تقييم معالم الجودة التكنولوجية والميكروبيولوجية لبعض الشرابات المسوّقة محلياً خلال فترة الأزمة السورية (2015-2019)

إعداد طالبة الماجستير: ياسمين مدور
قسم المراقبة الدوائية – كلية الصيدلة – جامعة البعث
إشراف: د.يوسف الأحمد ومشاركة: د.سندس ياسين

ملخص البحث

منذ أوائل القرن الحادي والعشرين اعتبر التلوث الميكروبي للأدوية غير العقيمة إحدى المشاكل الرئيسية المسببة لسحب المستحضرات من الأسواق وتباطؤ عملية الإنتاج، ولم يكن وجود الملوثات الميكروبية يؤثر فقط على الخواص الفيزيوكيميائية التي قد تسبب تلف المستحضرات، ولكن ثبت أيضاً أنها تمثل خطراً محتملاً على صحة المرضى. صُممت هذه الدراسة لتقييم الخصائص الميكروبيولوجية والتكنولوجية للشرابات شائعة الاستخدام وتقييم جودتها ولاسيما خلال فترة الأزمة في سوريا بين عامي (2015–2019). جُمعت 27 عينة من الصيدليات في مدينة حمص. وتم إجراء اختبارات المراقبة من فحوص التعداد الميكروبيولوجية (الجرثومية والفطرية) والكشف عن متعضيات نوعية. وتحديد المواصفات الفيزيوكيميائية (فحوص حسية، الكثافة، اللزوجة، درجة الحموضة) والتحقق من ذاتية المواد الفعالة ومقايستها باستخدام طرائق العمل الموضحة في أحدث الإصدارات من دستور الأدوية الامريكي. حققت جميع المستحضرات

المدروسة الشروط الدستورية المطلوبة من النواحي الفيزيوكيميائية. وأظهرت مقايسة المادة الفعالة في جميع العينات المدروسة أن تركيزها ضمن المجال الدستوري وفق USP42 باستثناء مستحضرات الشركة الدوائية S لشرابات الفالبروات. أظهرت اختبارات الزرع الميكروبيولوجية أن 45% من العينات المدروسة يملك تعداد عالي للجراثيم الهوائية أعلى مما حدده دستور الأدوية الأمريكي USP42، كما تبين أن 48% من العينات المدروسة تملك تعداد عالي للخمائر والفطور خارج النطاق الدستوري المقبول. ولم يتم عزل أي من E–coli أو Staphylococcus aureus من العينات المدروسة. بناءً على نتائج هذه الدراسة، يوصى بضرورة تطبيق التعليمات الدستورية الموضوعة للتحقق من الجودة الميكروبيولوجية والتكنولوجية للأدوية قبل طرحها إلى السوق من قبل المعامل الدوائية ومراقبة تنفيذ ذلك من قبل سلطات الرقابة الدوائية المختصة.

كلمات مفتاحية: شراب، جودة، حمل ميكروبي، أشكال صيدلانية غير عقيمة، تعداد الجراثيم الهوائية، تلوث فطري.

Evaluation of Technological and Microbiological Quality Aspects for Some Locally Marketed Syrups during the Syrian Crises (2015-2019)

Study Summary

Since the earlier of the 21st century, microbial contamination of non-sterile drugs has been one of the main problems for product recalls and production slowdowns. The presence of microbial contaminants was not only found to cause physicochemical changes that led to the spoilage of numerous products but was also proved to be a potential health hazard to the consumer. This study was designed to evaluate the microbial and physicochemical characteristics of commonly used syrups marketed in Syria between (2015-2019). Total 27 samples containing national brands were collected from pharmacies in Homs. All collected samples were subjected to microbial enumeration tests (bacterial and fungal), the absence of specified microorganisms was confirmed using selective media, physical parameters (appearance, density, pH and viscosity) and concentration of active ingredients were

identified and assessed by standard techniques described in newest editions of US Pharmacopeia.

The physical properties represented in the appearance, density, and pH of the analyzed samples complied with USP42 standards. The concentrations of the active pharmaceutical ingredient in all samples were within the accepted range according to USP42, except for samples (S1, S2, and S3) of sodium valproate.

45% of analyzed syrup samples showed microbial contamination out of acceptable range according to USP42 specifications. While 48% of analyzed syrups showed fungal contamination out of acceptable range according to USP42. Neither E-coli nor Staphylococcus aureus were isolated from the studied samples. Based on these findings, we recommend implementing a strict analysis strategy to check the microbial and technological quality aspects of medicines prior their release in the market by pharmaceutical companies and monitor these programs by authorized agencies.

Keywords: Syrups, Non-sterile pharmaceutical formulations, Quality, bioburden, total aerobic count, fungal contaminant.

1. المقدمة:

لا تـزال جـودة الأدويـة مشـكلة رئيسـية، تهـدد صـحة الأفـراد علـى مسـتوى العـالم وتضـعف الجهـود الراميـة إلـى تـوفير عـلاج آمـن وفعـال وميسـور التكلفـة لكـل مـن يحتاجـه. صـنّفت منظمـة الصـحة العالميـة WHO الأدويـة المنخفضـة الجودة إلى فئتين: [1]

A. **الأدويـة دون مسـتوى الجـودة Substandard Medicine** وهـي الأدوية التي تنتجها الشركات الدوائية المرخص لها من قبل وزارات الصحة المحلية والتي لا تحقق مواصفات الجودة المحددة وفقا للمعايير الوطنية وتسمى أيضا out of specification products.

B. **الأدويـة المزيّفـة Counterfeit Drugs**: وهـي أدويـة مزيفـة قـد لا تحـوي علـى مـادة فعالـة أصـلا أو قـد تكـون موجـودة ولكـن بجرعـات غيـر كافيـة وقـد تحـوي علـى مكونـات فعالـة لا تتطـابق مـع مـا هـو مـدوّن علـى الغـلاف الخـارجي بعلـم ودرايـة الجهـات أو الأفـراد المصنعة لها. وهي أدوية غير شرعية حكما.

وأكـدت منظمـة الصـحة العالميـة WHO منـذ تأسيسـها علـى أهميـة الجـودة الدوائيـة لمـا لهـا مـن تـأثير مباشـر علـى صـحة المـريض، فالـدواء يجـب أن يخضـع لشـروط ومعـايير محـددة تضـمن مأمونيتـه، خلـوه مـن الشـوائب، بقائـه ثابتـاً طيلـة فتـرة عمـر الـرف وأثنـاء الاسـتخدام. ويـتم ذلـك مـن خـلال إجـراء الاختبـارات التـي تختلـف بـاختلاف الشـكل الصـيدلاني والمـادة الدوائيـة وكميتهـا فـي الشـكل. وتختبـر هـذه الفحوصـات جـودة الأدوية من الناحيتين الميكروبيولوجية والتكنولوجية. [2]

تمتلك الكائنات الحية الدقيقة فعل استقلابي قادر أن يسبب مجموعة متنوعة من المخاطر (على سبيل المثال، أخماج ، سمية ، تدرك للمركبات) قد تؤثر سلبياً على المريض أو على ثبات المستحضر ، إذا سمح لها بالاستمرار والنمو. [3] ويوجد بشكل رئيسي ثلاثة أسباب تستدعي وضع حدود صارمة من قبل الدساتير لتواجد هذه الميكروبات ضمن الأشكال الصيدلانية النظيفة، وذلك حسب منظمة الغذاء والدواء FDA و الوكالة الأوروبية للأدوية EMA:

- تشكل المستحضرات الدوائية أو المواد الأولية الملوثة بالمتعضيات الممرضة مصدراً خطراً للأخماج.
- قد تسبب المتعضيات تغييرات فيزيائية أو كيميائية للمستحضر الصيدلاني مما يجعله غير فعال أو يقلل من فعاليته الدوائية.
- غالبا ما يسبب التلوث الميكروبيولوجي تغييرات مرئية في شكل المستحضر الصيدلاني مما يجعله غير مقبول من قبل المريض حتى ولو لم تنخفض فعاليته أو لم يحمل أي مخاطر ممرضة.4]

وتختلف هذه الحدود اعتمادًا على المستحضر الصيدلاني والاستخدام المقصود منه. وعلى الرغم من هذه الإجراءات إلا أن التلوث الميكروبي الخارج عن هذه الحدود الدستورية يعد مشكلة عالمية لا يزال يتم الإبلاغ عنها في جميع أنحاء العالم. ومن السلالات الميكروبية الأكثر شيوعًا التي تم العثور عليها في المستحضرات الفموية السائلة مثل الشراب هيpseudomonads والعصيات سلبية الجرام المرتبطة بها. [3] وبالنسبة لهذه الحدود فقد أظهرت نسخ الدساتير الحديثة (USP36 ، USP42) تشدداً في وضعها بهدف الحد من التلوثات الجرثومية والفطرية وكل ما تسببه من مخاطر، ووفق هذه الحدود سيتم تقييم دراستنا الحالية.

