

علم الميكروبيولوجيا الصيدلانية

Pharmaceutical Microbiology

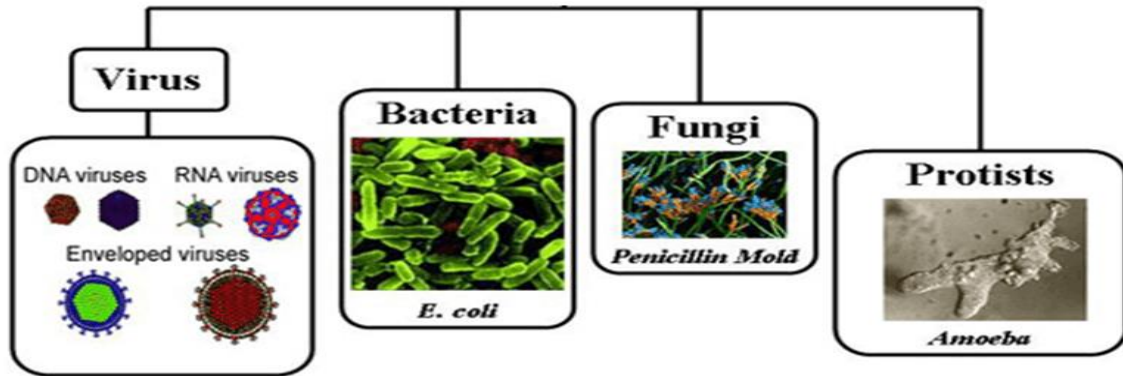


المحاضرة الأولى

مقدمة عامة

علم الأحياء الدقيقة Microbiology:

□ دراسة الأحياء الدقيقة: بنية، صفات، شروط حياة، طرق عزل....



□ تصنف إلى:

- الممرضة: التصنيف، الآلية الإمبراضية، التشخيص، العلاج والمقاومة.
- غير الممرضة: التصنيف، الاستخدامات الغذائية، الدور في الصناعة الصيدلانية مثل إنتاج الصادات الحيوية والمتممات الغذائية واللقاحات وغيرها.

علم الصيدلة الميكروبيولوجية Pharmaceutical microbiology:

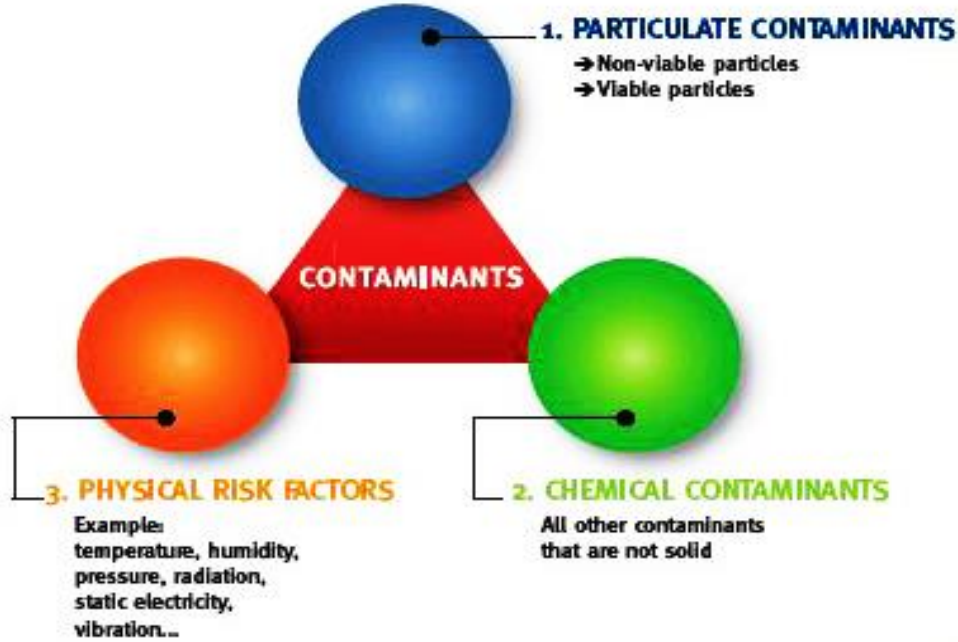
- أحد الفروع التطبيقية لعلم الأحياء الدقيقة.
- يهتم بدراسة الكائنات الحية الدقيقة أثناء تصنيع المستحضرات الصيدلانية.
- يهدف إلى:
 - تقليل أو إقصاء الكائنات الحية الدقيقة في بيئة المعمل الدوائي.
 - إيجاد الطرق المثلى للتخلص من التلوث الميكروبي ل (المواد الأولية، الماء، وغيره من المواد اللازمة لتصنيع الأدوية).
 - التأكد من عقامة المنتج الصيدلاني النهائي.
 - تطوير العوامل المضادة للإنتانات (المعقمة والمطهرة).
 - استخدام الأحياء الدقيقة في اصطناع المواد الصيدلانية (الهرمونات،).

