

التلوث الميكروبي في الأشكال غير العقيمة

د. مصطفى العموري

29/10/2018

RB Pharmac

ميكروبيولوجيا صيدلانية | نظري

أهلاً وسهلاً فيكم بالمحاضرة الخامسة ، وإذا كنتم عم تدرسوها خلال الفصل
ف انتو فعلا أبطال وما بينخاف عليكم
يلا انطلقووا

فهرس المحاضرة :

• العوامل الفعالة على السطح	2	• التهرب للمركبات الصيدلانية	13
• عوامل أخرى مضادة للميكروبات	4	• المكونات الحساسة للتهرب	15
• استراتيجية التطهير	6	• مظاهر الغزو الجرثومي	21
• مشاركة مضادات الميكروبات	7	• العوامل المؤثرة في تهرب الشكل الصيدلاني	23

تاسعاً: العوامل الفعّالة على السطح Surface-active agents

وهي إما **شرسبية** أو **شرجبية** أو **مذبذبة** أو **غير متشردة** وذلك وفقاً لشحنة المجموعة المحبّة للماء في جزيئاتها، وفقط المركبات الشرجبية لها فاعلية مضادة للجراثيم.

مبدأ عملها المضاد للجراثيم في الغالب هو من خلال خفض التوتر السطحي للخلية الجرثومية ← وبالتالي تخريبها وانفجارها.

العوامل الفعالة على السطح الشرجبية

تقع جميعها ضمن ما يعرف بمشتقات **الأمونيوم الرباعية** Quaternary Ammonium Cations (QACs).

لها تأثير **مطهر**، ومنها **البنز الكونيوم كلورايد**، **والسيتريمييد**.

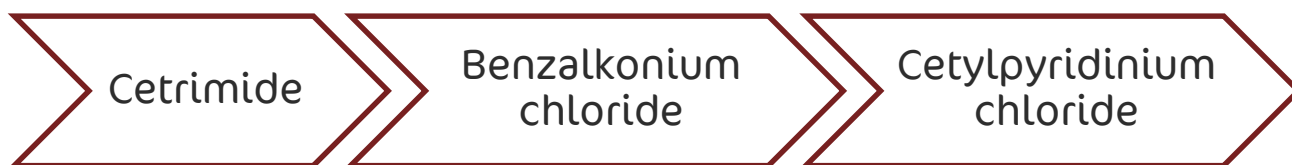
شاع استخدامها لسهولة تحضيرها، وثباتيتها، وتكون غير مزعجة بالتراكيز المطبّقة على الجلد (أي ليس لها تأثير سمّي محسوس على الخلايا، فهي لا تحرق الجلد ويمكن تطبيقها حتى على الجروح)، ولا تترك لون (أثر) مكان التطبيق على الجلد وعلى الضمادات والملابس، لكن التراكيز العالية منها أو المضاعفة قد تسبب حروق في الجلد.

تكون فعالية هذه المركبات بشكل عام ضد **إيجابيات الغرام** أكثر من سلبيات الغرام (فعاليتها ضد **الزوائف منخفضة**)، والشكل الفعّال منها هو الشاردة الإيجابية، وبالتالي وجود الشوارد السلبية مكان التطبيق أو في الماء المستخدم للتمديد (مثل ماء الحنفية) يخفّض من تأثيرها، كما تنخفض فعاليتها بوجود العوامل الفعالة على السطح "التوين".

كما أن وجود مواد عضوية في مكان التطبيق مثل المصل والبراز والحليب تنقص بشدة القدرة القاتلة للجراثيم لهذه المركبات وتكاد تنعدم.

تثبط نمو الفطور فقط، وليس لها أي تأثير على البذيرات الجرثومية والأبواغ الفطرية والمتفطرات.

- غير سامة، وذات تحمل جيد، وتطبق على الجلد والأغشية المخاطية لذلك تستعمل في تعقيم الجروح، وتستعمل كمادة حافظة في بعض الأشكال الصيدلانية.
- ينصح في كل الأحوال باستعمالها بالتناوب مع البيغوانيدات مثل الكلورهيكزidine، والهدف من ذلك منع الميكروبات من تطوير مقاومة على المادة المضادة للميكروبات في المشافي، نذكر منها:



1. سيتيل تري ميتيل أمونيوم بروميد (السيتريميد) Cetrimide:

وهو قليل الاستخدام بين الناس لكن قد يدخل بشكل مشاركات، كما أنه يثبط نمو جميع الجراثيم ما عدا الزوائف فهي غير حساسة له، لهذا السبب يوجد وسط زرع يسمى سيتريميد آغار Cetrimide agar وهي تنمو عليه، وهذا دليل عملي على أن مشتقات الأمونيوم الرباعية لا تؤثر على سلبيات الغرام، وإنما تؤثر فقط على إيجابيات الغرام أي فعاليتها منخفضة.

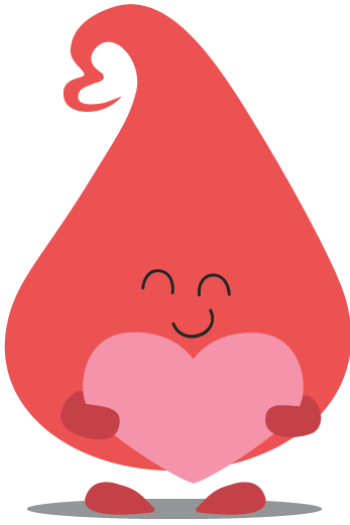
2. بنزالكونيوم كلوريد Benzalkonium chloride:

- فعاليتها على إيجابيات الغرام أكثر من سلبيات الغرام.
- وجود الشوارد السلبية والعوامل الفعالة على السطح يقلل من فعاليتها.
- في حال التراكيز العالية تكون السمية عالية والفعالية أقل، لذلك يكون التمديد ضروري.

وهو أكثر استخداماً من السيتريميد، وفَعَّال في درجة حموضة معتدلة إلى قلوية قليلاً، وغير فعال تماماً في pH أقل من 3.5.

لا يستخدم كمادة مضادة للفطور في pH حامضة

وتكون سميته كسائر المطهرات مرتبطة بالتركيز (فبالتركيز المطبقة على الجلد لا يملك تأثيرات مزعجة، أما بالتركيز العالية يكون كاوي وحارق).



وكلا المركبين السابقين (كلور البنزالكونيوم والسيتريميد) يستخدمان بشكل واسع في الجراحات البولية والنسائية بشكل محلول مائي أو محلول كحولي أو بشكل كريمات.

3. سيتيل بريدنيوم كلوريد Cetylpyridinium chloride

عاشراً: عوامل أخرى مضادة للميكروبات

الأميديئات الثائية Diamidines: أرشيف

تنخفض فعالية هذه المركبات في الـ pH الحامضة وبوجود الدم والمصل، ويمكن للجراثيم أن تطوّر مقاومة سريعة لها.

من هذه المركبات البروباميديين Propamidine والذي برومو بروباميديين Dibromopropamidine، ويستعملان بشكل ملح إيزوسيانات.

يستعمل الأول كقطرة عينية بتركيز 0.1% لمعالجة الإصابة بالمتحولات، بينما يستعمل الثاني في المعالجات الموضعية.

الأصبغة Dyes

تمتلك جميعها تأثير مطهر جيد.

ومنهما **برمنغنات البوتاسيوم** وهي مادة مطهرة ممتازة، وتمتلك فعل أكسدة قوي جداً فتستخدم بتركيز قليلة للتطهير، وتستخدم بخاصة ضد الطفيليات.

كما تستخدم لغسيل الخضروات وتفضل على حمض الخل وحمض الليمون، إلا أنها تسبب تغيير في الطعم أو اللون، بالإضافة إلى أن هناك مشكلة في تطبيقها على الجلد حيث تصبغ الجلد بلون «بنّي»، وهذه سيئة أدت إلى تراجع استعمالها وكاد أن ينعدم مع أن فعلها المؤكسد قوي جداً.

ومع ذلك يمكن أن تطبق في حالات خاصة، ولا يمكن أن تعطى داخلياً.

من الأصبغة أيضاً يوجد **بنفسجية الجانسيان** (البنفسجية المبلورة)، **الأخضر للماء**، **خضرة الملاشيت**، **زرقة الميتيلين**، وتستخدم في تلوين الجراثيم.

لهذه الأصبغة تأثير مثبّط للجراثيم والفطور وقد تستخدم لهذه الغاية موضعياً، إلا أن تلوينها للجلد والثياب يعتبر من أهم محددات استعمالها، بالإضافة لما يثار عن تأثيرها المسرطن.

استعملت **مشتقات الأكردين** مثل **البروفلافين** Proflavine و**الأكريفلافين** Acriflavine و**الأميناكرين** Aminacrine في معالجة بعض الجروح والحروق، غير أنها بطيئة التأثير وغير فعّالة ضد الفطور والبذيرات.

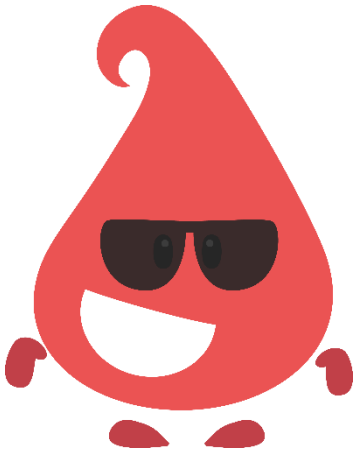


مشتقات الكينولين Quinoline derivatives

😊 قليلة الاستعمال، ويقتصر تأثيرها المضاد للجراثيم على إيجابيات الغرام.