وبالنسبة للجودة التكنولوجية فقد وضعت دساتير الأدوية مجموعة من المعايير التي تضمن فعالية وثبات الشكل الصيدلاني سواء المظهر الرائق بحالة الشرابات أو كمية المادة الفعالة أو قيم الكثافة واللزوجة ودرجة الحموضة وشروط الحفظ والتخزين.

لا شك أن جودة الصناعة الصيدلانية هي أحد متطلبات أي نظام صحي قوي وفعال لتأمين الرعاية الصحية اللازمة. وإن دخول أي دولة في مرحلة اضطراب أو أزمة على مستوى ما سيؤثر حكما على جدارة وفعالية هذه المنظومة لأن النظام الصحي يقدم خدماته من خلال مجموعة جهات ومؤسسات وموارد بشرية ومادية. وقد يظهر تراجع فعالية الأنظمة الصحية بشكل فوري ومؤقت خلال هذه المرحلة أو قد يستمر حتى ما بعد توقف كل مظاهر النزاع، وقد يتفاقم بسبب الاستجابات المحلية والدولية بحالات ضعف التنسيق مع الهيئات المحلية.[5] وتهدف الدراسة الحالية إلى تقييم جودة الصناعة الدوائية في ظل الأزمة وما بعدها. إذ تندر الدراسات التي تبحث في مجال تأثير الأزمات والاضطرابات على مستوى الخدمات الصحية وجودتها.

تم اختيار مجموعة من المستحضرات الدوائية الموجهة لأكثر من فئة من المرضى في هذه الدراسة، فمنها ما هو مخصص للأطفال ومنها ما يستخدم من قبل البالغين. إذ تم انتقاء شرابات السعال Ambroxol كنموذج عن شرابات الأطفال. ومن الشائع تناوله من قبل البالغين أيضا والذي يعتبر دواء حال للمخاط Mucolytic. كما تم اختيار شراب Valproate Sodium وهو دواء مضاد للصرع يعطى للأطفال ومن الممكن أن يلجأ له البالغين في حال عدم توفر شكل صيدلاني فموي ملائم آخر، كحالات صعوبة البلع عند بعض المسنين وبعض الحالات المرضية الأخرى.

من الدراسات التي تناولت موضوع جودة الشرابات كانت الدراسة المجراة عام 2013 من قبل SADIA KHANOM وزملائه في بنغلادش لتقييم الجودة الميكروبيولوجية لعدد من الشرابات والمعلقات الشائعة الاستخدام، حيث تم إجراء اختبارات تعداد كلي للجراثيم والخمائر والفطور باستخدام طريقة الفرش على السطح وطريقة الترشيح.

وأظهرت جميع العينات تلوثا جرثوميا و فطريا بحمل أعظمي يقارب 103 cfu/ml باستثناء عينة واحدة وكان التعداد الكلي للجراثيم الهوائية لـ 23% من الشرابات المدروسة أعلى من حدود الدساتير الحديثة cfu/ml 102 حسب USP42 بينما كان الحمل البيولوجي لجميع المعلقات المدروسة ضمن هذه الحدود الدستورية، وذكر الباحثون أن سوء المواد الأولية والسواغات وظروف التصنيع الغير نظيفة وخلل أساليب التعقيم المتبعة هي العوامل الأساسية التي تسبب هذا الحمل المرتفع. ونوّه الباحثون إلى خطورة هذا التلوث على المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية وخاصة في البلدان النامية، إذا أن احتمالية الإصابة بالأمراض مرتفعة للغاية بسبب الظروف البيئية غير المستقرة، والممارسات الصحية السيئة، واستهلاك الأغذية والمياه الملوثة [7]

كما أجريت دراسة حديثة في باكستان عام 2018 على مجموعة من المستحضرات الشائعة الاستخدام (أقراص ، كبسولات ، شراب ، معلقات وكريمات) بهدف تقييم جودتها الميكروبيولوحية من قبل الباحثين Muhammad Umar Ashraf و Sara Afreen. إذ تم إجراء اختبارات تعداد كلي للجراثيم الهوائية وتعداد كلي للفطور والخمائر بطريقة الصب في طبق البتري –Plate Method.Pour إضافة إلى اختبارات كشف عن متعضيات دقيقة محددة باستخدام أوساط نوعية مثل E. Coli و Salmonella. وكانت أهم نتائجها أن الشرابات والمعلقات أظهرت أعلى تعداد للجراثيم الهوائية الكلية كما وأظهرت وجود ميكروبات غير مقبولة مثل E. Coli و Salmonella وتم تفسير وجود الايشريكية القولونية مؤشر على ظروف

إنتاج غير نظيفة كأن تكون قد انتقلت من أيدي العمال، بينما اعتبر وجود E-coli مؤشرًا على التلوث البرازي الناتج عن إمدادات المياه المزودة للمعمل.[8]

2. هدف البحث:

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم جودة مستحضرات الشرابات المحلية المصنّعة خلال فترة الأزمة. ودراسة المعالم التكنولوجية والكيميائية للشرابات كمؤشر على معالم الجودة. ودراسة المعالم الميكروبيولوجية وتقدير مدى مطابقتها للمواصفات الدستورية ولا سيما بعد تشدد بعض الدساتير في حدود القبول.

3. مبررات البحث:

a. تم استهداف الشرابات باعتبار أنها مستحضرات واسعة الاستخدام من قبل جميع فئات المرضى وتعتبر الخيار الأول للأطفال ذوي المناعة الضعيفة نسبياً، فضلا عن كونها خيار ملائم للمسنّين بحالات صعوبة البلع [6]
b. تعتبر الدراسات المحلية الموثّقة عن التلوث الفطري للشرابات الدوائية قليلة.
c. تأكيد دور الرقابة الدوائية خلال فترة الأزمة بسبب تسرب بعض الخبرات.
d. اختلاف جودة مصادر المادة الأولية باختلاف المورّدين.
e. احتمالية حصول بعض التجاوزات في ضبط شروط الإنتاج وشروط التخزين من قبل بعض المعامل الدوائية بسبب ظروف الأزمة من انقطاع التيار الكهربائي والتي تؤثر سلبا على الجودة.

4. مواد وطرائق البحث:

1.4. المواد المستخدمة:

- ❖ فالبروات الصوديوم(نقاوة 98%)، تقدمة مختبرات ميديكو للصناعات الدوائية.
- ❖ أمبروكسول(نقاوة 98%)، تقدمة مختبرات ميديكو للصناعات الدوائية.
- ❖ محلول حمض كلور الماء(نقاوة 97%) (مختبرات ميديكو للصناعات الدوائية).
- ❖ أسيتونتريل(نقاوة 97%) معد للإستعمال في الكروماتوغرافيا السائلة
- ❖ وقاء فوسفاتي (نقاوة 97%)
- ❖ ميتانول معد للإستعمال في الكروماتوغرافيا السائلة HPLC
- ❖ تم الحصول على العينات التجارية المدروسة من عدة صيدليات ، حيث تم اختيار 3 شركات دوائية من كل شراب من الشرابات المدروسة ، وتوضح الجداول التالية العينات المدروسة:

الجدول 1: يبين رموز عينات شرابات الامبروكسول المدروسة وتواريخ الانتهاء

Ambroxol	الشركة G	الشركة H	الشركة V
الطبخة 1	G1	H1	V1
تاريخ الانتهاء	2023-10	2022-12	2023-12
الطبخة 2	G2	H2	V2
تاريخ الانتهاء	2024-4	2024-6	2022-12
الطبخة 3	G3	H3	V3
تاريخ الانتهاء	2024-5	2023-8	2022-5

الجدول 2: يبين رموز عينات شرابات الفالبروات المدروسة وتواريخ الانتهاء

Na Valproate	الشركة R	الشركةT	الشركةS
الطبخة 1	R1	T1	S1
تاريخ الانتهاء	2021-12	2023-12	2023-06
الطبخة 2	R2	T2	S2
تاريخ الانتهاء	2024-01	2022-12	2023-09
الطبخة 3	R3	T3	S3
تاريخ الانتهاء	2023-11	2024-02	2023-10

2.4. الأجهزة المستخدمة:

- ميزان الكتروني حساس (Sartorius ، ألمانيا).
- بياشر ودوراق حجمية ومقاييس مدرجة ذات سعات مختلفة.
- أوراق ترشيح.
- ماصات ذات أحجام مختلفة.
- مراشح ميكروية.
- ميزان حرارة زئبقي.
- جهاز التحريك والتسخين الكهربائي (Selecta، إسبانيا)
- جهاز المجانسة باستخدام الأمواج فوق الصوتية (WiseClean، كوريا)
- جهاز قياس اللزوجة (Mesalab، أمريكا)
- جهاز قياس درجة الحموضة (Crison، إسبانيا)
- جهاز الكروموتواغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC (Shimadzu Hitachi 2130، اليابان)
- عمود الكروماتوغرافيا ODS-3 – 4.6 x 150 mm

- ❖ عمود الكروماتوغرافيا 4.6 x 250 mm يحتوي على طور عكوس C18 بتعبئة5 ميكرومتر،
- ❖ أطباق بتري.
- ❖ جهاز أوتوكلاف Autoclave.

