هو الشافی

Pharmacy of SBMU 9th

درس: کنترل میکروبی نظری مبحث: مقدمه

جلسه: ۱ تاریخ: ۹۲/۱۱/۲۹

استاد: آقای دکتر محبوبی نویسنده: نادیا صالحی تایپ: نادیا صالحی

ابتدا شیوه ی نمره دهی: امتحان کتبی از ۱۸ نمره است و ۲ نمره ی باقیمانده از حضور به موقع سر کلاس و ارایه هایی که جلسه ی آخر خواهیم داشت حاصل می آید. به ازاء هر جلسه غیبت نیز ۰/۵ نمره کم می شود.(همین جلسه ی اول نیم نمره از کل کلاس کم شد؛ زیرا بعضی بچه ها حضور دوستان غایبشون رو، به شدت سر کلاس احساس می کردند!) امتحان به صورت تستی، جای خالی و پاسخ کوتاه است.

کنترل میکروبی در حقیقت میکروب شناسی دارویی یا Pharmaceutical microbiology است .

موضوعات تحت پوشش در این درس:

در فرآورده ی دارویی چه میکروارگانیسم هایی و به چه تعداد ممکن است حضور داشته باشند(microbial limit)؟ حضور کدام ها مجاز و یا غیر مجاز است؟ چگونه از حضور و تعداد MOهای خاص در هر فرآورده مطلع شویم؟ نحوه ی استریل کردن فرآورده ها و لوازم چگونه است؟ آشنایی با عوامل ضدعفونی کننده و نحوه ی اثر آن ها و نحوه ی ارزیابی عملکردشان. (دو مورد آخر موضوع یکی از سمینارها خواهد بود و توسط استاد تدریس نخواهد شد.)

ابتدا ... چند تعریف:

- **microbial limit : حداکثر تعداد میکروارگانیسم‌ها برای فرآورده های متفاوت؛که مشابه هم نبوده و بستگی به نوع فرآورده دارد. از این لحاظ فرآورده ها را به دو دسته تقسیم می کنیم:**

۱) استریل یا سترون (microbial limit = صفر) : فرآورده های چشمی و تزریقی *(سوال: چرا فرآورده های چشمی باید استریل باشند؟)*

۲) غیر استریل (microbial limit > صفر)

- **Disinfectant: مواد ضد عفونی کننده ی سطوح. مثل وایتکس و اسپری پاک کننده ی سطوح**
- **Antiseptic: مواد ضدعفونی کننده ی بافت زنده. مثل الکل ۷۰٪ ، دهانشویه‌ی کلرهگزیدین ، بتادین ، ژل های بهداشتی و صابون**

نکته: پس برای ارزیابی مقدار موثر موادی که برای اثرگذاری ابتدا باید به یک موجود زنده وارد شوند (مثل ویتامین ها و آنتی بیوتیک ها)، نمی توانیم از روش های تعیین مقدار شیمیایی (تست هایی همچون تیتراسیون،TLC، HPLC و ...) استفاده کنیم؛ زیرا این تست ها فقط به بررسی مولکول دارو، بدون توجه به اکسیپیان ها و مواد جانبی که در نفوذ API اثر دارند، می پردازند. روش ارزیابی پوتنسی را (که فقط برای آنتی بیوتیک و ویتامین ها تعریف می شود) در analytical microbiology می آموزیم. در این رشته تعیین مقدار به کمک میکروارگانیسم ها صورت می پذیرد.

- **analytical microbiology: با قرار دادن دارو در مجاورت میکروارگانیسم، پاسخ میکروارگانیسم را اندازه می گیریم و از طریق مقایسه با استاندارد، به پوتنسی دارو پی می بریم. پاسخ میکروارگانیسم کدورت، هاله ی عدم رشد و... می تواند باشد.**

- **GMP: از اجزای quality assurance است و شرایطی را که باید رعایت شوند تا محصول با کیفیتی از لحاظ میکروبی تولید شود، بیان می کند.مثلاً بیان می کند که محیط ساخت از لحاظ میکروبی چه ویژگی هایی باید داشته باشد.**

مقدمه:

کنترل میکروبی فقط در مورد فرآورده های استریل مطرح نمی شود؛ بلکه به همان اندازه که بر فرآورده ی استریل پایش میکروبی انجام می شود، بر فرآورده ی غیر استریل مثل قرص یا شربت هم پایش میکروبی انجام می شود. مثلاً ما مجاز به ورود شربت حاوی ویروس ایدز به بازار نیستیم.