😊 وتستخدم بشكل محاليل مطهرة فمويًا.

😊 أهم مشتقاتها **كلوريد الديكوالينيوم** Dequalinium chloride، وهو مستعمل بشكل أقراص مص Lozenge لمعالجة التهاب البلعوم.



تذكر أن الكينولون هو صاد حيوي، أما الكينولين هو مادة مضادة للميكروبات.

استراتيجية التطهير Disinfection policy

تشمل استراتيجية التطهير جميع الإجراءات التي نتخذها لخفض عدد الجراثيم أو الحمل الجرثومي إلى الحد اللامؤذي أو المقبول (وهي هدف عمليات التنظيف والتطهير)، أو إزالة جميع أشكال الحياة الميكروبية (وهي هدف عمليات التعقيم).

🦠 تهدف الاستراتيجية لمنع حدوث تطور مقاومة عند الجراثيم، وتتم إما بمشاركة أكثر من مطهر أو بالتناوب.

🦠 كما ذكرنا أن كل قسم من أقسام المشفى له خصوصية في التعامل مع المادة المطهرة، لذلك في كل مشفى يجب أن يكون هناك مركز يسمى «مركز مراقبة الإنتان» وظيفته مراقبة أقسام المشفى ومراقبة الجراثيم والإنتانات التي تحدث فيها، حيث لا يفيد استخدام مادة مطهرة واحدة لكل أقسام المشفى، فكل مادة مطهرة عندما نختارها يجب أن تتلاءم لتقضي على الجرثوم الذي نخشى وجوده في القسم.



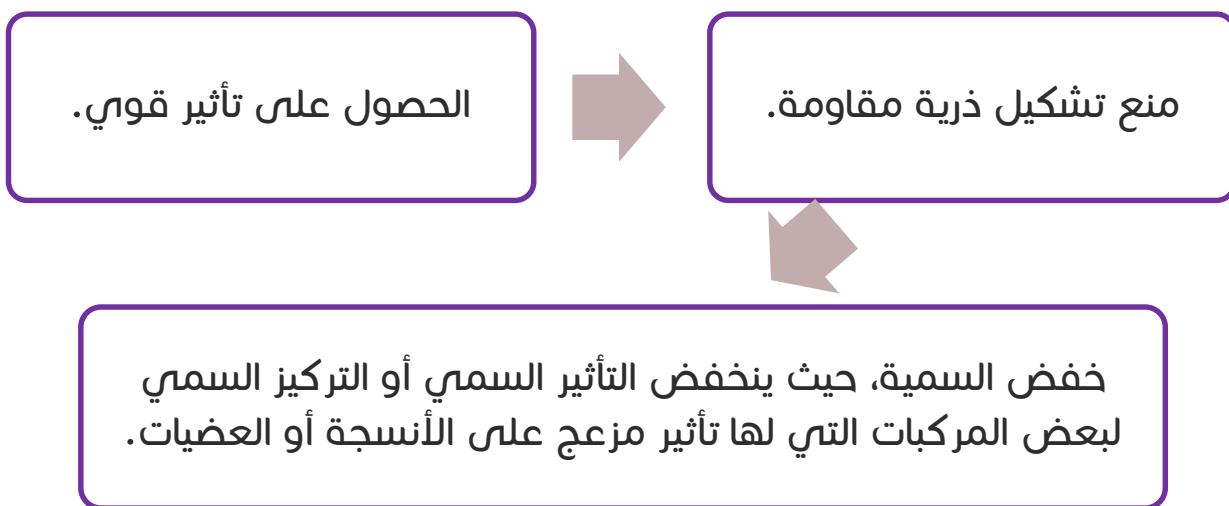
❗ ولا ننسى أن نأخذ بعين الاعتبار أسلوب تطبيق المادة المطهرة، ففي بعض الأحيان تكون المادة المطهرة في شروط التطبيق المثلى ممتازة، ولكن عند تطبيقها في شروط غير مثالية ➡ تصبح غير فعّالة.

❗ وتختلف الاستراتيجية المتبعة حسب القسم وحسب المرضى والجراثيم، فكل قسم له خصوصية وكل مشفى أيضاً لها خصوصية بالنسبة لعملية التطهير، فمفهوم استراتيجية التطهير يشبه إلى حد ما مفهوم شخصنة العلاج.

مشاركة مضادات الميكروبات

❗ نلجأ إلى مشاركة مضادات الميكروبات عندما لا يكفي مطهر واحد لإعطاء الفعاليّة المطلوبة ضد العضوية الدقيقة، مع الانتباه إلى كون المطهرين يختلفان بـمكان (آلية) التأثير.

❗ عموماً نلجأ إلى المشاركة للأسباب التالية:



❗ وتكون مفضّلة عند تطبيق الـ Antiseptics (أي على السطوح الحيّة)، حيث نكون هنا محدّدين بالنسبة للتركيز المستخدمة وبـعوامل أخرى، فتكون هذه الطريقة جيدة للحصول على تأثير مطهر كبير بأقل سمية ممكنة.

من الأمثلة على مضادات الجراثيم التي يمكن مشاركتها مع بعضها: (للاطلاع)

غلوتار ألدهيد 95% + فينول (أو فينات) 1.64%.
الماء الأوكسجيني 7.35% + فوق أوكسيد حمض الخل.
الماء الأوكسجيني 1% + فوق أوكسيد حمض الخل.
الكلورهيكزيدين مع الكحول.
اليود مع الكحول.
البوفيدون اليودي.

من المشاركات العملية أيضاً نذكر:

مشاركة مشتقات الـ EDTA مع مشتقات الأمونيوم الرباعية (مثل البنزالكونيوم كلورايد)

• تزيد فاعليتها ضد الزوائف لكنها تخفّض الفعالية ضد المكورات العنقودية الذهبية.

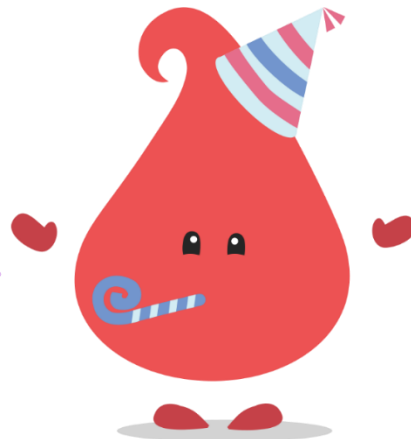
ومشاركة الـ EDTA مع البارابينات

• تزيد فاعليتها ضد سلبيات الغرام.

مشاركة الصوابين مع الهيوكلوريت

• تعطي تأثير منظّف ومطهّر.

وهكذا ينتهي حديثنا عن المواد
المضادة للميكروبات وننتقل إلى
الحديث عن الشكل الصيدلاني

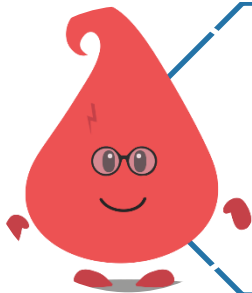


التلوث الجرثومي في الأشكال الصيدلانية غير العقيمة

🔴 **بنتذكروا** حبايبنا أن هذه الأشكال تحتوي ضمنها أنواع محددة من الجراثيم وبأعداد محددة لا تتجاوزها، فمن ناحية النوع توجد جراثيم يُرفض وجودها بشكل كامل في الشكل الصيدلاني وليس بسبب إمرضيتها مثل السالمونيلا حتى لو كانت بكمية قليلة مرفوضة لأن وجودها دليل على تلوث من صرف صحي، وتذكر سيادتكم أن infectious dose من السالمونيلا هو 10^9 أما إذا كانت 10^5 فاحتمال أن تصاب 25%.

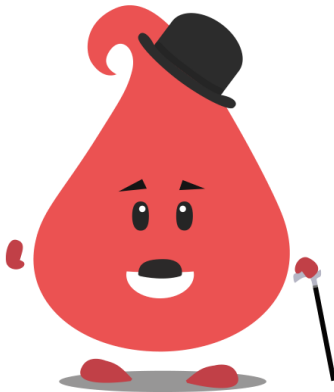
🔴 وتختلف الجراثيم التي يُمنع وجودها باختلاف الشكل الصيدلاني الغير عقيم وباختلاف مكان التطبيق والاستعمال، فمثلاً الستاف اوريوس لا تسبب مشكلة بالطريق الفموي، أما عند وجودها بالأشكال الجلدية ستسبب مشكلة، فهي من أكثر الجراثيم التي تسبب مشاكل جلدية.

🔴 أما من ناحية الكم فيُشترط مثلاً ألا يزيد المحتوى الجرثومي عن 100 CFU/ml في الشراب



في بلادنا يُسمح بوجود 500 CFU/ml بهدف ترخيص سعر المنتج، وذلك لأن الـ Quality العالية تتطلب تكلفة عالية وبالتالي سعر غالي 💰

وتكون وظيفة الميكروبيولوجيا هي منع تخزينها من الجراثيم الموجودة بداخلها.