3.4. فحوص مراقبة الجودة Quality Control Tests:

تم إجراء اختبارات المراقبة التالية على عينات الشرابات المدروسة:[9]

1.3.4.الفحوص الحسية Organoleptic Tests :

- اللون: تم فحص اللون بالعين المجردة على خلفية بيضاء وتسجيل اللون الناتج.
- الطعم: تم فحص طعم الشراب بتذوق دون بلع وتسجيل الطعم الناتج.
- الرائحة: تم وضع 5 مل في أنبوب اختبار وفحص الشراب بشم رائحته وتسجيل الرائحة المستنشقة.
- الرواق: تم وضع 5 مل في أنبوب واختبار الرواق مخبرياً بفحص الشراب على خلفية سوداء.

2.3.4. اختبار درجة pH:

تم معايرة Calibration جهاز قياس درجة الحموضة باستعمال الوقاءين الفوسفاتيين pH=4.0 و pH=7.0 ، و تم قياس pH الشكل الصيدلاني السائل باستعمال جهاز قياس الـpH Potentiometer المؤلف من إلكترود زجاجي وإلكترود مرجعي مناسب، ثم تسجل قيمة الـ pH الناتجة وتقارن مع الحدود المقبولة لها.

الجدول 3: الحدود الدستورية المقبولة لدرجة الحموضة

المادة المدروسة	مجال pH المقبول
Ambroxol	6–3 [11]
Valproic Acid	8–7 [9]

3.3.4.الكثافة النوعية:

يتم هذا الإختبار باستخدام جهاز البيكنوميتر، ثم تم تسجيل وزن المقياس المعبأ بالسائل على الميزان، ثم تم تكرار العملية مع استبدال السائل الفموي بالماء عند نفس درجة الحرارة وحساب الفرق في الوزن.

4.3.4.اللزوجة:

تم قياس لزوجة الشكل السائل باستعمال جهاز قياس اللزوجة viscometer بدرجة حرارة 25±2 وبسرعة 40 دورة\ دقيقة وتسجيل القيمة بالسنتيبواز.

5.3.4.الذاتية:

تم تحديد ذاتية المواد المدروسة اعتماداً على مقارنة زمن الاحتفاظ Retention Time لقمم المواد المدروسة في المخطط الكروماتوغرافي التابع لمحلول العينة مع مثيلتها في المحلول العياري، لدى إجراء المعايرة بطريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء كما هو مبين لاحقاً في المعايرة.

6.3.4.المقايسة:

وذلك ضمن الجرعة المدونة على ملصق العبوة باستخدام فحوص المقايسة حسب ما هو مذكور في أفرودة كل مادة دوائية.

- **شرابات الامبروكسول المدروسة:**

تمت معايرة عينات الامبروكسول بطريقة الكروماتوغرافيا السائلة باستخدام جهاز HPLC الياباني الصنع من ماركة SHIMADZU والمقترن بمكشاف UV–visible حسب الشروط الاستشرابية وفق دستور الأدوية الهندي [11] باعتبار لم يذكر الامبروكسول في دساتير الأدوية الأمريكي أو البريطاني، وكانت الشروط :

- العمود:C18: 4.6 x 250 mm

- طول الموجة: 248 nm
- التدفق:1.2 ml/min
- الطور المتحرك: هو مزيج مرشح ومنزوع الغازات من الوقاء فوسفاتي والأسيتونتريل) بنسبة (42 : 58) على الترتيب و تم تحضير الطورالمتحرك كما يلي:

تُنقل 1.7 غ موزونة بدقة من فوسفات البوتاسيوم وحيدة الأساس إلى بيشر سعة 250 مل وتُحَل في 200 مل من الماء المعد للكروماتوغرافيا، يضاف 0.5 مل من حمض الفوسفور 85 %، تحل 1.875 غ موزونة بدقة من تري إتيل أمين هيدروكلوريد في المحلول الناتج ويتم التحريك حتى تمام الإنحلال، ينقل المحلول الناتج إلى دورق حجمي سعة 250 مل ويمدد بالماء المعد للكروماتوغرافيا حتى 250 مل، فنحصل على محلول الوقاء الفوسفاتي.

يضاف 125 مل من الأسيتونتريل المعد للكروماتوغرافيا إلى المحلول السابق مع استمرار التحريك حتى التجانس الكامل للمحلول، ينقل المحلول إلى جهاز الترشيح حيث يرشح من خلال مرشحة أبعادها 0.45 ميكرومتر، ثم تطرد منه الغازات باستعمال جهاز طرد الغازات باستخدام الأمواج فوق الصوتية

- المذيب: ماء(وقاء فوسفاتي: أسيتونتريل) – (60 : 40)
- زمن الاحتباس:2.5 min

- **شرابات الفالبروات المدروسة:**

تمت معايرة عينات شرابات الفالبروات بطريقة الكروماتوغرافيا الغازية حسب الشروط الاستشرابيّة التاليّة وفق USP 42: [9]

- العمود: 2-mm × 1.8-m glass column packed with 10% phase G34 on 80- to 100-mesh support S1A

- درجة حرارة:
  - العمود: 150° C
  - Injector port 250° C
  - المكشاف: 250° C
- الغاز الحامل: الهيليوم الجاف
- طول الموجة: 210 nm
- معدل التدفق: 40 ml/min
- زمن الاحتباس: 5.5 min

7.3.4. التحقق من ملائمة النظام System Suitability:

تم التحقق من ملائمة النظام System Suitability وحقن خمس حقنات متتالية من المحاليل العيارية وتسجيل زمن الاحتباس ومساحة القمة عند كل حقنة ومن ثم حساب الانحراف المعياري النسبي RSD.

8.3.4. اختبارات التعداد الميكروبيولوجي:

تم إجراء اختبار التعداد الميكروبيولوجي في المستحضر السائل باستعمال طريقة الفرش على السطح من أجل اختبار التلوث الميكروبيولوجي وفق الخطوات التالية حسب USP42: [9]

- اختبار التعداد الكلي للجراثيم الهوائية:

1. يتم نقل 10 مل من الشراب المدروس إلى دورق حجمي سعة 100 مل تحت حجرة Laminar Air Flow باستعمال أدوات وظروف عقيمة

2. تمدد بـ 90مل من الوقاء الفوسفاتيpH=7.2 بحيث تيم تحقيق نسبة التمديد 10:1 وهي نسبة دستورية تحقق إبطال فعالية المواد الحافظة ثم تمزج جيداً.
3. يتم تعديل الpH عند الضرورة وضبطها لتكون في المجال pH=6-8
4. يؤخذ بعدها 0.5 مل من كل عينة و تزرع باستعمال طريقة الفرش على السطح في أطباق بتري Soybean–Casein Digest Agar المحضرة، ويتم تكرار نفس العملية في طبق بتري آخر بحيث يكون لكل اختبار طبقي بتري.
5. ويتم حضن الأطباق لمدة 24–48 ساعة عند درجة حرارة C 37° من أجل اختبار التعداد الجرثومي.
6. بعد انتهاء فترة الحضن، يتم فحص النمو الجرثومي في الأطباق حيث يتم عد المستعمرات وحساب المتوسط الحسابي للتعدادات في كل طبقين على شكل عدد المستعمرات في الميليليتر الواحد من العينة.

- اختبار التعداد الكلي للخمائر والفطور:

1. يتم نقل 10 مل من الشراب المدروس إلى دورق حجمي سعة 100 مل تحت حجرة Laminar Air Flow باستعمال أدوات وظروف عقيمة
2. تمدد بـ 90مل من الوقاء الفوسفاتيpH=7.2 بحيث تيم تحقيق نسبة التمديد 10:1 وهي نسبة دستورية تحقق إبطال فعالية المواد الحافظة ثم تمزج جيداً
3. يتم تعديل الpH عند الضرورة وضبطها لتكون في المجال pH=6-8
4. يؤخذ بعدها 0.5 مل من كل عينة و تزرع باستعمال طريقة الفرش على السطح في أطباق بتري من الآغار سابورود–دكستروز

Sabouraud Dextrose Agar المحضرة ، ويتم تكرار نفس العملية في طبق بتري آخر بحيث يكون لكل اختبار طبقي بتري.