پس بحث کنترل میکروبی از زمانی که ماده ی اولیه ی دارویی یا حلال ها و اجزاء دخیل در فرآیند ساخت وارد کارخانه می شود تا هنگام مصرف و طی دوره ی مصرف فرآورده، حضور دارد. (منظور از دوره ی مصرف برای فرآورده های مالتیپل دوز: یک ماه بعد از باز کردن درب ظرف حاوی دارو، باقی مانده باید دور ریخته شود.)

شرایط کنترل میکروبی فرآورده های دارویی را باید طبق فارماکوپه ی ایران یا دستورالعمل مورد تایید سازمان غذا و دارو رعایت کنیم. اگر در فارماکوپه ی ایران نبود، به فارماکوپه ی بین المللی معتبر دیگری که مورد قبول وزارت بهداشت ایران است، مثل BP،EP، USP، فارماکوپه ی فرانسه، آلمان و ژاپن و در بعضی موارد فارماکوپه ی استرالیا ارجاع می دهیم.

پس :

- **پایش میکروبی را بر مواد اولیه و ماده ی موثره باید انجام دهیم .**
- **پایش میکروبی را بر محیط ساخت باید انجام دهیم.**
- **پایش میکروبی را بر روش ساخت و پرسنل باید انجام دهیم. (هرچه فرآورده حساس تر باشد، تعداد پرسنل آن خط کمتر، تخصص و سابقه کاریشان بیشتر، حقوق و ثبات شغلی شان بیشتر است.)**
- **پایش میکروبی را بر فرآورده ی نهایی باید انجام دهیم.**
- **در وصل کردن این پایش ها به هم نیز باید دقت به خرج داد و کنترل میکروبی در یکی از این بخش ها به تنهایی نمی توانند منجر به تولید محصول با کیفیت شود.**

امروزه با استقرار سیستم های مدیریت کیفیت (Quality Management) تغییراتی در چگونگی ارتباطات واحدهای مختلف و تقسیم وظائف مسئولان آنها بوجود آمده است. در واقع مدیریت کیفیت بخشی از کارخانه هاست و در آن دو کار انجام می شود:

۱)Quality assurance ۲)Quality control

Quality assurance : (تضمین کیفیت)

- **این بخش قبل از اینکه محصول نهایی تولید شود و واحد کنترل کیفیت، محصول نهایی را بسنجد، کیفیت هر مرحله از تولید را (مواد اولیه، رعایت اصول GMP، پرسنل و ...) می سنجد.پس اقداماتی که منجر به محصول با کیفیت می شود را یادآور می شود.**
  - **بدین ترتیب احتمال بی کیفیت شدن محصول نهایی خیلی کمتر و در هزینه ها صرفه جویی می شود.**
- **لزوماً تضمین کیفیت قوی منجر به محصول با کیفیت نمی شود و بالعکس،در مورد تضمین کیفیت ضعیف، نمی توانیم بگوییم به طور قطع محصول نامرغوب خواهد شد.**
- **این بخش *تعیین کننده* ی کیفیت محصول نهایی نیست و واحد کنترل کیفیت، این وظیفه را بر عهده دارد؛ به بیان دیگر، این دو بخش در کنار هم منجر به تولید محصول مرغوب می شوند و جدا از هم معنی ندارند.**
- **ملزوماتی که در واحد تضمین کیفیت باید در نظر گرفته شوند:**

امکانات مناسب، پرسنل تعلیم دیده و نحوه کار تایید شده (guideline) برای نمونه برداری و بازرسی و آزمون مواد اولیه، مواد بسته بندی، بینابینی، بالک و محصول نهایی فراهم گردد.{روش کار با دستگاه و نمونه برداری، در کنار هر دستگاه باید نصب شود.}

نمونه برداری از مواد اولیه، ملزومات بسته بندی، مواد بینابینی، محصولات بالک و محصولات نهایی باید در زمان های مشخص (طبق گایدلاین) و به نحوی صورت پذیرد که به طورنسبی نمایانگر کل آن ماده باشد.