فما هي العوامل التي تسرع التخرب الجرثومي أو تزيد ثباتية الشكل الصيدلاني؟؟؟

أولاً: جملة الحفظ Preservative system

وهي مجموعة من العوامل المسؤولة عن حفظ الشكل من التخرب أو منع النمو الجرثومي، وهي المادة الحافظة 90% والعوامل المساعدة 10%، وتشمل طبيعة المستحضر وطبيعة السواغات والـ pH والعوامل الفيزيائية والكيميائية.
 العמוד الفقري لجملة الحفظ هو المادة الحافظة والعوامل الفيزيائية والكيميائية.

العوامل المساعدة لا يُشترط وجودها دوماً، ولكن إن وُجدت فهي تدعم تأثير المادة الحافظة.

ثانياً: نوع الأذية Types of spoilage

أذية مباشرة:

يكون سببها الأدوية الملوثة infection induced by contaminated medicine، وهذا لا يعني أن تسبب الأشكال الصيدلانية أضراراً (مثل التهاب بلعوم أو لوزتين أو أمعاء...) نتيجة تناول شراب أو شكل صيدلاني ما، فالجراثيم التي يُسمح بوجودها ضمن الأشكال الصيدلانية كما نعلم هي جراثيم غير مؤذية (غير ممرضة).

ما قد يحصل هو انتقال لأمراض خطيرة عندما نكون غير قادرين على تمرير الشكل الصيدلاني ضمن معايير الميكروبيولوجيا الصيدلانية، وغالباً تكون الفيروسات هي المسؤولة عن هذه الأذيات. ☹️

فعندما يكون لدينا مشتقات الدم مثلاً (بلازما، كريات حمراء أو بيضاء، أو صفائح أو العامل الثامن أو البروتينات...) مصدرها الوحيد هو الإنسان، وهذه المركبات لا نستطيع إخضاعها لمعايير الميكروبيولوجيا الصيدلانية وهي التعقيم، فلا يمكن تعقيم الكريات الحمراء مثلاً بالصد الموصد autoclave، والبلازما الحاوية على البروتينات لا

يمكن إخضاعها لحرارة أكثر من 56°C ولا يمكن تعقيمها بالترشيح أيضاً ولا بإضافة معقّمات كيميائية، فهذه المكونات سيتم حقنها لاحقاً ومن غير المعقول أن نحقن المطهرات!

👉 فإذا كان الدم ملوّث بفيروس التهاب الكبد (B أو C) أو بالـ HIV فإنها كلها ستنتقل للمريض المُتلقي لمشتقات الدم.

📌 الـ HIV ينتقل عند إعطاء العامل الثامن لمرضى الناعور.

ولا توجد طريقة لضمان تفادي العدوى غير ضمان المُعطي (أي أن نستبعد دم المتبرعين (المصابين ونقتصر على دم (الأسوياء).

📌 لكن المشكلة هنا في الاختبارات التي نجريها لضمان خلوّ مشتقات الدم من الجراثيم والفيروسات ⇐ هي أنه توجد فترة حضانة (الفترة بين العدوى وظهور الأعراض)، حيث يكون المريض في هذه الفترة مُعدي Infectious ولا تظهر عليه علامات المرض، وتكون نتيجة الاختبار سلبية مع أن الفيروس أو الجرثوم موجود بالدم، ولذلك لا يُنصح بإجراء التحاليل عند الشك بحدوث عدوى قبل مرور شهر (الشك بانتقال عدوى من أدوات الحلاقة مثلاً) وقد تطول هذه المدة أو تقصر حسب الكائن.

👉 ففي حالة التهاب الكبد B أو C تكون فترة الحضانة **أسبوعين**.

👉 أما في حالة HIV فتكون **6 أسابيع**.

📌 أي هنا الشكل الصيدلاني يلعب دور عامل ناقل مباشر للأذية، ومن الأشكال الأخرى التي يمكن أن تنقل الأذية الخيوط الجراحية والعدسات اللاصقة والمسكرة ⑥⑥، حيث تنقل العدسات اللاصقة والمسكرة الإصابة بالزائفة الزنجارية P. aeruginosa، أما التالك فينقل المطثيات الكزازية ⇐ لذلك يجب أن تكون عقيمة ومعالجة للتخلص من بذيرات المطثية الكزازية.

🔴 ونلاحظ ازدياد الاهتمام بالمواد التجميلية¹ Cosmetics من الناحية الميكروبية، فهذه المواد تبقى على تماس مع الجلد لمدة طويلة نسبياً.

الأذية غير الهباشرة:

- 🔴 الأذية الناتجة عن تخرب الشكل الصيدلاني نفسه.
- 🔴 تنتج عن وجود microorganism الشكل الصيدلاني الذي يحوي مجموعة من المواد الكيميائية الموضوعة معاً بتوازن دقيق من ناحية الشروط الفيزيائية والكيميائية بحيث لا تتأثر هذه المواد مع بعضها.
- 🔴 فإذا وجدت الجراثيم نفسها في بيئة شروطها ملائمة للنمو (وجود سكر، ماء، وشروط حفظ غير كافية أو غير ملائمة...) ستنمو وستستهلك المواد الموجودة فيها مُنتجة العديد من المستقلبات.

وبدورها المستقلبات بتواجدها في الشكل الصيدلاني ستسبب خلل في الشروط الفيزيائية أو الكيميائية.

- ➡ فإما أن تؤهب لتفاعلات كيميائية ينتج عنها مواد سامة (خاصة الفطور).
- ➡ أو انفصال المستحلب إلى أطواره، أو قد تغيّر الـ pH وبالتالي تؤثر على ثباتية المادة الفعّالة، فالتغيرات الفيزيائية والكيميائية يمكن أن تؤدي إلى ظهور مواد ذات تأثير غير مرغوب على الشكل الصيدلاني.

لذلك الـ Formula يتم وضعها وفق قواعد بحيث تؤمن ثباتية كل المكونات مع بعضها أبسطها الـ Water activity والـ pH.

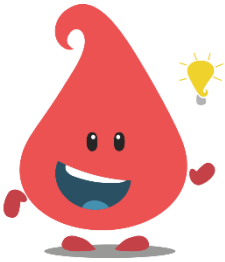
¹ كانت تأخذ ترخيص من وزارة الصناعة فقط، لكن الآن يوجد جمعيات خاصة معنية بالـ Cosmetics، ودراسات الأدوية بدأت بالتطرق لصفات هذه الأشكال الموجودة بالتداول.

التخرب الكيميائي والفيزيوكيميائي للمركبات الصيدلانية Chemical and physico-chemical deterioration of pharmaceutical product

ما هي العوامل المؤثرة على الثباتية الفيزيائية والكيميائية للشكل الصيدلاني، بمعنى آخر هل كل الجراثيم الموجودة بمختلف الأشكال الصيدلانية يمكن أن تسبب هذا التخريب الفيزيائي والكيميائي؟؟



بالطبع لا، يجب أن تكون هنالك عوامل تسمح للجراثيم بالنمو، هذه العوامل هي:



1. البنية الكيميائية لمكونات الشكل الصيدلاني:

فالشكل الحاوي على سكر ورطوبة مثل الشراب يتخرب بشكل أكبر من الأشكال غير الحاوية على هذه العوامل، بينما يكون الإليكسير الحاوي على الكحول أكثر ثباتاً من الشراب البسيط من هذه الناحية، كذلك غياب المادة الحافظة سيزيد من احتمال التخرب.

2. نوع وكمية العضويات الدقيقة الموجودة:

النوع: الفطور أشد خطراً على الشكل الصيدلاني من الجراثيم (حيث يبدأ التخرب بالفطور وينتهي بالجراثيم)، فالفطور تمتلك قدرة على التحمل والتكيف والتلاؤم أكبر من الجراثيم².

الكمية: كلما زاد عدد العضويات الدقيقة أكثر كان التخرب أسرع.

² تذكر: كلما زادت نسبة الفطور من النسبة الكلية للحمل الحيوي في الشكل الصيدلاني شكّل ذلك عامل خطورة أكبر على تخرب هذا الشكل.

3. نوع المواد الناتجة عن التفاعلات الكيميائية المُحدثَة بفعل وجود المتعضيات الدقيقة وإذا كان من الممكن استخدامها كمصدر للطاقة وزيادة النمو الجرثومي أم لا:

مثلاً: هناك تخمّر للسكر في الشكل الصيدلاني \Leftarrow وهذا التخمر ينجم عنه كحول \Leftarrow وهذا الكحول يساعد على حفظ الشكل الصيدلاني من المتعضيات الدقيقة، ولكن بالمقابل قد يتفاعل الكحول مع أحد مكونات الشكل الصيدلاني مؤدياً إلى تخرّبه.

4. الخواص الفيزيائية والكيميائية للمكونات الخاصة بالبيئة المحيطة بالعضويات الدقيقة:

مثل الـ pH: تغييرها يمكن أن يسمح بنمو الجراثيم التي تنتج مواد سامة لها تأثير على الشكل الصيدلاني والمريض.

فالعوامل السابقة هي التي تجعل الشكل الصيدلاني ثابتاً أو غير ثابتاً ضد التأثير المزعج للجرثوم.