5. ويتم حضن الأطباق لمدة 48–72 ساعة عند درجة حرارة ° c 25 لاختبار التعداد الفطري
6. بعد انتهاء فترة الحضن، يتم فحص النمو الفطري في الأطباق حيث يتم عد المستعمرات وحساب المتوسط الحسابي للتعدادات في كل طبقين على شكل عدد المستعمرات في الميليليتر الواحد من العينة.

9.3.4. اختبار الكشف عن وجود جراثيم نوعية: [9]

الكشف عن Escherichia coli:

يتم إجراء الإختبار بأن يحل المستحضر السائل الفموي المراد فحصه في الوقاء الفوسفاتي pH=7.2 بنسبة تمديد (1 في 10)، يضاف 1 مل من العينة المحضرة و 20 مل من آغار ماكونكي MacConkey agar إلى طبق بتري، يحضن الطبق عند درجة 30–35 م لمدة 18–72 ساعة. يكون المستحضر خالي من عصيات Escherichia coli إذا لم تتشكل مستعمرات بلون أحمر تدل على وجودها.

10.3.4.اختبار بيرسون الإحصائي:

تم إجراء اختبار بيرسون Pearson الإحصائي باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS لدراسة العلاقة بين اللزوجة ودرجة الحموضة لعينات الشرابات المدروسة.

حيث يعبر معامل ارتباط بيرسون عن إحصائيات الاختبار التي تقيس العلاقة الإحصائية أو الارتباط بين متغيرين مستمرين.

ينتج عن الارتباط ثنائي المتغير معامل الارتباط بيرسون (r) والذي يقيس قوة واتجاه العلاقات الخطية بين أزواج المتغيرات المستمرة. إذ يقيم ارتباط

بيرسون ما إذا كانت هناك أدلة إحصائية على وجود علاقة خطية بين نفس أزواج المتغيرات.

وتتراوح قيمة r معامل الارتباط من −1 إلى 1:

اذا كانت r تساوي −1 تشير إلى علاقة خطية سالبة مثالية بين المتغيرات، في حين أن r تساوي 0 تشير إلى عدم وجود علاقة خطية بين المتغيرات، في حال r تساوي 1 تشير إلى وجود علاقة خطية موجبة مثالية بين المتغيرات.

5. النتائج ومناقشتها:

1.5. الفحوص الحسية:

لم تظهر أي من العينات المفحوصة وجود شوائب أو عكر، مع رائحة وطعم مقبولين وهذا يشير إلى التزام الشركات المصنعة بنواحي التصنيع التكنولوجية التي تضمن الشكل الرائق الشفاف للشراب وطعمه ورائحته المقبولتين. هذا يوافق ما أشارت إليه الدراسة التي أجريت في اليمن لتقييم الخصائص الفيزيوكيميائية والميكروبيولوجية للباراسيتامول على 200 عينة من الشرابات المسوقة تجاريا. إذ أظهرت الفحوصات أن عينات الشرابات كانت بلون أحمر فاتح مقبول مع طعم حلو.[12]

2.5. اختبار الكثافة:

بالنسبة لاختبار الكثافة فلا توجد متطلبات دستورية محددة، إذ تختلف قيمها حسب المستحضر والسواغات المستعملة، ولكن يجب أن يكون هناك تقارب في قيم كثافة شرابات الشركة الواحدة فهي تعتبر من العوامل التي تؤثر على دقة الجرعة المأخوذة من الشراب. فحسب دستور الأدوية الأمريكي تحدد كثافة المستحضرات الدوائية السائلة بشكل دقيق الحجم المقدّم Deliverable Volume من هذا الشكل الصيدلاني وبالتالي

جرعته، كما يعتمد معدل التدفق ضمن أداة التجريع المستخدمة على كثافة الشكل السائل ولزوجته. [9]

بالنسبة للدراسة الحالية نلاحظ تقارب بين قيم كثافة الطبخات الدوائية للمستحضر الواحد لنفس الشركة ويدل على ذلك قيم الانحراف المعياري التي لم تتجاوز 0.006 لأي من المستحضرات المدروسة. يلخص الجدول قيم الكثافة لمستحضرات الامبروكسول المدروسة مع بعض القيم الاحصائية:

الطبخات المدروسة	الشركةG	الشركةH	الشركةV
1	1.043	1.196	1.116
2	1.044	1.192	1.121
3	1.038	1.187	1.119
Mean	1.042	1.192	1.119
Std. Dev	0.003	0.005	0.003

الجدول 4: قيم الكثافة لمستحضرات الامبروكسول المدروسة مع بعض القيم الاحصائية

الجدول 5 :قيم الكثافة لمستحضرات الفالبروات المدروسة مع بعض القيم الاحصائية

الطبخات المدروسة	الشركةR	الشركةT	الشركةS
1	1.049	1.033	1.135
2	1.054	1.029	1.146
3	1.051	1.031	1.139

Mean	1.051	1.031	1.140
Std. Dev	0.003	0.002	0.006

3.5.اختبار اللزوجة:

لا توجد متطلبات دستورية محددة لاختبار اللزوجة، إذ تختلف قيمها حسب المستحضر والسواغات المستعملة. ونذكر هنا الدراسة الأمريكية التي تهدف إلى المقارنة بين أدوات التجريع المرفقة مع الأشكال الصيدلانية السائلة وتقييم دقة كل منها، ووجدت هذه الدراسة أن لزوجة الشرابات وأداة التجريع المستخدمة وطريقة استخدام المريض هي العوامل التي تضمن دقة الجرعة المأخوذة.[13]

وبالنسبة للدراسة الحالية فكان هناك تفاوت بين بعض الطبخات، يظهر بشكل واضح في قيم لزوجة شرابات فالبروات الصوديوم، خاصة مستحضرات الشركة T مثل الطبخة T1 والطبخة T2 إذ سجلت عينات الطبخة T3 أعلى قيم لزوجة.

الجدول6 : قيم اللزوجة لمستحضرات الاميروكسول المدروسة مع بعض القيم الاحصائية

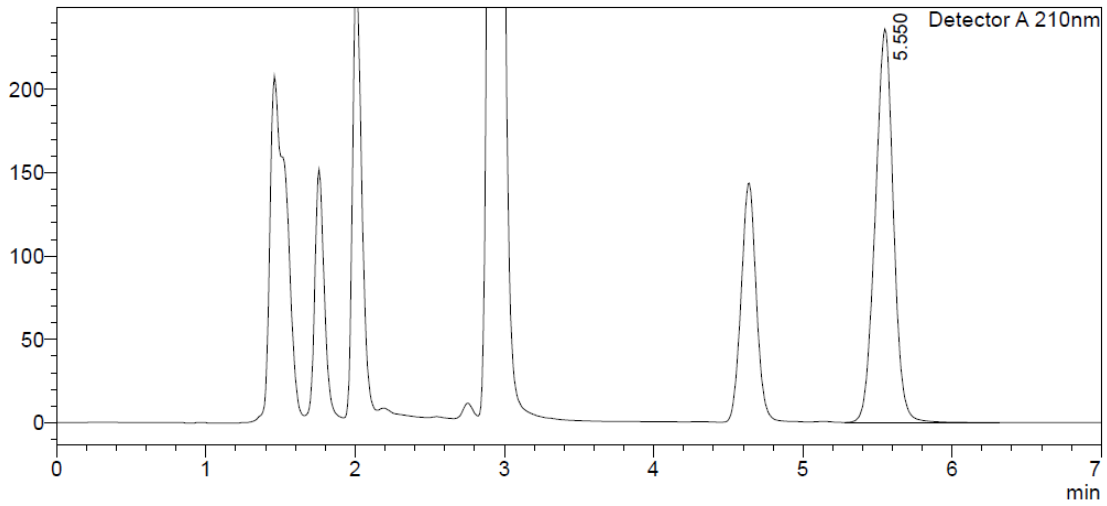
الطبخات المدروسة	الشركةG	الشركةH	الشركةV
1	35 cp	63 cp	43 cp
2	35 cp	64 cp	41 cp
3	36 cp	66 cp	41 cp
Mean	35.33	62.67	41.67
Std. Dev	0.58	1.92	1.15