کلیه روشهای آزمایش باید مورد ارزیابی قرار گیرند (validity، LOD و LOQ و...)؛ گرچه روش در فارماکوپه هم تایید شده اند.

سوابق مربوط به نمونه برداری، بازرسی و آزمون و روش کار باید ثبت و نگهداری شوند تا نشانگر این موضوع باشد که کلیه مراحل مورد نیاز در آزمایش، انجام پذیرفته و آزمایش، با کیفیتِ تعریف شده صورت گرفته است {تا اگر محصول در بازار مشکلی نشان داد و مجبور به recall آن از بازار شدیم، بتوانیم از خودمان و روشِ آزمودنِ کیفیتِ محصول، با این شواهد در دست، دفاع کنیم.} مضاف بر اینکه باید کلیه انحرافات معنی دار ثبت گردد تا مورد بررسی قرار گیرد و اظهار نظر در مورد هر محصول مشخص گردد.

- مقدار کافی از نمونه ماده اولیه یا محصول نهایی (حتی وارداتی ها) در بسته بندی اصلی در انبار Retain نگهداری گردد تا در صورت برخورد با هرشکایت و یا نیاز به هر آزمایش، مورد ارزیابی قرار گیرد.
- محصول نهایی باید حاوی مقدار کافی و دارای حداقل کیفیت مطلوب از ماده موثره باشد و در ظروف مناسب نگهداری گردد و دارای برچسب صحیح و مناسب باشد.(به داشته باشید که فارماکوپه و استانداردهای بیان شده در این درس، همه به حداقل شرایط مطلوب اشاره می کنند: استاندارد حداقل شرایطی است که محصول باید داشته باشد تا قابل مصرف شود.)
- هیچ محصولی برای فروش، ترخیص نمی گردد مگر اینکه توسط فرد مسئول و مجاز، مطابق با نیازهای تعریف شده، تایید گردد. مسئول فنی کارخانه، مسئول همه ی مشکلات پیش آمده، است و مستقیم یا غیر مستقیم باید برهمه ی کارخانه نظارت کند. در داروخانه نیز باید اینگونه باشد؛ ولی در ایران عملاً موسس، مسئول است.

جایگاه داروساز در آزمایشگاه کنترل:

- بررسی محصول، برعهده ی کارشناس آزمایشگاه است که معمولاً شیمیست یا بیولوژیست است.
- رئیس آزمایشگاه اطلاعات را در کنار هم قرار داده و با استانداردها مقایسه می کند. این فرد که می تواند داروساز باشد، نتایج را به مدیر آزمایشگاه های کنترل ارایه می کند.
- مدیر آزمایشگاه حتماً داروساز است و صحت کار کارشناسان و رئیس آزمایشگاه را بررسی می کند. سپس تصمیم می گیرد که این فرآورده استفاده شود یا خیر؛ مثلاً ماده ی اولیه باید به شرکت تولید کننده اش مرجوع شود یا محصول نهایی باید «معدوم» گردد.

{معدوم شدن: در داروخانه یا کارخانه، داروهای ضایعاتی و تاریخ گذشته را ، شرکت پخش باید دارو را مرجوع کند؛ یا توسط شبکه ی بهداشت منطقه دارو معدوم شود.}

سرگذشت ماده ی اولیه بعد از ورود به کارخانه:

۱- بازدید و نمونه برداری

۲- بررسی ویژگی های ادعا شده: اگر قبول نشد⇦ ماده باید پس فرستاده شود./ اگر قبول شد⇦ از ماده در انبار «قرنطینه» نگهداری می شود.

۳- در انبار قرنطینه آزمون هایی که در طولانی مدت باید انجام شود، بر ماده صورت می پذیرد: اگر قبول نشد⇦ ماده باید پس فرستاده شود./ اگر قبول شد⇦ گواهی ای برای این ماده صادر می شود و یا به «انبار قابل مصرف» منتقل می شود. در اینجا می ماند تا زمانی که بخواهیم مقداری از آن را در خط تولید به کار بگیریم.

۴- سپس در انبار قابل مصرف، بخشی از ماده، توزین اولیه می شود ودوباره QC روی آن ارزیابی می شود.

۵- اگر کنترل، قابل قبول بود، توزین ثانویه روی این بخش انجام می شود و بعد به سمت خط تولید برای فرآیند ساخت می رود. محصول می تواند ماده ی واسطه باشد (مثل گرانول) یا فرآورده ی نهایی (مثل قرص).