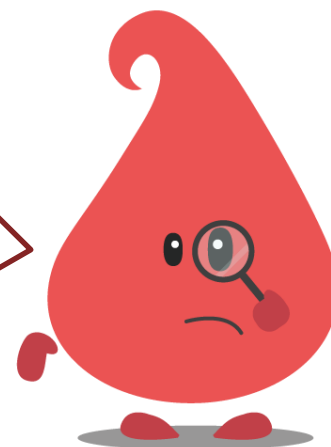
وبالإجمال فإن خطورة التلوث غير المباشر في الأشكال الصيدلانية أقل من خطورة التلوث المباشر، ففي الأذيات غير المباشرة يكون الشكل الصيدلاني هو المستهدف في التخرب، ويرافق تخربه تغيّرات فيزيائية وكيميائية، وهذه التفاعلات غالباً ما ينتج عنها تغيّرات محسوسة في المنتج من شكل ولون ورائحة تمثل ما يشبه الإشارة والتحذير من استعمال هذا المنتج، وغالباً ينتج عنها أعراض سميّة أو تلبك معوي يمكن التخلص منها \Leftarrow أقل خطورة.

أما في الأذيات المباشرة يلعب الشكل الصيدلاني دور ناقل أو وسيلة لنقل الخمج أو الجرثوم دون أن تتخرب صفاته الفيزيائية أو الكيميائية \Leftarrow لذلك هي الأخطر.



المكونات الحساسة للتخرب الميكروبي ضمن الشكل الصيدلاني

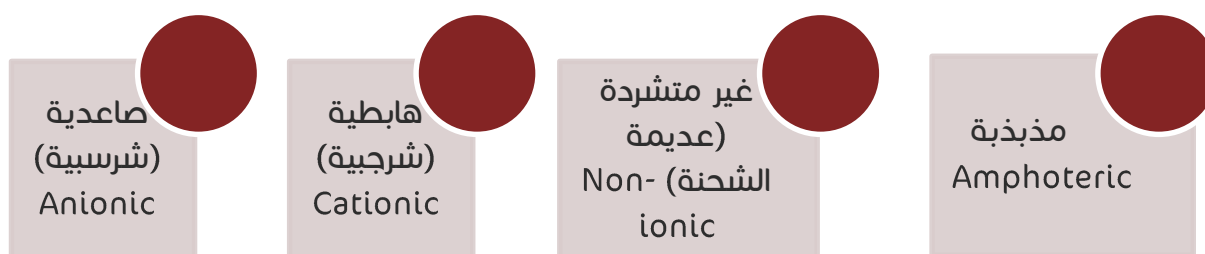
قد يتبادر إلى أذهاننا السؤال البسيط التالي: هل يوجد مكون من مكونات الشكل الصيدلاني بمنأى عن التخرب الجرثومي؟؟؟؟



نكاد نجزم بأن الجزء الوحيد من الشكل الصيدلاني الذي لا يتأثر بالجراثيم هو العبوة container، فالعبوات إما أن تكون زجاجية وهي الأفضل أو بلاستيكية أي لا تعاد هذه المواد لمكوناتها الأولية الكربون (الفحم) والهيدروجين، فلا يوجد إنزيم قادر على تفكيك عرى هذه البوليمرات لموادها الأولية، بينما باقي مكونات الشكل الصيدلاني ستتأثر بآلية أو بأخرى، ونبدأ بهذه المكونات تباعاً:

1. العوامل الفعالة على السطح Surfactants:

بأنواعها الأربعة:



وتستخدم في الأشكال الصيدلانية متعددة الأطوار، وكل أنواع العوامل الفعالة على السطح تتأثر بالتخرب الجرثومي بآليات مختلفة كالأكسدة أو إضافة مجموعات ألكيل.

2. المتماثرات العضوية Organic polymers:

تستعمل البوليميرات كمواد مائلة أو حاملة أو رافعة للقوام أو حافظة لتجانس الأشكال الصيدلانية.

وتكون العديد من هذه المتماثرات عرضة لتأثيرات مجموعة كبيرة من الإنزيمات الميكروبية التي تعمل على كسر التماثر وتعطي شدف وأجزاء مغذية لها.

وللمتماثرات الطبيعية صيغة عامة $(C_6H_{12}O_6)_n$.

ولكل متماثر طبيعي إنزيم خاص يخربه ويحوله إلى سكاكر بسيطة تُستهلك في عملية النمو والاستقلاب.

في الجدول التالي أهم هذه الإنزيمات والركازات المؤثرة عليها:

الركازة	الإنزيم
النشاء	الأميلاز
البكتين	البكتيناز
كربوكسي ميتيل سيللوز CMC (وليس الـ Alkyl cellulose)	السيللولاز
Polyuronides مثل صمغ الأكاسيا والكثيراء	اليورينيداز
Dextran	الديكستراناز
البروتين	البروتياز

كل البوليميرات الطبيعية قابلة للتخرب بالجراثيم ما عدا الآغار (الغراء) Agar، المستخدم كحامل للمواد المغذية في الأوساط الزراعية، بدليل أننا بعد حضان الجرثوم في وسط صلب يحوي آغار ومواد مغذية لا نلاحظ تخرب الآغار وظهور حفرة مكان نمو المستعمرة.

٥ الجزيئات الصغيرة من البولي إيثيلين غليكول تتخرب بنتيجة عمليات الأكسدة المتعاقبة، أما الجزيئات الكبيرة منه فهي أكثر مقاومة.

٥ كل المتماثرات الصناعية المستعملة في التغليف والتعليب مثل النايلون والبولي ستيرين Polystyrene والبولي إستر Polyesters مقاومة بشكل كامل للتخرب الجرثومي، وهذا ما يؤدي للتلوث البيئي نتيجة تراكم هذه المواد في الطبيعة وعدم تخربها، ومن هنا جاءت مطالب جمعيات الحفاظ على البيئة بالتخلي عن أكياس النايلون والرجوع إلى الأكياس الورقية التي تتخرب بالعضويات الدقيقة والضوء.

٥ كذلك العبوات البلاستيكية والزجاجية ليست عرضة للتخرب الميكروبي، لأنه لا يوجد إنزيمات قادرة على حل هذه المواد.

3. العوامل الحافظة للرطوبة Humectants:

٥ هذه العوامل تضاف إلى الكريمات المرطبة والأشكال الصيدلانية الجلدية للحفاظ على رطوبته وعلى رطوبة الجلد (والرطوبة بشكل عام مزعجة لنا من الناحية الميكروبية).

٥ وهي أغوال ذات وزن جزيئي منخفض كالجليسيرول والسوربيتول، وهي تتخرب بفعل الجراثيم التي تستخدمها كمصدر للكربون.

4. الدسم والزيوت Fats & Oils:

لا تضاف المادة الحافظة للوسط الزيتي لأنها غير فعالة، وليس لأن الجراثيم لا تنمو بالوسط الزيتي مثل ما اتعلمنا بالصيدلانيات.

نقل الأذية: المرهم العيني لا تنمو فيه الجراثيم قولاً واحداً ولكن ممكن أن ينقل الأذية "يعني شو ييمنعو" (أي ممكن أن ينقل عصيات القيق الأزرق أو المتفطرات السلية).



بالبداية
تعو نتفق
عشغلتين:

ففي حال كان لدينا مرهم ملوث بالبذيرات ستبقى هاجعة وكامنة في المرهم حتى يتم استخدامه على العين، وعندها بسبب البيئة الرطبة ستنتش وتحدث الإصابة.

لذلك بالأشكال الصيدلانية **العقيمة** نضيف المادة الحافظة **للحفاظ فقط على عقامتها**، فالقطرة العينية لا تحوي مواد مغذية مثل السكاكر حتى تستطيع الخلية الجرثومية النمو.

أما في حالة **الطور الزيتي** أو الأشكال الزيتية فلا يتم إضافتها **لعدم فعاليتها**.

حيث لأن معظم المواد الحافظة يكون على شكل أملاح منحلة في الماء والذي يسهل عملية التبادل بينها وبين الخلية الجرثومية (وهي وسط مائي)، وبالتالي يسهل دخولها للخلية الجرثومية لمكان تأثيرها وتعطي فعاليتها، بينما بالزيت تكون المادة الحافظة غير فعالة علماً أنه يوجد مواد حافظة منحلة في الزيوت.

المواد الدسمة هي من المكونات الأساسية لبعض الأشكال الصيدلانية وخاصة المستحلبات والكريمات.

إذا كانت المواد الدسمة والزيوت **صافية نقية Pure** وبعيدة عن الماء (مثل السمّة التي تكون خالية من الماء) ما من خطر عليها من الجراثيم، أي أنها بمأمن من التخرّب الجرثومي حتى وإن احتوت على بذيرات أو جراثيم، لأنها غير ملائمة للنمو الجرثومي ولذلك تبقى ثابتة لعشرات السنين.

أما عندما تكون هذه الزيوت **على تماس مع الماء كالبزبدة** (التي تكون تقريباً 40% ماء و60% دسم) فإنها تبدأ بالتخرّب وتتغير بعض صفاتها، حتى وإن كانت محفوظة بالبرّد فقد ينمو عليها الفطور وهذه الفطور موجودة بالطور المائي.

فالجراثيم تبدأ بمهاجمة **الجزء من الحموض الدسمة المنحل في الماء** (الوظيفة الكربوكسيلية من الحموض الدسمة الحرة) وتخرّبه ويبدأ بالترنّخ، عندها يقتضي الأمر إضافة مواد حافظة لحفظها من التخرّب الجرثومي.

لذلك المراهم تعد ثابتة من ناحية التخرب الجرثومي، بينما الكريمات فمن الممكن أن تتخرب.