الجدول7 : قيم اللزوجة لمستحضرات الفالبروات المدروسة مع بعض القيم الاحصائية

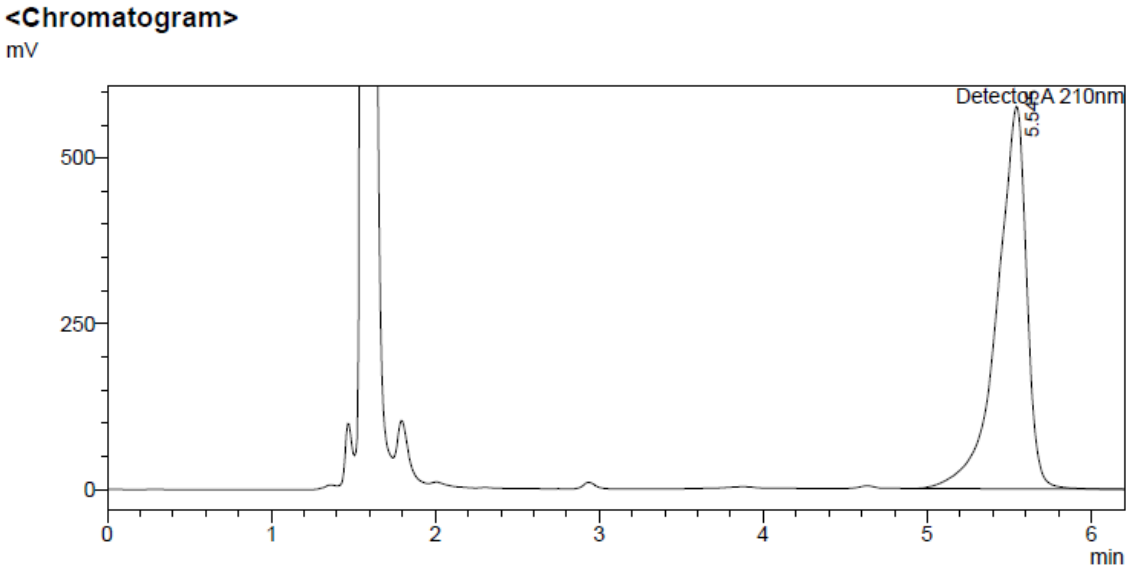
الطبخات المدروسة	الشركةR	الشركةT	الشركةS
1	15 cp	24 cp	14 cp

2	13 cp	22 cp	16 cp
3	15 cp	25 cp	15 cp
Mean	14.33	23.67	15.00
Std. Dev	1.15	1.53	1.00

وبالنسبة للشرابات فإن لزوجتها تتأثر بعدة عوامل وهي درجة الحرارة، تركيز السواغات المضافة، قوى الجذب بين الجزيئات، حجم جزيئات المادة. [14] وبناء على ما سبق يمكن أن يعزى سبب تفاوت اللزوجة بين شرابات الفالبروات بين الطبخات المدروسة لنفس الشركة باختلاف بإحدى خطوات التحضير مثل تفاوت درجة تنعيم المادة الأولية قبل استعمالها في عملية تحضير الشراب وبالتالي حجم جزيئات أكبر وبالتالي ارتفاع اللزوجة ، أو تفاوت في درجة الحرارة أثناء تحضير كل طبخة دوائية، مما يؤدي الى تفاوت في قيم اللزوجة. أما تفاوت اللزوجة بين مستحضرات الشركات المختلفة فيفسر باختلاف تركيز السواغات المستخدمة ونسبتها مثل رافعات اللزوجة (CMC, HPMC) [15] وظهر هذا الاختلاف عند مقايسة المواد الفعالة في العينات المدروسة إذ أظهر مخطط الكروماتوغرام العائد لشرابات كل شركة قممًا مختلفة تدل على اختلاف السواغات المستخدمة كما نلاحظ في مخططات الكروماتوغرام (الشكلين 1و2).



الشكل 1: مخطط كروكاتوغرام للعينة K2 من شرابات الفالبروات



الشكل 2 : مخطط كروكاتوغرام للعينة R2 من شرابات الفالبروات

4.5. درجة الحموضة:

كانت درجة pH جميع الشرابات المدروسة ضمن المجال الدستوري المحدد وفقا لدستور الادوية USP42 [9] بالنسبة لشرابات الفالبروات ووفق دستور الأدوية الهندي بالنسبة لشرابات الامبروكسول المدروسة ويبين الجدولين 8 و9 نتائج هذا الاختبار.

الجدول8 : قيم درجة الحموضة لمستحضرات الامبروكسول المدروسة

الطبخات المدروسة	الشركة G	الشركة H	الشركة V
1	3.75	5.69	5.15
2	3.99	5.81	5.13
3	3.98	5.78	5.15

الجدول9 : قيم درجة الحموضة لمستحضرات الفالبروات المدروسة

الطبخات المدروسة	الشركة R	الشركة T	الشركة S
1	7.81	7.54	7.16
2	7.84	7.35	7.14
3	7.80	7.55	7.12

أشارت الدراسة التي أجريت بهدف تحديد درجة حموضة مجموعة من المستحضرات السائلة الفموية ومنها الشرابات كمعيار جودة هام بالنسبة لهذه الأشكال إلى أن درجة الحموضة تعتبر أحد العوامل الحاسمة التي تؤثر على انحلالية الأشكال الصيدلانية السائلة وبالتالي ضمان ثباتية هذا الشكل وفعاليته في الجسم بعد الامتصاص، وأكد الباحثون على أهمية هذا الاختبار كمعيار لجودة المستحضرات الفموية السائلة، فضلا عن تأثير درجة الحموضة على الثباتية الميكروبيولوجية للشكل الصيدلاني. [16]

بينت عدد من الدراسات أن لدرجة الحموضة تأثير على لزوجة الشرابات ولكن ذلك يعتمد على السواغات المستخدمة في الصيغة، فبعض المواد تتأثر لزوجتها بتغير درجة الحموضة، وأخرى لا تُظهر تغير يذكر [19] [18] [17] . لذلك تم دراسة العلاقة بين درجة الحموضة واللزوجة بإجراء اختبار بيرسون باستخدام برنامج SPSS كما هو موضح في الجدولين 10 و11. ووجدت نتائج الاختبار أنه يوجد ارتباط ذو دلالة إحصائية معنوية بين درجة الحموضة واللزوجة بالنسبة لجميع المستحضرات المدروسة، أي توجد علاقة خطية إيجابية بين تغيرات درجة الحموضة وتغيرات اللزوجة. يبين كل من

الجـدولين العائـدين للعينتـين K1 و R1 أن قيمـة معامـل الارتبـاط r Pearson Correlation تسـاوي 1 وتشـير هـذه القيمـة إلـى وجـود علاقـة خطيـة موجبـة مثاليـة بـين المتغيـرات وهـذه النتيجـة تتوافـق مـع الدراسـات المجراة حـول علاقـة درجة الحموضة باللزوجة. [19] [18] [17]

الجدول10 : نتائج اختبار بيرسون الإحصائي للعينة V3 من عينات الامبروكسول

Correlations

		pHK	VK
pHK	Pearson Correlation	1	.419
	Sig. (2-tailed)		.725
	N	3	3
VK	Pearson Correlation	.419	1
	Sig. (2-tailed)	.725	
	N	3	3

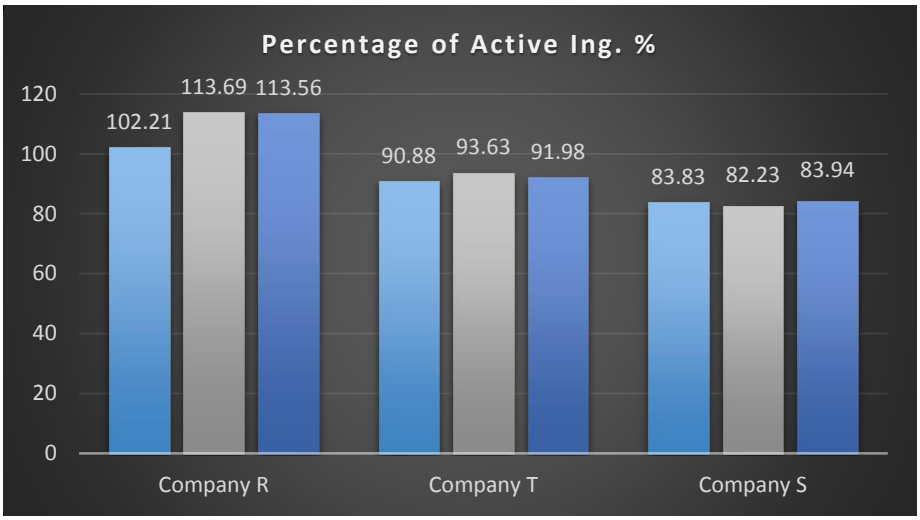
الجدول11 : نتائج اختبار بيرسون الإحصائي للعينة T1 من عينات شرابات الفالبروات

Correlations

		PHR	VR
PHR	Pearson Correlation	1	.038
	Sig. (2-tailed)		.976
	N	3	3
VR	Pearson Correlation	.038	1
	Sig. (2-tailed)	.976	
	N	3	3

5.5. اختبارات المقايسة:

بالنسبة لاختبار مقايسة المادة الفعالة فكانت تراكيز المواد الفعالة في شرابات الامبروكسول في المستحضرات المدروسة ضمن المجال الدستوري (90-110)% كما يظهر الشكل ، وأظهرت العينتانG2 و G3 التراكيز الأقل بقيم 92.35% و 94.65% على التتالي. بينما تراوحت قيم كمية المادة الفعالة لطبخات الشركة H بين 102.03% و 105.03 % أي ضمن المجال الدستوري، وأظهرت شرابات الشركة V أعلى قيم كمية للمادة الفعالة تصل حتى 107.77%.