۶- بعد از تولید، بر محصول هم تست های کنترلی انجام می شود. اگر قبول شد ⇦ به انبار محصولات انتقال می یابد./ اگر قبول نشد⇦ قابلیت بازکاری(بازیافت) دارد یا نه؟⇦ اگر دارد، قرص یا گرانول را آسیاب می کنیم و دوباره به خط تولید وارد می کنیم؛ در غیر این صورت باید زیر نظر بازرس، خنثی و دور انداخته (معدوم) شود.

آشنایی با چند کتاب مرجع در داروسازی: *(فقط به اینترنت اکتفا نکنید! خود مریض هم میتونه اینترنت رو سرچ کنه. از طرف دیگه از گفتن «نمی دونم؛ بذارید چک کنم» نترسید؛ اتفاقاً با این حرف، اعتماد بیمار به شما بیشتر می شه)*

Martindale: اطلاعات دارویی را از جنبه ی بالینی ارایه می دهد.

Remington:

فارماکوپه : کنترل کیفیت را مطابق BP، JP، USP، EP انجام می دهیم. در کل آنچه مربوط به دارو ساختن است، در این کتاب ها آورده شده است.

PDR: در کل بیشتر اطلاعات بالینی دارد و به کار پزشکان هم می آید. کاربرد این کتاب برای داروسازان: ۱. تصویر بسیاری از فرآورده های دارویی در آمریکا را دارد. ۲. اجزای به کار رفته در هر فرمولاسیون را نام برده است.

USP: چند بخش دارد: (به ترتیب)

۱- General notice: توضیحات کلی در این بخش ارایه شده است.مثلاً معنی اختصارات و تعاریف کلی که در بخش های دیگر به کار می آیند.

۲- General chapter: گایدلاین داروسازی است و کلیات روش کاری که باید انجام دهیم را توضیح داده است. شامل بخش های زیر است:

- Chart Guide
- General Test and Analysis: این بخش برای ما مهم است و از قسمت هایی تشکیل شده که از میان آن ها، موارد زیر در کار کنترل میکروبی به کار می آیند:
  - Physical Tests and Determinations: نحوه ی اجرای تست های کنترل کیفی فرآورده از لحاظ فیزیکی را توضیح داده است. مثلاً تست فرسایش قرص.
  - Microbiological Tests: نحوه ی اجرای تست های میکروبی بر روی فرآورده را توضیح داده است.
  - General Requirements For Tests and Analysis: نیاز های کلی برای انجام آزمایش ها را بیان می کند.
  - Design and Analysis of Biological Assays: در مورد تست های فرآورده های بیولوژیک و تست هایی که بر موجود زنده انجام می شوند، توضیحاتی ارایه شده است.
  - Chemical Tests and Assays
  - Biological Tests and Assays
  - Apparatus for Tests and Assays : آشنایی با دستگاه ها
- General Information

۳- Monograph : بخش عمده ی فارماکوپه است. ویژگی های همه ی موادی که در داروسازی به کار می روند را از جمله رنگ، بو، میزان انحلال و روش های کنترل آن ها و... بیان کرده است. شامل سه بخش بسیار مهم شناسایی، تعیین خلوص و تعیین مقدار می شود.

۴- Natural Formulary (NF) Monograph: در این بخش موادی غیر از ماده ی موثره که در فرمولاسیون به کار می روند (مثل الکل، لاکتوز،نشاسته و...) معرفی شده اند و به بیان ویژگی های آن ها پرداخته می شود.

۵- Dietary Supplements: درباره ی ویژگی های مواد مکمل (گیاهی یا شیمیایی) و ویتامین ها توضیح می دهد.

چند نکته برای وقتی که بر روی یک فرآورده ی دارویی می خواهیم تست های فارماکوپه ای انجام دهیم :

i. نیازمندی ها و توقعات کلی که از یک فرآورده داریم.
ii. آزمون های شیمیایی و فیزیکی که بر فرآورده باید انجام دهیم.(در ایران کنترل فیزیکوشیمیایی و کنترل میکروبی)
iii. تست هایی که مختص آن شکل دارویی است.