زيت الزيتون أكثر تخرباً من زيت الذرة، حيث زيت الذرة يتم الحصول عليه باستخلاص كيميائي فلا يوجد أي أثر للماء، ومن ثم لن نحتاج لمادة حافظة. أما زيت زيتون فيتم غسله قبل عصره ويتم الحصول عليه بعملية ميكانيكية (ضغط)، وبالتالي ستبقى نسبة من الماء ضمن الزيت مهما كانت عملية التنقية عالية \Rightarrow أي توجد قابلية لأن يتزنخ.

السمن لا يتزنخ لو ترك لعدة سنوات.

تعتبر الزيوت الهيدروكربونية الصيدلانية (مثل الفازلين وزيت البارافين) قليلة أو عديمة التخرب بالمتعضيات الدقيقة حتى ولو كانت على تماس مع الماء (ولكن هذا لا يعني أنها لا تنقل الميكروبات فقد تكون ملوثة بالمتعضيات الدقيقة وتنقلها إلى الأشكال الأخرى).

5. المنكهات والملونات Flavoring and coloring agents

غالباً ما تكون المنكهات عبارة خلاصات طبيعية مركزة للنباتات توافق عليها الجهات الوصائية بحيث لا تكون مؤذية للإنسان، وتضاف إلى الشكل الصيدلاني ليصبح أكثر تقبلاً من قبل المريض.

وجودها على شكل محلول خزن (أم) Stock solution ذو تركيز عالي وبنسب رطوبة منخفضة يقلل من تخربها ويجعلها مقاومة للميكروبات.

أما عند تمديدها وإضافتها للأشكال الصيدلانية تكون عرضة للتخرب بفعل الجراثيم الموجودة إن لم يكن هناك آلية حفظ مناسبة.

كلما كان الشكل الصيدلاني حاوٍ على مواد مغذية مناسبة لنمو الجراثيم زاد لدينا تخرب الشكل الصيدلاني، لذلك يفضل حفظها على شكل محلول مركز Stock solution أو أن يُضاف لها مادة حافظة أو أن تستخدم بالتركيز المطلوب بشكل طازج Freshly.

6. العوامل الدوائية العلاجية Therapeutic Agents

معظم المركبات الدوائية قد تكون عرضة للتلوث والتخرب بالمتعضيات، ومثال ذلك: القلويدات (مورفين، ستركنين، أتروبين)، ومسكنات الألم (الأسبرين، الباراسيتامول) والتاليدومايد، الباربيتوريات ... الخ، كل تلك المركبات يمكن أن تجد الخلايا الجرثومية طرق لتحليلها واستهلاك الكربون الموجود فيها.

أمثلة من الأرشفة

- تخرب الأتروبين في القطرات العينية.
- تخرب البنسلين V بالبسودوموناس التي تستخدمه كمصدر للفحم.
- تخرب الستيروئيدات بفعل الفطور، الذي لوحظ في الكريمات والحبوب المعرضة للرطوبة.
- تخرب الأسبرين بالإمهاء بفعل الجراثيم التي تنتج إنزيم الأستراز.
- تخرب الكلورامفينيكول في الأشكال الفموية بفعل الجراثيم التي تنتج إنزيم الكلورامفينيكول أسيتلاز Chloramphenicol acetylase.

7. المواد الحافظة والمطهرات Preservatives and disinfectants

المواد المطهرة والحافظة تكون أيضاً عرضة للتخرب بفعل الجراثيم، فعلى سبيل المثال تستقلب أنواع الزوائف Pseudomonas spp. مشتقات البارابين (بارا

هيدروكسي بنزويك أسيد) كالنيباجين والنيبازول حيث تستخدمها كمصدر للكربون، كما تم عزل أحد أنواع الزوائف من البوفيدون اليودي!

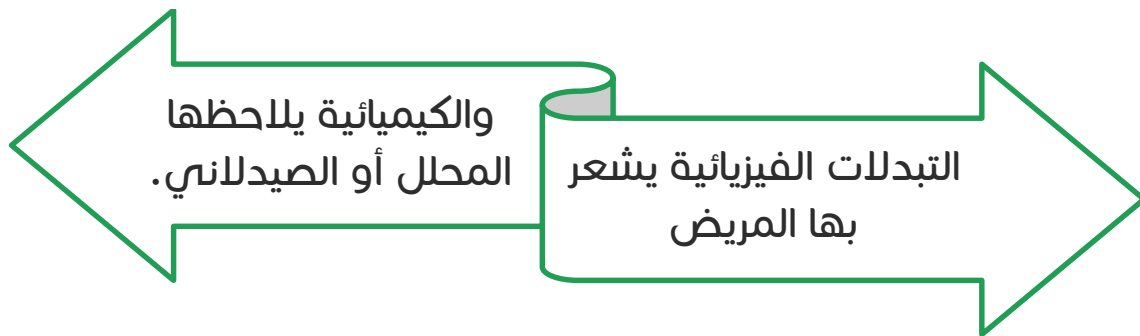
لذلك يجب أن تخضع المواد المعقمة التي تستعمل في المعمل الدوائي قبل أن تدخل إلى المعمل إلى اختبار العقامة.

هناك فرق بين أن تكون المادة المطهرة فعّالة على الجرثوم وأن يكون الجرثوم موجود بشكل مثبت بداخلها.

مظاهر الغزو الجرثومي للمنتج الصيدلاني

ما هي التبدلات التي تطرأ على الشكل الصيدلاني عند تخريبه بفعل الجراثيم؟؟؟

لدينا تغيرات فيزيائية وكيميائية.



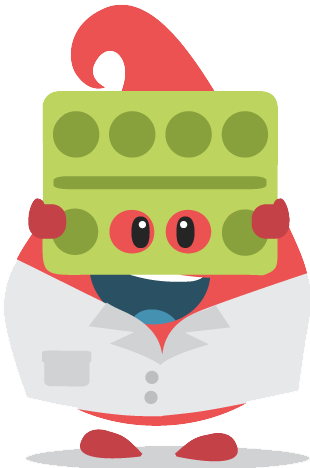
يمكن الاستدلال على الغزو الجرثومي بطرق عدة كالطعم والروائح الكريهة المنبعثة أو تغيير القوام، وكذلك قد نلاحظ تغيير اللون إما نتيجة اصطناع بعض الجراثيم الملوثة للأصبغة، أو نتيجة تغيير pH الوسط.

المريض الذي يقصد الصيدلية لا يفكر سوى بالحصول على منتج دوائي يكون فعالاً ويساعده على تجاوز المرض، فهو ضمناً يهتم جداً مسألة جودة الدواء لكنه لا يستطيع أن يقيّم - بثقافته المحدودة في هذا المجال - هذه الجودة، وسيعوّل بشكل شبه كامل على ما يمليه عليه الصيدلاني وسيثق بخبرته في اختلاف جودة الأدوية عن بعضها البعض.

❶ ولذلك من مسؤولية الصيدلاني قبل صرف الدواء للمريض التأكد من سلامته والانتباه لبعض الأمور التي يمكن ملاحظتها عيانياً والتي تشير بوضوح إلى وجود مشكلة في الشكل الصيدلاني، ومن الأمثلة على ذلك:

❷ في المعلقات مثلاً من المهم جداً أن تبقى المادة الفعالة الموجودة بشكل معلق قابلة لإعادة التبعر بالرج، وألا تشكل cake صلبة جداً، وإلا فإن جرعة الدواء ستكون غير متجانسة وربما أدى ذلك إلى عدم الحصول على الفعالية إطلاقاً، ومن هنا يجب على الصيدلاني عند صرف المعلق الذي حُزن على الرف لفترة طويلة لا أن يخبر المريض بضرورة الرج جيداً قبل الاستخدام فحسب، وإنما ينبغي أن يختبر هذا الأمر بنفسه كي يتجنب صرف الدواء في حال كانت فيه مشكلة من هذه الناحية.

❸ مثال آخر يتعلق بالفيالات الحاوية على المضادات الحيوية بشكل مسحوق، هذه الفيالات ينبغي عند إضافة الماء إليها أن تعطي لوناً حليبيّاً لأن المادة الدوائية لا تنحل هنا وإنما تكون بشكل معلق، فإذا وجد الصيدلاني بنفسه عند حل الفيال أو أخبره المريض الذي استعمله أنه يعطي لوناً شفافاً بعد الحل ⇐ فإن ذلك يدل على وجود مشكلة في الشكل ينبغي على الصيدلاني أن يأخذها بعين الاعتبار.



نستنتج من ذلك يتحمل الصيدلاني في الصيدلية مسؤولية مراقبة بعض التغيّرات التي تصيب الشكل الصيدلاني (الظاهرة على الأقل)، وإن الاقتصار في عمله على صرف الأدوية وكتابة إرشادات الاستخدام فيه تقزيم كبير لدور الصيدلة ومسؤولياتهم في هذا المجال. ❤

العوامل المؤثرة في تخرّب الشكل الصيدلاني جرثومياً

1. نوع وحجم الزرعة البدئية الملوثة:

🧐 ذكرنا سابقاً أن التفاعل بين الميكروب وبين المادة المضادة للميكروب تفاعل كمي، فعند زيادة عدد الجراثيم البدئية في الشكل الصيدلاني \Leftarrow يجب علينا زيادة تركيز المادة الحافظة المستخدمة، ولكن المادة الحافظة في الأشكال الصيدلانية وخاصةً التي تؤخذ داخلياً لها تركيز سمي لا يجوز تجاوزه، أي لا يتم زيادة التركيز بشكل عشوائي.