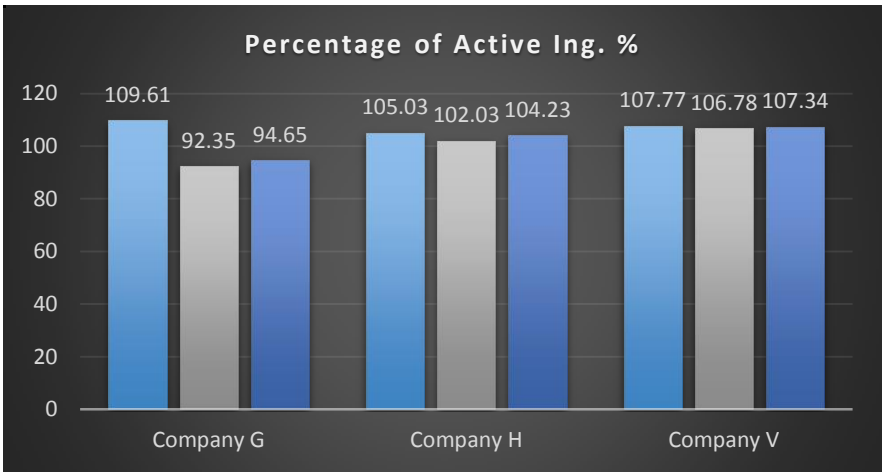


الشكل 4: نتائج مقايسة المادة الفعالة لشرابات الامبروكسول

أ م ا ع ن ع ي نا

ت شرابات الفالبروات فقد كانت كمية المادة الفعالة للمستحضرات المدروسة من الشركتين R و T ضمن المجال الدستوري. وتراوحت قيم المادة الفعالة في شرابات الشركة T بين 90.88% و 93.63% أي أنها أقرب للحدود الدنيا للمجال الدستوري المقبول (90-110)%. بينما كانت طبخات الشركة R ذات كميات أعلى بقيم 113.56%، 113.69%، 102.21%. وبالنسبة لمستحضرات الشركة S فقد أظهرت

نتائج الاختبار أن كمية المادة الفعالة في جميع الطبخات المدروسة (S1, S2, S3) أقل من الحدود الدستورية بقيم 83.83%، 82.23%، 83.94% على الترتيب.



الشكل 5: نتائج مقايسة المادة الفعالة لشرابات الفالبروات المدروسة

وبالربط مع نتائج اختبارات التعداد الميكروبيولوجية المجراة على هذه العينات نجد أن جميع عينات شرابات الفالبروات المصنعة من قبل الشركة S أظهرت أعلى نسبة تلوث جرثومي خارج عن الحدود الدستورية من بين العينات المدروسة وعند الأخذ بعين الاعتبار أن جميع عينات هذه الشركة أبدت هذا الارتفاع، فمن المقترح أن تكون مصادر المواد الأولية والسواغات دون المستوى المطلوب من حيث الجودة الميكروبيولوجية. وهذا يتوافق مع ما اقترحته الدراسة التي أجريت في جامعة Stamford University في بنغلادش والتي اعتبرت مصادر المواد الأولية والسواغات من أهم الأسباب المؤدية إلى ارتفاع الحمل الميكروبيولوجي الجرثومي حيث يمكن لمجموعة متنوعة من العضويات الدقيقة أن تستقلب بعض المواد الدوائية الفعالة وتستخدم المواد الناتجة كغذاء لها ويتنج عن هذا الاستقلاب فقدان المواد الفعالة لفعاليتها أو انخفاض تركيزها كما وضحت نتائج المقايسة في دراستنا الحالية. [7]

6.5. اختبارات التعداد الميكروبيولوجية:

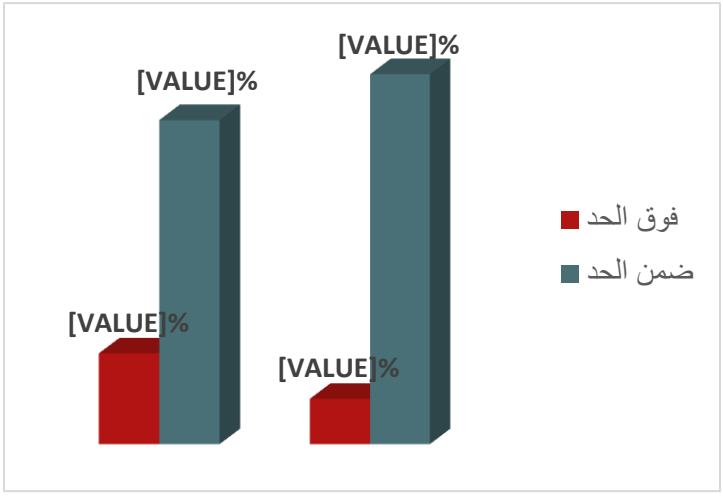
1. عينات شرابات الأمبروكسول:

- بالنسبة لشرابات الشركةH ، أظهرت عينتان منها تلوثاً جرثومياً كلياً أعلى من الحدود المسموحة حسب USP 42 أما التلوث الفطري فكان ضمن الحدود المقبولة دستوريا.

الجدول 12: نتائج اختبارات الزرع الجرثومي والفطري لعينات الامبروكسول

Sample	TAMC	TYMC	E-coli	S.aureus
H1	$2.6x\ 10^2$	1.2x10	-----	-----
H2	1.7x10	1.7x10	-----	-----
H3	$2.1x\ 10^2$	1.1x10	-----	-----
V1	$2.5x10^2$	0	-----	-----
V2	3.2x10	0	-----	-----
V3	4.2x10	1.1x10	-----	-----
G1	$1.5x\ 10^2$	3.1x10	-----	-----
G2	1.66x10	$1.4x10^2$	-----	-----
G3	2x10	0	-----	-----

- أما الشركة V فكانت جميع شراباتها ضمن الحدود المسموحة للدستور الأمريكي USP 42. ولم تظهر تلوثاً فطرياً عدا الطبخة V3 التي أظهرت تلوث فطري لكنها لم تتجاوز الحدود المسموحة.
- بالنسبة لشرابات الشركة G فكانت جميع شراباتها ضمن الحدود المسموحة للدستور الأمريكي USP 42. بينما أظهرت عينة واحدة تلوثاً فطرياً متجاوزاً الحدود المسموحة حسب ماهو موضح بالجدول 12.



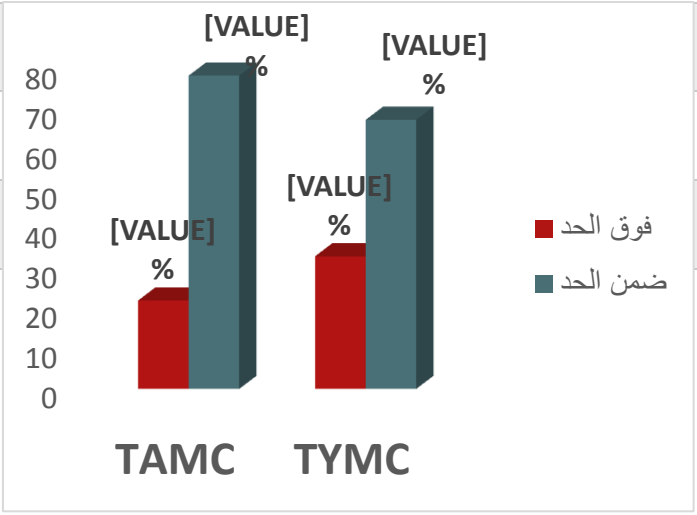
الشكل 6: نتائج اختبارات الزرع الجرثومي والفطري لعينات الامبروكسول

وبشكل عام بلغت نسبة شرابات الامبروكسول التي تجاوزت الحدود الدستورية للتعداد الكلي للجراثيم 22%، بينما تجاوز 11% منها الحدود الدستورية للتعداد الكلي للخمائر والفطور كما يبين الشكل 6.

