقاوة Purity

حتى تندرج العيّنة ضمن هذا الصنف يجب:

| | |
|---|---|
| أن لا يتجاوز عدد العوالق Particles الموجودة في القدم المكعّب الواحد الـ 100 عالقة ولا تتجاوز أبعادها 0.5 ميكرون. | أو ألا يتجاوز عدد العوالق في المتر المكعب الواحد الـ 3500 عالقة ولا تتجاوز أبعادها 0.5 ميكرون. |

**أمثلة: إذا أخذنا عيّنة هواء حجمها قدم مكعب وقمنا بعد العوالق الموجودة فيها فكان العدد:**

- *95* عالقة ولا أي منها أكبر من *0.5* ميكرون فيندرج تصنيف العيّنة ضمن *Class 100*.
- *105* عالقة ولا أيّ منها أكبر من *0.5* ميكرون فنحن لسنا ضمن تصنيف *Class 100*.
- *20* عالقة واحدة منها بعدها *0.6* ميكرون أيضاً لا نكون ضمن *Class 100*.

**⬅ يتم عد العوالق بواسطة عداده الجزيئات الالكترونيّة (شعاع ضوئيّ تمرّ عبره العوالق الموجودة بالعيّنة وعند مرور كلّ عالقة يعطي نبضة تدلّ على حجمها)، وهذا الجهاز يقيس النقاوة *purity* ولا يقيس العقامة *sterility*.**

## تعريف Class 100 للعقامة sterility

**المتر المكعّب الواحد يجب أن يحوي أقلّ من *3* خلايا جرثوميّة (قديماً كان التعريف: المتر المكعّب الواحد يجب أن يحوي أقلّ من خليّة جرثوميّة واحدة).**

# الهواء المضغوط Compressed Air

- له بعض التطبيقات في الصناعة الصيدلانيّة، من الأمثلة على استخداماته: مجانسة المساحيق والمعلّقات، تأمين التهوية لبعض عمليّات التخمير، وكمزوّد للطاقة عند تصغير أبعاد الأجزاء بعملية الانحشار *impaction*.
- يُعقّم بالحرارة الجافة بدرجة *160°C* لمدة ساعتين.

**ملاحظة:**

في العمليّات العقيمة الحرجة يتمّ تخليص الهواء من كل العوالق الموجودة فيه التي يزيد حجمها عن 0.1 ميكرون باستخدام HEPA filter، وبالنسبة للعديد من العمليّات الأخرى يكون المعيار المسموح من العوالق هو أقلّ من 100 عالقة في قدم مكعّب واحد لا تتجاوز أبعادها 0.5 ميكرون.

La Fin

## أضف ملاحظاتك:

By : R. Kh. & Bilal Ta.

السعر: 115 ل.س