فكلما زادت كمية الجراثيم الملوثة للشكل الصيدلاني تمّ استهلاك قسم أكبر من المادة الحافظة وقلّت قدرة الحفظ.

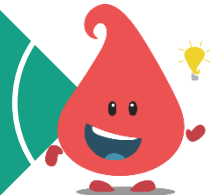
🧐 عدد الـ microorganism المسموح به في الشكل الصيدلاني ثابت يجب ألا يزيد عن 100 CFU/ml ، ويجب ألا يزيد عدد الـ Molds عن الـ 20% (أي تكون البكتيريا 80، والعفونات 20).

🧐 الـ Mold مقاومة وتنتشر وإذا وُجدت بيئة تسمح لها بالانتاش تنتش لتعطي عفن، ومنه يأتي الخطر لأنه أكثر قدرة على تحمل الشروط السيئة للحياة وأكثر قدرة على التلاؤم والتكيف، لهذا السبب التخرّب يبدأ بالفطر وينتهي بالجراثيم.

توضيح: لماذا نخشى على تلوث الشكل الصيدلاني بالفطور أكثر من الجراثيم؟



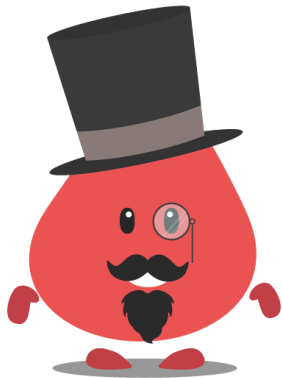
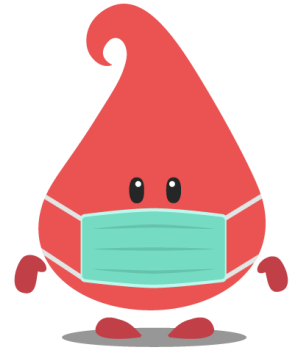
السبب في ذلك أن الفطور تتحمل نشاطاً مائياً أقل من الجراثيم وهي قادرة Water activity على التلاؤم مع قلّته بشكل أكبر.



٥٠ حسب دستور الأدوية يسمح بـ 100 CFU/ml في الشكل الصيدلاني ولكن هذا الكلام قاصر.

👉 كلما زاد عدد الـ CFU من العفن قلنا أن الشكل الصيدلاني أكثر عرضة للتخرب وأكثر خطورة عليه من البكتيريا.
👉 لهذا السبب يجب ألا يزيد العدد الكلي من العفن عن 20-30% في الشكل الصيدلاني.

سؤال: في حال وجود تلوث هل نستطيع إضافة كمية زائدة من المادة الحافظة أعلى من الحد المسموح به، جزء منها سيقوم بقتل الجراثيم الملوثة والقسم الآخر يبقى حراً في الشكل الصيدلاني ليمنع تلوثه أثناء الاستخدام، بحيث لا يزيد تركيز القسم الحر المتبقي عن الحد المسموح به؟؟



٥٠ **الجواب:** لا، لأن المريض عند استهلاكه للشكل الصيدلاني يقوم بأخذ القسم الحر من المادة الحافظة وأيضاً القسم المرتبط بالجراثيم، حيث يتحلل الجرثوم داخل الجسم (لأنه مادة عضوية) وتتحرر المادة الحافظة التي كانت مرتبطة بمواقع تأثيرها داخل الجرثوم ⇐ وبالتالي ستسبب سمية له، لأن تركيزها سيكون أعلى من الحد المسموح به.

٥٠ المواد الأولية المستخدمة في تحضير الشكل الصيدلاني الغير عقيم يجب أن تكون موافقة للمواصفات الدستورية، بحيث لا يزيد محتواها الجرثومي عن حد معين هذا الحد سميناه **Microbial limit**.

توصيـح:

🕒 فلنفترض أن الـ Microbial limit للمواد الأولية يجب ألا يتجاوز 2000 CFU/g.

🔍 فقـمنا باختبار هذه المواد الأولية فوجدنا أن المحتوى الجرثومي Bioburden هو 5000 CFU/g \Rightarrow وبالتالي يتم رفضها.

🔍 أما في حال كانت مثلاً 1500 CFU/g \Rightarrow هنا يتم قبولها، لكن نسجل أن المحتوى الجرثومي 1500 CFU/g.

🔍 فلو أخذنا 100 ml تحوي غرام واحد من هذه المواد سيصبح لدينا 1500 CFU/100 ml، وبعد عدة عمليات إحصائية احتمالية وتقريبية نحصل على نتيجة أن هذا الشكل الصيدلاني يجب ألا يزيد محتواه الجرثومي عن 60-70 CFU/ml في حال زادت لـ 90 CFU/ml فإن قدرته على البقاء على الرف ضعيفة (مع أن الحد المسموح 100 CFU/ml)

طب ليش؟؟؟

🕒 وذلك لأن المادة الحافظة ليس لها علاقة بالجراثيم وإنما لها علاقة بشيء واحد فقط ضمن الشكل الصيدلاني وهي **السمية أو التركيز** المستخدم، والذي يتم زيادته حسب سمية المادة الحافظة وليس بشكل عشوائي، حيث أن المادة الحافظة تتوزع بشكل متساوي بين الشكل الصيدلاني والخلية الجرثومية، والفعال منها فقط هو الجزء الموجود بشكل حر في الوسط المائي، وفي حال زاد عدد الجراثيم لسبب ما سنحتاج لجزء أكبر من المادة الحافظة ليقوم بتثبيتها وبالتالي قل الجزء الفعال.

كلما اقتربنا من الـ Microbial limit \Rightarrow يزداد الخطر على الشكل الصيدلاني.

🕒 في الأشكال الصيدلانية نكون محددين بتركيز المادة الحافظة، فكلما ازدادت الكمية البدئية من الجراثيم الملوثة للشكل الصيدلاني قلّت قدرة الحفظ وكان الشكل الصيدلاني أكثر عرضة لخطر التخرب الجرثومي، لأننا لا نستطيع زيادة تركيز المادة الحافظة فوق حد معين.

ماهي أسباب تغير المحتوى الجرثومي أو زيادته:

- ① أن تكون المواد الأولية ملوثة بشكل غير عادي.
- ② الاضطرابات في عمليات تنظيف الأجهزة تؤدي إلى زيادة المحتوى الجرثومي للأشكال الصيدلانية، فقد تتراكم نتيجة العمل البقايا التي لا نستطيع إزالتها بعمليات التنظيف المتكررة، وبالتالي تُشكّل هذه البقايا بؤر لنمو الجراثيم، وانفصال هذه الكتل الجرثومية لسبب أو لآخر سيؤدي إلى انتشارها ضمن الشكل الصيدلاني، وبالتالي زيادة المحتوى الجرثومي له.
- ③ حصول تغيير في إجراءات الإنتاج مما يسمح بنمو جرثومي غير متوقع أثناء عملية التعديل (مثل إضافة مرحلة، إزالة مرحلة، تكسر جسم معين في المعمل).
- ④ كذلك تغير العامل الذي يقوم بعمليات التنظيف يؤدي لتغير هذا العدد، لذلك الصناعة الدوائية الروتينية تحد من التلوث نوعاً ما (أي التغيير في إجراءات الإنتاج يؤدي إلى تغير في صفات الشكل الصيدلاني).
- ⑤ حصول تدمير أو تخريب (انفجار) في موقع التصنيع أثناء التحضير.
- ⑥ كمية كبيرة من الجراثيم النامية في أحد أنابيب التزويد بالمكونات انفصلت تلقائياً.
- ⑦ بالإضافة إلى إساءة معاملة الشكل الصيدلاني بشكل كبير أثناء استعماله من قبل المريض.

فمثلاً:

- ① شرب المريض لمعلّق أو شراب ما من فوهة العبوة سيؤدي إلى تلوث الشكل الصيدلاني بشكل كبير، حيث أن اللعاب يحوي 10^9 خلية جرثومية/مل وعند تناوله من الفوهة سيزداد العدد بمقدار 10^4 خلية جرثومية على الأقل، بالتالي سيؤدي إلى تحدي ثباتية الشكل الصيدلاني أثناء الاستخدام، أو ② ترك العبوة الدوائية مفتوحة، أو ③ وضع المضغوطات بالبراد (ستزداد نسبة الرطوبة).

تذكر دائماً أن المادة الحافظة تتوزع بشكل متجانس بين مكونات الشكل الصيدلاني والخلية الجرثومية، والجزء الفعال منها فقط هو الجزء الحر.

يوجد أشكال الصيدلانية لا يمكن تجنب إساءة استعمالها مثل علبة الجل ذات الفوهة الواسعة (الجل شكل صيدلاني).

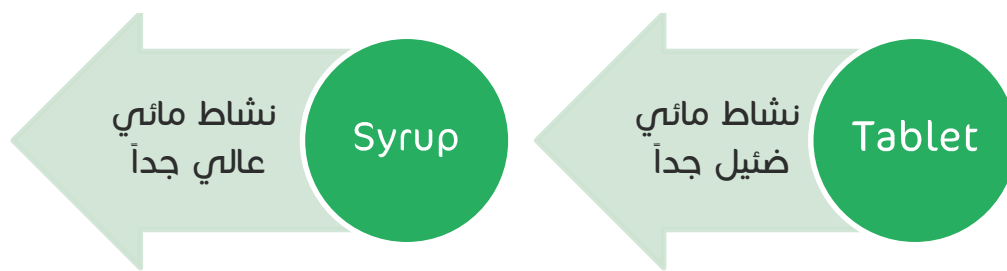
2. المواد المغذية:

كلما كان الشكل الصيدلاني حاو على مواد مغذية مناسبة لنمو الجراثيم (كالكسكار) زاد لدينا تخرب الشكل الصيدلاني.