2. عينات شرابات الفالبروات:

- بالنسبة لشرابات الشركة R فأظهرت عينتان منها تلوثاً جرثومياً أعلى من الحدود المسموحة حسب USP 42 ولم تبد العينات تلوثاً فطرياً متجاوزاً الحدود الدستورية المقبولة.
- أما الشركة T فأظهرت عينة واحد فقط من شراباتها تلوثاً جرثومياً ولكنه ضمن الحدود المسموحة للدستور USP 42. ولم تبد العينتان المدروستان T1 و T3 أي تلوث فطري.
- بينما أظهرت كل شرابات الشركة S تلوثاً جرثومياً وفطرياً أعلى من الحدود المسموحة للدستور الأمريكي حسب ماهو موضح بالجدول 11.

Sample	TAMC	TYMC	E-coli	S.aureus
R1	3 x 10	0	-----	-----
R2	$2.6x\ 10^2$	0	-----	-----
R3	$2.4x\ 10^2$	4x10	-----	-----
T1	1.5x 10	0	-----	-----
T2	2x 10	2.1x10	-----	-----
T3	$1.8x\ 10^2$	0	-----	-----

S1		-----
S2		-----
S3		-----

- ككل بلغت نسبة شرابات الفالبروات التي تجاوزت الحدود الدستورية للتعداد الكلي للجراثيم 22%، بينما تجاوز 33% من شرابات الفالبروات الحدود الدستورية للتعداد الكلي للخمائر والفطور كما يظهر الشكل7.

الجدول13 : نتائج اختبارات الزرع الجرثومي والفطري لعينات الفالبروات

وبشكل إجمالي أظهرت النتائج أن 63% من الأدوية المدروسة ضمن الحدود الدستورية للتعداد الجرثومي و70% كان ضمن الحدود الدستورية للتعداد الفطري، ولا شك أن الحمل البيولوجي المنخفض لهذه النسب من العينات يعود إلى اعتماد ممارسات التصنيع الجيدة(GMP) من قبل الشركات المصنعة وتطبيق أنظمة فعالة لمراقبة الجودة. وهذا أيضا

الشكل 7:نتائج اختبارات الزرع الجرثومي والفطري لعينات الفالبروات المدروسة

ما أشارت إليه مجموعة من الدراسات الحديثة التي أجريت لتقييم الجودة المكيروبيولوجية للشرابات في مصر ونيجيريا وبنغلادش وكذلك الدراسة المذكورة سابقا التي أجريت في اليمن إذ كان التعداد الكلي للجراثيم الهوائية والفطور لجميع الشرابات المدروسة ضمن الحدود الدستورية وفقا للدستور USP42 إضافة إلى خلوها من الجراثيم الممرضة. [20] [21] [12] [7] [8]

كما أظهرت الدراسة التي أجريت في مصر بهدف تقييم الجودة الميكروبيولوجية على مجموعة من الشرابات أن نسبة السكريات تلعب دور نظام حفظ لأنها تخفض نسبة فعالية الماء وبالتالي تثبط من نمو عدد كبير من الجراثيم وذلك بعد أن تم قياس قيم فاعلية الماء للشرابات المدروسة التي لم تظهر حمل ميكروبي. [20]

وبالنسبة للدراسة الحالية فإن العينات التي لم تظهر أي تلوث جرثومي أو فطري بعد تثبيط فعالية المادة الحافظة بالتمديد تكون قيمة فاعلية الماء Water Activity الخاصة بها منخفضة باعتبار الخمائر والفطور لا تتكاثر بقيم أقل من الحد الأدنى للمجال (0.60 – 0.86). [23]

وهذا أيضا ما وجدته الدراسة التي نشرت في المجلة الأفريقية لعلم الأحياء الدقيقة السريرية والتجريبية في نيجيريا عام 2016 على شرابات ومضغوطات الباراسيتامول والتي عزت سبب انخفاض المحتوى الجرثومي والفطري لشرابات السيتامول إلى انخفاض قيمة فاعلية الماء للشرابات المدروسة التي لم تظهر أي تلوث ميكروبي وكانت نسبتها 50% [21]

كما أن إضافة الكحول كسواغ في بعض الشرابات بهدف تسهيل إذابة المساحيق

والسكريات المضافة قد يعتبر أحد العوامل التي تؤدي دورا حافظا في الشرابات [24] ، كالدراسة التي أجرتها الباحثة رنيم درّاج بهدف تحديد المحتوى الكحولي في بعض

الشكل 8: التعداد الجرثومي الكلي للعينة R2 على وسط آغار مغذي

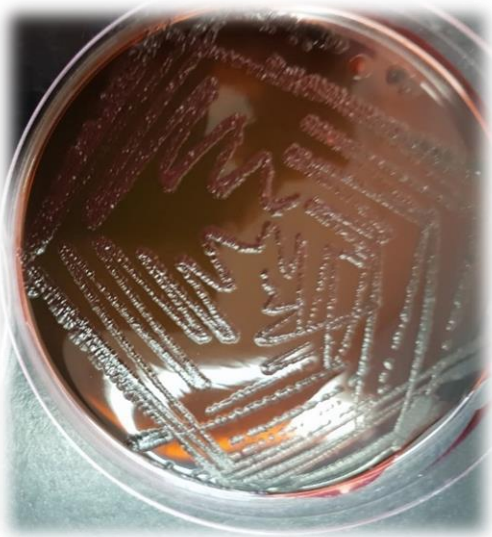
الشكل 9: التعداد الجرثومي الكلي للعينة H2 على وسط آغار مغذي

الشرابات والتي كشفت وجود نسب مرتفعة غير مسموحة من الكحول تصل حتى 85% في بعض الشرابات المدروسة إضافة إلى وجود نسب من الكحول في مستحضرات مصرحة عنها بخلوها من هذه المادة، وكانت جميع المستحضرات المدروسة خالية من التلوث الميكروبيولوجي. [25]

أما عن عينات شرابات الفالبروات للشركة S التي أظهرت جميعها حمل جرثومي أعلى من الحدود الدستورية المقبولة حسب USP42 وباعتبارها أشكال صيدلانية نظيفة تحمل حجم تلوث بدئي Bioburden قد يزداد هذا الحمل الميكروبيولوجي نتيجة مجموعة من العوامل التي أشارت إليها عدد من الأبحاث وأولها الجودة الميكروبيولوجية للمواد الأولية والسواغات، وهذا ما تم مناقشته سابقا في قسم معايرة المادة الفعالة. [7]

اختبارات الكشف عن متعضيات دقيقة محددة:

- إن غياب *E. coli* في الدراسة الحالية في جميع العينات المفحوصة يعتبر مؤشر إلى أن مصدر المياه ونظام حفظه المستخدم في المعامل الدوائية المصنعة للشرابات المدروسة غير ملوث وذات جودة عالية.



الشكل 10: وسط ماكونكي سلبي لـE-coli عينة H3

فحسب منظمة الصحة العالمية تنتقل هذه الأنواع من الكائنات الحية عن طريق الماء وبذلك غالبًا ما تلوث المنتجات الصيدلانية السائلة. وتم عزل الإشريكية القولونية من المسطحات المائية والآبار وأحواض الشرب، وقد بُلّغ عن انتقال الجرثومة بالمياه من مياه

الشرب الملوثة والمياه المستخدمة لأغراض الترفيه سواءً بسواء، كما تُعد المخالطة بين الأشخاص من الطرق المهمة لانتقال الجرثومة عبر السبيل الهضمي (الفموي البرازي) مما يجعل العمال طريقا آخرا لانتقال هذا النوع من الجراثيم باعتبارهم على تماس مباشر مع المستحضرات.[26]

أما عن غياب العنقوديات المذهبة *Staphylococcus aureus* فهي تعتبر من جراثيم الفلورا الطبيعية الموجودة عند الانسان وغيابها قد يشير إلى تقيد جيد بإجراءات الرقابة الصحية المطبقة على العمال من نظافة عامة وشخصية وتقيد بالألبسة الواقية المناسبة لكل قسم والاختبارات الطبية والمخبرية الدورية. وهذا أيضا ما اقترحته الدراسة التي أجريت في نيجيريا لتقييم الجودة الميكروبيولوجية لعشرين صنف تجاري من شرابات ومضغوطات الباراسيتامول المسوقة محليا. إذ لم تظهر المضغوطات المفحوصة تلوث ميكروبيولوجي غير مقبول في حين تم عزل سلالات جرثومية ممرضة في عشرة من الشرابات المفحوصة، وكانت نسبة تواجد العنقوديات المذهبة 42.9% من العينات المدروسة وقد تم اعتبار وجود العنقوديات المذهبة في العينات المدروسة مؤشر على ظروف إنتاج غير نظيفة كأن تكون قد انتقلت من أيدي العمال، بينما كانت نسبة تواجد الإشريكية القولونية 14.3% وقد اعتبرت مؤشرًا جيدًا على التلوث البرازي الناتج عن إمدادات المياه المزودة للمعمل. [21]