ویژگی هایی که در مورد کیفیت فرآورده باید در نظر بگیریم:

اول ویژگی های ظاهری فرآورده باید قابل قبول باشد؛ شامل: packaging خارجی، label فرآورده، ویژگی ظاهری خود فرآورده.

ضمناً دارو تا زمانی که به کنترل کیفیت می رسد، باید در شرایط نگهداری مناسب که بر label آن ذکر شده نگه داشته شده باشد.

سپس آزمون های میکروبی بر فرآورده انجام می شود: در مورد فرآورده های غیر تزریقی،آزمون های محدودیت میکروبی، عدم حضور سویه های خاص،assayهای میکروبی برای تعیین پوتنسی آنتی بیوتیک ها (درمورد ماده ی موثره و فرآورده ی نهایی)، داشتن کیفیت اولیه ی لازم و بررسی اثرگذاری ماده ی محافظ به کار رفته در فرآورده انجام می شود. در فرآورده ی تزریقی، استریل بودن و عاری از اندوتوکسین بودن بررسی می شود.

همچنین آزمون های شیمیایی (در درس کنترل فیزیکو شیمیایی) بر مواد اولیه و فرآورده ی نهایی انجام می شود و با استاندارد مقایسه می شود. این استانداردها را که به Pharmacopoeial CRS (chemical reference substance) معروف هستند، باید از موسسه های زیر نظر سازمان استاندارد خریداری کنیم. البته می توانیم ماده ی دیگری (secondary standard) را یک بار با این ماده کالیبره کنیم و از آن پس، همیشه از ماده ی دوم به عنوان استاندارد استفاده کنیم. توجه داشته باشید که استاندارد داروهای انسانی با داروهای دامی فرق دارد!

با توجه به شکل دارویی، گاید لاین های متفاوتی برای انجام تست های کنترل کیفیت ارایه شده است.

شکل دارویی تزریقی یا Parenteral:

- برای اشکال مختلف تزریقی (آمپول، ویال، محلول های تزریقیِ SVP و LVP و...) گاید لاین ها متفاوت است.
- تستی که در مورد همه ی اشکال تزریقی (که به دو صورت Terminal sterilization یا Aseptic processingتهیه می شوند) مشترک است، تست استریلیتی است.

- برای بررسی فرآورده از نظر اندوتوکسین و پایروژن، آزمون LAL و خرگوش انجام می شود. در مورد فرآورده ای که داخل خودش آنتی بیوتیک دارد، باید تعیین پوتنسی انجام شود.
- اگر فرآورده مالتیپل دوز یا SVP باشد، یعنی ماده ی محافظ داشته باشد، باید اثرگذاری ماده ی محافظ تاپایان عمر قفسه ای چک شود. {یادآوری: LVP ماده ی محافظ ندارد؛ چون حجم زیاد است و منجر به سمیت می شود.}
- اگر مالتیپل دوز است، کیفیت ماده ی محافظ را به دو صورت بررسی می کنیم:

۱) Closed shelf-life testing (developmental and at expiry)
۲) Open-shelf life testing to support in-use life if > 24 hours

- آزمون های کنترل فیزیکوشیمیایی ای که بر اشکال تزریقی انجام می دهند:

:Powders for reconstitution

Uniformity of mass for single dose preparation
.Moisture content (Karl Fischer or LOD) for antibiotics, etc

Uniformity of content
pH of solutions
Particulate matter
Preservative content assay
Identity, assay and related substances
HPLC
Extractable volume for SVP

اشکال دارویی چشمی:

- تک دوز یا چند دوز و به اشکال قطره و پماد می توانند باشند.
- استریل هستند و معمولاً از طریق aseptic manufacturing process استریل می شوند.
- تست استریلیتی و موثر بودن ماده ی محافظ(اگر چند دوز است، به همان دو صورتی که در مورد تزریقی گفتیم) باید انجام شود.
- باید مدام از کیفیت آبی که استفاده می شود مطمئن باشیم (WFI باید باشد).
- در مواردی که حاوی آنتی بیوتیک است، bioassay باید انجام شود.
- از نظر اندازه ی ذرات موجود در فرآورده و ویژگی های شیمیایی هم باید بررسی شود.