3. النشاط المائي Water activity:

أو نسبة الرطوبة، ويعرف على أنه ضغط بخار المادة X بالنسبة لضغط بخار الماء المقطر، وذلك في ذات الشروط (درجة الحرارة والحجم).

تخبرنا عن الأشكال التي نهتم بإضافة مادة حافظة لها والأشكال التي لا نهتم كثيراً بإضافة مادة حافظة لها، فبالمقارنة بين:



لذلك فإن الشراب هو الذي نوليه اهتمامنا من حيث اختيار المادة الحافظة بعناية.

تعطي فكرة عن أي الميكروبات سينمو، حيث:

تختلف أنواع الميكروبات بحاجتها للماء فكما ذكرنا سابقاً منها ما تحتاج إلى نسبة عالية جداً ومنها ما تحتاج إلى أقل من ذلك، فمثلاً سلبيات الغرام تحتاج إلى رطوبة

بنسبة 95% لتنمو، بينما إيجابيات الغرام تحتاج إلى 83%، والفطور تحتاج إلى نسبة أقل 77% وسطياً.

➡ كلما نمت الفطور قامت بالاستقلاب، والاستقلاب كما نعلم يعطي نواتج وأشهرها H_2O, CO_2 ، هذا الـ H_2O الناجم عن الفطور سيؤدي لزيادة النشاط المائي، وبازدياد النشاط المائي سيسمح للإيجابيات بالنمو وتبدأ بالتكاثر بسرعة مطلقة المزيد من H_2O ، ويستمر النشاط المائي بالازدياد للحد الذي تبدأ به السلبيات بالنمو.

➡ إلا أن هذه النسبة بشكل عام لا تقل عن 60%.

🔴 لاحظ الجدول التالي الذي يبين النشاط المائي المطلوب لبعض الأنواع الميكروبية الشائعة: (الجدول للفهم وليس للحفظ)

Pseudomonas aeruginosa	0.97	الزائفة الزنجارية
Escherichia coli	0.95	الإشريكية القولونية
Gram-negative rods	0.95	العصيّات سلبية الغرام
Staphylococcus aureus	0.90	المكورات العنقودية الذهبية
Gram-positive rods	0.90	العصيّات إيجابية الغرام
Molds and yeasts	0.85	العفن والخمائر
Aspergillus niger	0.77	الرشاشية السوداء
Osmo-tolerant yeasts	0.70	الخمائر المقاومة للأسمولالية
Aspergillus glaucus	0.61	الرشاشية الزرقاء

يظهر لنا الجدول درجة النشاط المائي التي يحتاجها كل ميكروب لينمو.

🔴 نستنتج أن الأشكال الدوائية التي يكون نشاطها المائي تحت 61% محمية من التلوث الميكروبي وتدعى بـ الأشكال المحفوظة بالنشاط المائي، ومثالها المضغوطات فنسبة الرطوبة المنخفضة تساعد في حفظ الشكل الصيدلاني.

قلّة النشاط المائي لا يعني غياب الميكروبات وإنما تثبيط نموها.

تعلّمنا في الصيدلانيات أن الشراب البسيط ثلثيه سكر والثلث الآخر ماء، لذلك لا داعي لوجود مادة حافظة بالشكل الصيدلاني لأن كمية الماء الموجودة بالشكل قليلة $A_w=86\%$ ، لكن عملياً الأشكال الجرثومية التي تتحمل رطوبة أقل من 86% ستنمو مثل العصيات.

حتى لا تنمو يجب أن تكون أقل من $A_w=60\%$.

مثال على ذلك: مربى الست الوالدة

صنع المربى يتضمن إضافة الماء والسكر إلى الفاكهة التي ستصنع منها وتعريضها لحرارة الغليان عدة ساعات، وعملية الغليان ستقضي على الأشكال الإعاشية للميكروبات، لكنها لا تقضي نهائياً على الأبواغ/ البذيرات Spores التي تكون ملوثة للفاكهة والتي تحتاج لأربع ساعات ليتم التخلص منها، والغليان عملياً لا يصل للأربع ساعات أي الفطور الماء.

في أوعيته المغلقة، ويفترض بدون إضافة أي مواد حافظة يعتبر من الأغذية المحفوظة



بعد ذلك يبرد المربى ويحفظ عندها أن يكون المربى ثابت وبدرجة حرارة الغرفة، لأنه بالنشاط المائي.

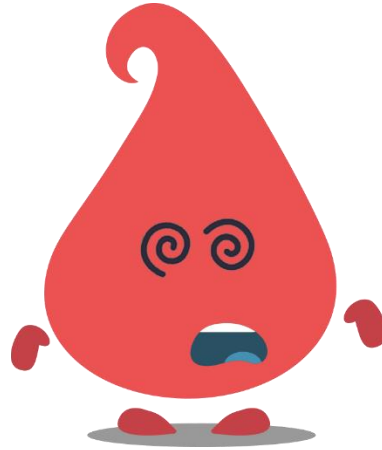
لماذا يعتبر المربى محفوظاً بالنشاط المائي رغم وجود نسبة رطوبة لا بأس بها (مقارنة مع الأقراص مثلاً) إضافة إلى السكر الموجود كمادة مغذية؟

السبب أن الماء الموجود في المربى تتنافس عليه كل من الجراثيم وجزيئات السكر الموجودة في المربى، وتكون الغلبة لصالح السكر الذي يجذب إليه جزيئات الماء مانعاً من استفادة الميكروبات منها، مما يؤدي إلى تثبيط نموها وبقاء المربى ثابتاً لفترات طويلة جداً.

❖ فأي عامل يؤدي إلى ارتفاع النشاط المائي (أي الرطوبة الحرّة) في المربى سيؤدي إلى نمو الجراثيم الموجودة فيه مباشرةً.

❖ من هذه العوامل تفاوت درجات الحرارة أثناء التخزين، فلو فرضنا أن هذا المربى كان مُخزناً في المطبخ وكان هناك تفاوت معتبر في درجات حرارته بين ساعة وأخرى أو بين الصباح والمساء فإن ذلك يؤدي إلى التأثير على حفظ المربى بالنشاط المائي، ويُفسّر ذلك على الشكل التالي:

❖ عندما ترتفع درجة الحرارة تكتسب جزيئات الماء الموجودة في المربى طاقة تجعلها تنتقل من الطور السائل إلى الطور الغازي (أي بتترك جزيئات السكر وبتقلو باي باي 🙋) وتنتقل إلى الحيز بين سطح المربى وغطاء الوعاء (أي تصبح على شكل بخار)، حتى إذا ما انخفضت الحرارة من جديد عادت هذه الجزيئات من الطور الغازي إلى الطور السائل وتكتفت على وتتشكل طبقة من الماء، قطرة لتسقط بعدها على السميكة ولا تتوزع على أن تعود إلى الداخل وتشكل بؤرة.



❖ إذن في هذه الحالة أصبح لدينا نشاط مائي A_w موضعي مرتفع على الطبقة السطحية للمربى، فلم يعد كما كان سابقاً مرتبطاً مع جزيئات السكر وإنما أصبح حرّاً ومتاحاً للميكروبات الموجودة أصلاً في المربى.

❖ مثل الفطور التي تنمو بؤرياً من جديد على سطح المربى مؤدية إلى تخريبه.

❖ لكن هذا التخريب كما ذكرنا يكون سطحياً فقط، أما الموجود في الداخل يبقى كما هو ويكفي إزالة سطحه المتخرب عند تناوله.

في بعض الأحيان يُستدل على هذا التخرب بأن تفوح رائحة من المربى تشبه رائحة الكحول، وذلك بسبب قيام بعض الجراثيم الموجودة على السطح باستقلاب الغلوكوز وتحويله إلى الإيثانول.

ما نريد أن نفهمه من هذا المثال:

أن اختلاف درجة الحرارة وتفاوتها بشكل كبير خلال فترة التخزين يؤدي - في بعض الأحيان - إلى فقدان الأشكال الصيدلانية المحفوظة بالنشاط المائي لهذه الميزة وجعلها عرضة للتخرب بالميكروبات الموجودة بداخلها بعد أن كانت ثابتة.

ومن هنا نستطيع أن نفهم سبب مطالبة الجهات المرخصة واشتراطها وجود جهاز **تكيف** في كل صيدلية، وذلك بهدف الحفاظ على درجة حرارة ثابتة على مدار اليوم ومدار العمل في الصيدلية وتقليل تخرب الأشكال الصيدلانية المحفوظة بالنشاط المائي خلال فترة تخزينها على الرف.

4. درجة حرارة الحفظ Storage temperature

بالعودة لمعلوماتنا الجرثومية (ما منعرف شو بئيان منها 🐼): رح نشوف أنو العلاقة بين الحرارة والشكل الصيدلاني علاقة معقدة (حبايبنا ما فيها منطق)، حيث تؤثر درجة حرارة الحفظ على كل من المادة الحافظة والجرثوم:

من جهة تزداد فعالية المادة المضادة للميكروبات غير الانتقائية بازدياد درجة حرارة الحفظ.