الشكل 11: وسط شابمان سلبي للـs. aureus للعينة T2

كذلك الدراسة التي أجريت في باكستان على مجموعة من المستحضرات غير العقيمة شائعة الاستخدام. وعلى أكثر من شكل صيدلاني (أقراص ، كبسولات ، شراب ، معلقات وكريمات) حيث تم إجراء تعداد كلي للجراثيم الهوائية وتعداد الفطور والخمائر بطريقة الصب في طبق البتري Pour–Plate Method وأجريت اختبارات كشف عن متعضيات دقيقة محددة باستخدام أوساط نوعية. وأظهرت الشرابات والمعلقات أعلى تعداد للجراثيم الهوائية الكلية كما وأظهرت وجود ميكروبات غير مقبولة مثل E. Coli و Salmonella وكان تفسير وجود الايشريكية القولونية موافق لما ذكر سابقا.[27]

الاستنتاجات والتوصيات:

- أظهرت هذه الدراسة أن37 % من العينات المدروسة يملك تعداد عالي للجراثيم TAMC (أعلى من 10^2 cfu/ml) وهذا الحمل الجرثومي غير مقبول من قبل دستور الأدوية الأمريكي USP 42
- تبين أن 30% من العينات المدروسة تملك تعداد عالي للخمائر والفطور TYMC أعلى مما حدده دستور الأدوية الأمريكي USP42 (أعلى من 10 cfu/ml)
- لم يتم عزل أي من E–coli أو Staphylococcus aureus من العينات المدروسة
- وجدت الدراسة أن كل العينات المدروسة كانت ضمن المعايير السورية للتعداد الكلي للجراثيم وهي أقل من $5x10^2$ cfu/ml للتعداد الجرثومي و7% فقط كان خارج الحدود الموضوعة للتعداد الفطري وهي أقل من 5x10 cfu/ml.
- حققت جميع المستحضرات المدروسة الشروط الدستورية المطلوبة من النواحي الفيزيوكيميائية المدروسة (الخواص الحسية، الكثافة، اللزوجة، pH)
- أظهرت الدراسة أن المادة الفعالة في جميع العينات المدروسة ضمن المجال الدستوري وفق USP42. باستثناء مستحضرات الشركة الدوائية S.

- يوصى بتطبيق جميع بنود ممارسات التصنيع الجيد GMP من قبل المعامل الدوائية ومراقبة تنفيذ ذلك من قبل وزارة الصحة السورية.
- تفعيل دور قسم رقابة الجودة في المعامل الدوائية ومراجعة المعايير والإجراءات المتبعة وتحديثها وضمان تنفيذها في كل قسم من أقسام المعمل.
- التقيد بشروط حفظ وتخزين المستحضرات الدوائية من قبل كل الجهات المتداوِلة لها بدءا من الجهة المصنعة وصولا للصيدلية والمريض ونشر الوعي حول ذلك من قبل الصيادلة.
- متابعة جودة الأدوية بعد تسويقها من قبل الشركات المصنِّعة للكشف عن أي مشكلة تتعلق بثباتية المستحضر الفيزيوكيميائية والميكروبيولوجية.
- يوصى بتوسيع الأبحاث والدراسات على شرابات أخرى وخاصة الدراسات الفطرية نظرا لقلتها.

المراجع References:

1. World Health Organization. (2017) https://www.who.int/ar/news-room/detail/10-03-1439-1-in-10-medical-products-in-developing-countries-is-substandard-or-falsified
2. World Health Organization. (2007). Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials. Good manufacturing practices and inspection (Vol. 2). World Health Organization.
3. Denyer, P. and Baird, R., (2007), Guide to Microbial Control in Pharmaceuticals and Medical Devices, CRC Press.

4. Denyer S., Hodges, N. and Gorman, S., (2004), Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology, Blackwell Science.
5. Kohler, J.C., Pavignani, E., Michael, M. et al. (2012) An examination of pharmaceutical systems in severely disrupted countries. BMC International Health and Human Rights, 12, Article number: 34.
6. Santovea E.A., González J.S., Vera M., (2018) Effectiveness of Antimicrobial Preservation of Extemporaneous Diluted Simple Syrup Vehicles for Pediatric, The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, 23(5):405-409.
7. Khanom S, Kanta Das K, (2013) Microbiological Analysis Of Liquid Oral Drugs Available In Bangladesh, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol 5, Issue 4, 479-482.
8. Rauf A, Erum A, (2018) Microbiological quality control of some non-sterile preparations commonly used in Pakistan, Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.31.1237-1242.
9. USP 42 - NF 37 The United States Pharmacopeia and National Formulary (2019).
10. British Pharmacopoeia Commission (Author) British pharmacopoeia (2018) edition.
11. Ministry of Health and Family Welfare. Indian Pharmacopoeia, Vol. II., 5th Edition, Indian Pharmacopoeia Commission, New Delhi (India), 2007.
12. Al-Kaf A, Alghalibi S, Edrees W, (2015) Microbial and physicochemical assays of paracetamol in different brands of

analgesic syrups sold in Sana'a City-Yemen, Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research, Vol 3 (1), p 6-12

13. Elliott J, Mcconaha J, Cornish N, (2014) Influence of Viscosity and Consumer Use on Accuracy of Oral Medication Dosing Devices, Journal of Pharmacy Technology, J Pharm Technol vol.30. 111-117.
14. Niazi S.K, 2009-Handbook of Pharmaceutical manufacturing formulations: Liquid Products. Informa Healthcare, New York, USA, 2009, 1-4.
15. ROWE R, SHESKEY P. and QUINN M, 2007-Handbook of Pharmaceutical Excipients. The Pharmaceutical Press, 6th Edition, Washington, USA, 442p.
16. Vázquez-Blanco S., González-Freire L., Dávila-Pousa M., Crespo-Diz C., pH Determination As A Quality Standard For The Elaboration Of Oral Liquid Compounding Formula, Farmacia Hospi talaria 2018, Vol. 42, N: 6, 221 – 227.
17. Rahman M., Chuah KS., Macdonald E, (2012) the effect of pH, dilution, and temperature on the viscosity of ocular lubricants—shift in rheological parameters and potential clinical significance, Eye journal, Vol.26, 1579–1584
18. Benoit S ,Afizah M ,Ruttarattanamongkol K, (2013) Effect of pH and Temperature on the Viscosity of Texturized and

Commercial Whey Protein Dispersions, International Journal of Food Properties, Vol. 16:2, 322-330.

19. Rey F, Ferreira M, Marina P, (1996), Effect of concentration, pH and ionic strength on the viscosity of solution of a soil fulvic acid, Canadian Journal of Chemistry, VOL.74, 295-299
20. Fadl G, Reham I, Mohamed A, (2011) Microbial Evaluation of Some Non-sterile Pharmaceutical Preparations Commonly Used in the Egyptian Market, Tropical Journal of Pharmaceutical Research. Vol 10, 437-445.
21. Osungunna, M. (2016) Evaluation Of Microbial Quality Of Selected Blister-Packed Paracetamol Tablets And Paracetamol Syrups Marketed In Nigeria, African Journal of Clinical and Experimental Microbiology. Vol 17, 151- 158.
22. Opoku S., Nyanor I., Qualitative and Quantitative Microbiological Studies of Paediatric Artemether-Lumefantrine Dry Powders and Paracetamol Syrups Obtained from Selected Drug Stores in Accra, Ghana, Journal of Tropical Medicine, Volume 2019, Article ID 7062016, 13 pages.
23. MADIGAN M , Bender K, Buckley D, 2019- Brock Biology of Microorganisms, Pearson Education, 15th ed, Hudson Street, NY, USA.
24. Allen L, Popovich N, Ansel H, 2011- Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.9th.Ed, Wolters Kluwer, Philadelphia, USA. 722p.

25. Darraj Ranim, Haroun Mohammad, (2016) A Rapid Method For Determination Of Ethanol In Pediatric Syrups And Drops Using Capillary Gas Chromatography, Reasearch Journal of Pharmacy and Technology, Vol 9, No 11.

26. World Health Organization (2018) https://www.who.int/ar/news-room/fact-sheets/detail/e-coli

27. Mehmood Y, Saleem N, Yousaf H, (2017) Microbial Count of Non-sterile Pharmaceutical Products Sold in Pakistan. Microbiology Research Journal International, vol. 18.