فرآورده های استنشاقی:

- انواع مختلف دارند: MDIها (مثل سالبوتامول)- DPIها (مثلSymbicort و کرومولین و فلوتیکازون) – نبولایزرها (مثل آتروونت)- MDIهایی که Non-pressurized هستند.
- نبولایزر مخصوص افرادی است که نمی تواند از MDIو DPI استفاده کند؛ مثلاً در ICU بستری است و تنفس سطحی و شرایطی خاص دارد.پس بایدبه سمت استریل بودن برود.
- نحوه ی انجام آزمایش های کنترل میکروبی بر اسپری ها: MDI را در ازت مایع قرار می دهیم. پس محتوای اسپری یخ می زند. حالا اسپری را باز می کنیم و محتوای جامد را در محیط کشت می اندازیم و صبر می کنیم تا محتوای اسپری در دمای محیط ذوب شود.
- علاوه بر تست های میکروبی، تست های فیزیکوشیمیایی هم انجام می دهیم.

فرآورده های Nasal:

- آزمون های کنترل میکروبی: بررسی حضور میکروارگانیسم های خاص، شمارش میکروارگانیسم های هوازی، اگر مالتیپل دوز است بررسی کیفیت پرزرواتیو (به همان دو شکل گفته شده در مورد فرآورده ی تزریقی)
- آزمون های شیمیایی مربوط به این شکل دارویی.

فرآورده های خوراکی:

- آزمون های کنترل میکروبی:
  - ✓ بررسی حضور میکروارگانیسم های خاص
  - ✓ شمارش میکروارگانیسم های هوازی
  - ✓ بررسی کیفیت پرزرواتیو (به همان دو شکل گفته شده در مورد فرآورده ی تزریقی)

- ✓ **برای تعیین پوتنسی آنتی بیوتیک های خوراکی bioassay انجام می دهیم**
- ✓ **در بعضی فرآورده های خوراکی استریل بودن مهم است {مثلاً فرآورده های خوراکی برای کسی که پیوند عضو انجام داده یا HIV+ است.}البته در کارخانه، تولید چنین داروهایی مقرون به صرفه نیست و در آمریکا داروخانه هایی خاص که مجهز بهclean room اند و نیز در بیمارستان مسیح دانشوری** *(توسط خانم دکتر فهیمی شون!)* **برای چنین بیمارانی دارو ساخته می شود.** *(یک زمینه ی کاری خوب برای شما داروسازان آینده!)*
- ✓ **در مورد کپسول ها بررسی کیفیت ژلاتین از نظر میکروبی هم مهم است.**

- **آزمون های کنترل شیمیایی**

شیاف ها:

- Uniformity **دوزها**
- **کنترل میکروبی: شمارش میکروارگانیسم ها- بررسی حضور میکروارگانیسم های خاص**

فرآورده های موضعی:

- **آزمون های کنترل میکروبی:**
  - ✓ **روی فرآورده های موضعی که در زخم های باز و سوختگی ها به کار می روند، تست استریلیتی انجام می دهیم.**
  - ✓ **اگر مالتیپل دوز بود، باید کیفیت پرزرواتیو سنجیده شود.**
  - ✓ **شمارش میکروارگانیسم های هوازی (TAMC)**
  - ✓ **بررسی حضور میکروارگانیسم های خاص**
  - ✓ **اگر حاوی آنتی بیوتیک است،بایدbioassay انجام شود.**
- **آزمون های کنترل فیزیکوشیمیایی**

Patch:

- **کنترل های میکروبی: شمارش میکروارگانیسم های هوازی (TAMC) و قارچ و مخمر ها/ بررسی حضور میکروارگانیسم های خاص/ اگر حاوی داروی ضدمیکروب باشد، بررسی میزان ریلیز دارو/bioassay/ بررسی کیفیت پرزرواتیو**
- **کنترل های شیمیایی**

بخش هایی از فارماکوپه، در زمینه ی کنترل میکروبی:

- Proposal in PF 35(1), Jan-Feb 2009 Issue:

<۶۱>Microbial Limit Tests

<۱۱۱۱> Microbial Attributes of Non-sterile Pharmaceutical Products

<۶۱> Microbial Examination of Non-sterile Products: Microbial Enumeration Tests

<۶۲> Microbial Examination of Non-sterile Products: Tests for Specified Microorganisms

<۱۱۱۱>Microbial Examination of Non-sterile Products: Acceptance Criteria for Pharmaceutical Preparations and Substances for Pharmaceutical Use