😊 ذلك لأن تفاعل المادة الحافظة مع الجرثوم هو تفاعل كيميائي، وجميع التفاعلات الكيميائية بحاجة إلى طاقة تنشيط، وكلما ازدادت الحرارة أصبح حصول التفاعل على طاقة التنشيط أسرع.

😊 فمثلاً معلق جرثومي من الـ E. coli يحوي على 105 CFU أضفنا له مادة مطهرة ولتكن كحول 70% بدرجة حرارة 20°C يحتاج إلى نصف ساعة للقضاء على الجراثيم، ولكن عند رفع درجة الحرارة إلى 30°C تنقص هذه المدة إلى 10 دقائق.

😊 ⇐ إذاً رفع درجة حرارة الحفظ للشكل الصيدلاني على الرف يزيد من فعالية المادة الحافظة.



من جهة أخرى زيادة درجة الحرارة يؤدي إلى زيادة الفعالية الحيوية للـ microorganism ونشاطه

😊 ففي درجة الحرارة 25°C ستصبح ملائمة للفطور، وبدرجة 30-35°C تصبح ملائمة للجراثيم الرمية، وفي 37°C ملائمة للجراثيم الممرضة، وبما أن المادة المضادة للجراثيم تؤثر على الجراثيم في طور النمو فستكون هذه الحالة مثالية للتفاعل بين المادة الحافظة والجرثوم. فمثلاً علاج عصية السل يحتاج إلى 6 أشهر على الأقل لأن الـ generation time لها (الوقت اللازم لتقسم خلية جرثومية واحدة إلى اثنتين) طويل 24 ساعة، بينما تشفى من التهاب البلعوم المسبب بالعقديات خلال 5 أيام لأن الـ generation time لها قصير.

😊 إذاً بالمحصلة رفع درجة الحرارة يزيد من سرعة التفاعل بين المادة الحافظة والجراثيم ضمن الشكل الصيدلاني، وبالتالي ستخلصنا من الجراثيم وتزداد ثباتية الشكل، وبالتالي يفترض أن يتم حفظ الأشكال الصيدلانية بدرجات حرارة عالية $30-35^{\circ}\text{C}$!!

لكن ما يحدث وما نراه حقاً وما يفرضه المنطق هو أن يتم حفظ (الأشكال الصيدلانية في درجات حرارة منخفضة، فكيف ذلك؟؟)

🍏 في الحقيقة إن ارتفاع درجة الحرارة سيكون في النهاية لصالح الجرثوم، لأنه بحصول هذا التفاعل بين المادة الحافظة والجرثوم فإننا نفقد كميات من المادة الحافظة، وبالتالي أصبح لدينا شراب ثابت (كون الجراثيم الموجودة فيه مقتولة أو مثبطة) لكنه في نفس الوقت خالٍ من المادة الحافظة، طالما أن هذا الشراب موجود على الرف فلا مشكلة لدينا لكن المشكلة ستأتي عند فتح الشراب واستخدامه من قبل المريض، هذا الاستخدام سيفرض أن تلوثاً ما في الوسط الخارجي سيدخل إلى العبوة، وهذا التلوث الذي أتى سيستقر في الشراب ويتكاثر فيه ويخربه دونما أي رادع لأن المادة الحافظة كان قد تم استهلاكها.

😊 ضمن الشكل الصيدلاني لدينا جزء من المادة الحافظة متفاعل مع الجراثيم المثبطة، بينما الجزء الحر free من المادة الحافظة هو الفعال وهو المسؤول عن الدفاع عن الشكل الصيدلاني **عند الاستعمال**، لأنه حينئذٍ ستدخل جراثيم والذي سيقوم بتثبيطها هو الجزء الحر الذي يملك سرعة قتل عالية \Leftarrow وبالتالي يهمنا الحفاظ على جزء من المادة الحافظة بشكل free (طبعاً ضمن الحدود المسموحة).

😊 فمن الأفضل تجنب هذه المعركة والخسارة التي ستعرض لها المادة الحافظة عن طريق حفظ الأشكال الصيدلانية في درجات حرارة منخفضة **أقل من 20°C** ، لأنه في هذه الحرارة سيكون نمو الفطور بطيء جداً، بالإضافة إلى أن معظم الجراثيم تكون مثبطة والمادة الحافظة محافضة على تراكيزها وجاهزة لصد التلوث في فترة استعمال الشكل الصيدلاني.

نتيجة: المادة الحافظة يجب أن تحمي الشكل من التلوث أثناء الاستخدام.

الحرارة المنخفضة أيضاً هي عامل مساعد لحفظ الأشكال الصيدلانية السائلة كالشرابات مع بدء استخدامها بهدف الحفاظ على المادة الحافظة لأطول فترة ممكنة، بينما لا يكون هناك مشكلة قبل فتحها.

المضغوطات والكبسولات لا تحفظ في البراد لأنها ستتخرب.

B-complex الملبسة تليس سكري لونها الأساسي برتقالي لكن عندما تنمو عليها الفطور (الموجودة بالأصل في المضغوطات لكنها كانت مثبتة لعدم توفر الشروط الملائمة) نلاحظ بقع صفراء أو بيضاء.

في القطرات لا يجوز استعمالها لأكثر من 15 يوم ولكن في حالة القطرات المستعملة لمدى الحياة وأكثر من مرة باليوم (مثل القطرة المستعملة لارتفاع ضغط العين) هنا ممكن إطالة فتره استعمالها إذا تم حفظها في الدرجة +4 (الرف تحت الثلاجة تماماً).

ملاحظة: نلجأ إلى درجات الحرارة العالية في المعمل الدوائي لحفظ الماء ضمن جملة التوزيع بدرجة حرارة عالية 80°C لمنع إنتاش البذيرات ولمنع نمو الأشكال الإعاشية من الجراثيم.

5. درجة الـ pH:

من يحدد درجة pH الشكل الصيدلاني هي pH ثبات المادة الدوائية على الرف، ومعظم الأدوية تقع تحت الحد المعتدل أي مائلة للحموضة مثل البارابينات.

كما تعلمنا سابقاً في درجة الـ pH المعتدلة تنمو جميع الكائنات الحية، وفي حال انخفاض الـ pH إلى الحمضية يستمر نمو الفطور³ ويقل نمو الجراثيم بشكل كبير، عدا بعض الجراثيم المقاومة للحموضة كالعصيات اللبنية.

³ لا يستمر نمو جميع أنواع الفطور، حيث يتشط نمو الفطور غير المحتملة للحموضة كالـ Candida.

☺ بارتفاع الـ pH نحو القلوية يستمر نمو الجراثيم ويقل نمو الفطور بشكل كبير، بعد pH=9 يتثبط نمو معظم الميكروبات من الجراثيم والفطور.

☺ وبالتالي الـ pH الحامضة تساعد المادة الحافظة بتجنب التأثير السلبي للجراثيم أما الفطور فليس لديها مشكلة، والـ pH القلوية تساعد المادة الحافظة بتجنب التأثير السلبي للفطور.

مضادات الحموضة لها pH=7-8 فتكون بمأمن من التخرب الفطري.

☺ الـ pH تساعد المادة الحافظة على إنجاز عملها وتجنبها جزء من الخطر.

☺ pH الشكل الصيدلاني قد يسرع من عملية تخربه أو يقلل من ثباتيته.

← إذا: تتشارك جملة من العوامل الفيزيائية كالحرارة والرطوبة والـ pH لتساعد في عمليات الحفظ وتجنب الشكل الصيدلاني لخطر التلوث الميكروبي.

6. العبوات:

1. مادة العبوة

☺ تؤثر المواد التي تصنع منها العبوات على المادة الحافظة، فكنا قد ذكرنا في المحاضرة السابقة العبوات المصنوعة من البولييمرات البلاستيكية والتي تؤدي إلى ادمصاص المادة الحافظة على سطحها وتحدثنا عن طريق تجنب هذه المشكلة.

☺ فمثلاً عبوات الألمنيوم الخاصة بالكريمات هي أفضل بكثير من العبوات البلاستيكية، لأن الأنابيب البلاستيكية عند الضغط عليها والحصول على الجرعة تعود إلى شكلها الأصلي مدخلة كمية من الهواء مما يؤدي إلى سرعة تلوث المنتج، أما الأولى فتضمن خروج المرهم من دون الحاجة لإدخال هواء بدلاً منها.

2. شكل العبوة

😊 كلما كانت مساحة سطح التماس مع الوسط الخارجي أصغر كان الشكل أقل عرضة للتلوث، لكن هنا نلاحظ أن العكس هو الذي يحدث خاصة للمستحضرات التجارية وهذا طبعاً لأغراض تسويقية.

ملاحظة:

معلق الأوفربن يتم حله بـ 60 ml من الماء ويكفي **لثلاثة أيام فقط**، لأنه بعد هذه الفترة تفقد المادة الدوائية فعاليتها لتتخرب حلقة البييتالاكتام وتتم هذه العملية خلال ثلاثة أيام (عند تصنيع مادة دوائية نحاول أن يكون تركيز المادة الفعالة 105% وبدراسات التخريب المُسرّع لا يجب أن تنقص فعاليتها عن 95%)، ولا داعي هنا لإضافة مادة حافظة لأنو حضرتك رح تستهلكو خلال 3 أيام أي قبل تخربه جرثومياً أو فطرياً.