<۱۱۱۲>Application of Water Activity Determination to Non sterile Pharmaceutical Products *(مثلاً آب موجود در مربا آزاد و فعال نیست و میکروارگانیسم نمی تواند از آن استفاده کند)*

<۱۱۱۳> Microbial Identification

- Published in 2S to USP 29 To become official on May 1, 2009:

New Harmonized Microbial Limits Chapters:

<۶۱> Microbiological Examination Of Nonsterile Products: Microbial Enumeration Tests

<۶۲>Microbiological Examination of Nonsterile Products: Tests for Specified Microorganisms *(از میان همه ی میکروارگانیسم های موجود، بیشتر مواردی که در این بخش آورده شده اند را بررسی می کنیم.)*

Test for Staphylococcus aureus/ Test for P. aeruginosa/ Test for Salmonella spp/ Test for Escherichia coli / Test for Clostridia / Test for Candida albicans

new:

Test for Bile-tolerant Gram-negative Bacteria. This replaces the EP “Test for Enterobacteria and Certain Other Gram-Negative Bacteria ”

در بخش ۶۲، همچنین با میکروارگانیسم های مورد اعتراض (objectionable organisms) آشنا می شویم.

<1111>Microbiological Quality of Nonsterile Pharmaceutical Products

Sampling (نمونه برداری) :

یکی از مهمترین وظائف آزمایشگاه کنترل به حساب می آید و باید به گونه ای صورت گیرد که نمونه های برداشته شده از نظر مقدار و چگونگیِ نمونه برداری بتوانند نماینده کل محموله بوده و درواقع بتوان نتایج حاصل از آزمایشات بر روی آنها را به کل محموله نسبت داد.

برای نمونه برداری و برای تعیین تعداد نمونه هایی که برمی داریم، ۲ اصل را باید در نظر گرفت:

- **ماده اولیه از چه منبعی خریداری شده است؟ (کارخانه تولید کننده از نظر بین المللی در چه جایگاهی قرار دارد؟ از کدام کشور است و به چه کشورهای دیگری صادر می کند؟)**
- **آیا مدارک ارسالی مربوط به مواد، کامل است؟**

بر این اساس چند حالت ممکن برای نمونه برداری خواهیم داشت: (جدول زیر در کارخانه ها موجود است)

شرکتهای تولید کننده ماده اولیه	تعداد بسته مورد نیاز برای شناسایی	تعداد بسته مورد نیاز برای تهیه نمونه جهت انجام آنالیز کامل	حداکثر تعداد نمونه هایی که برای یک آنالیز کامل باید مخلوط شوند
تجربه چندانی از کیفیت مواد آنها در دست نیست ولی مدارک ارسالی کامل است.	n	$1.5\sqrt{n}$	5
تجربه چندانی از کیفیت مواد آنها در دست نیست و مدارک ارسالی ناقص است.	n	$2\sqrt{n}$	5
تولید کننده های مشهور به همراه مدارک کامل	n	$0.5\sqrt{n}$	10
تولید کننده های مشهور به همراه مدارک ناقص	n	$\sqrt{n}$	10
تولید کننده های خیلی مشهور به همراه مدارک کامل	$\sqrt{n}$	$0.5\sqrt{n}$	10
تولید کننده های خیلی مشهور به همراه مدارک ناقص	n	$\sqrt{n}$	10

روش معمول نمونه برداری در اکثر کارخانه های داخلی:

تعداد کل بسته های موجود از هر بچ	تعداد بسته هایی که از آنها نمونه برداری میشود
۱ - ۵	تمامی بسته ها
۶ - ۱۰	۵۰٪ و حداقل ۵ بسته
۱۱ - ۱۰۰	۲۰٪ و حداقل ۱۰ بسته
بیش از ۱۰۰ بسته	۱۰٪ و حداقل ۲۰ بسته

رفرنس های درس:

۱. Pharmaceutical microbiology, Hugo and Russel (فایل این کتاب را می توانید از استاد بگیرید.)
۲. **کنترل میکربی فراورده های دارویی دکتر فاطمه کمال** (جلد اول کتاب چاپ و منتشر شده اما جلد دوم همچنان به صورت فایل PDF است. علاقه مندان به استاد مراجعه کنند.)
۳. **تضمین کیفیت در برابر میکروبها دکتر فضلی بزاز**
۴. USP
۵. BP