تعريف ومصطلحات

□ المنطقة النظيفة Clean area: مساحة مزودة بنظام للمراقبة البيئية لمدى التلوث الجزيئي والجرثومي.

□ المحبس الهوائي Air lock: هي مساحة مغلقة ولها اثنان أو أكثر من الأبواب، وتقع بين غرفتين أو أكثر وذلك بهدف التحكم في تيار الهواء بين تلك الغرف عند الحاجة لدخولها.

□ التلوث Contamination: هو الإدخال غير المرغوب فيه للشوائب ذات الطبيعة الكيميائية أو الجرثومية، أو الشوائب الغريبة.



□ التلوث المتبادل Cross contamination: تلوث مادة أولية، أو منتج وسيط أو منتج نهائي بمادة أولية أو منتج آخر خلال عملية الإنتاج.



□ تشغيل أو دفعة **Batch or lot**: كمية محددة من المواد الأولية، ومواد التعبئة والتغليف، أو المنتجات المجهزة من عملية واحدة أو سلسلة من العمليات على أن تكون متجانسة، أي لها طابع وجودة موحدان ، ضمن حدود محددة، ويتم إنتاجها وفقاً لأمر تصنيع واحد خلال نفس دورة التصنيع.

□ المنتج الكتلتي **Bulk product**: أي منتج قد استكمل كل مراحل التصنيع، فيما عدا مرحلة التعبئة والتغليف النهائية.

□ المنتج النهائي **Finished product**: شكل الجرعة النهائية التي مرت بجميع مراحل التصنيع، بما في ذلك التغليف والتوسيم labeling في العبوة النهائية.

□ التعقيم **Sterilization**: عملية تهدف للإبادة والتدمير الكامل لجميع الأشكال الحية.

□ التطهير **Disinfection**: تطبيق مواد كيميائية محددة ذات خصائص قاتلة، أو مثبطة لنمو الأحياء الدقيقة المتواجدة بشكل أساسي على السطوح غير الحية ولا يمكن تطبيقها على الأجسام الحية.

□ مطهرات الجسم الحي **Antiseptic**: عوامل تثبط و/أو تدمر وتزيل الأحياء الدقيقة المتواجدة على النسيج الحية مثل الجلد والأغشية المخاطية.

□ المضادات الحيوية **Antibiotics**: مواد تدمر الأحياء الدقيقة الموجودة داخل أو على سطح الجسم الحي.

□ المبيد الحيوي **Biocide**: أي مادة كيميائية أو حيوية قادرة على قتل أو تثبيط أي كائن حي وليس فقط الأحياء الدقيقة.

إدارة الجودة في الصناعة الدوائية

- عملية الإدارة التي تحدد وتنفذ سياسة الجودة وتشمل العناصر الأساسية التالية:
- وجود بنية أساسية مناسبة أو "نظام للجودة"، متضمناً الهيكل التنظيمي والإجراءات والعمليات والموارد.
 - إجراءات منهجية ضرورية لضمان الثقة الكافية بأن المنتج (أو الخدمة) يفي بمتطلبات الجودة. ويطلق على مجموع هذه الإجراءات "ضمان الجودة".
 - بشكل أساسي تركز إدارة الجودة على المفاهيم الثلاثة المتداخلة:

- ضمان الجودة
- مراقبة الجودة
- ممارسات التصنيع الجيد

ضمان الجودة (QA) Quality Assurance:

□ مجموعة من الإجراءات والترتيبات والسياسات المتبعة للتأكد من أن الجودة المرجوة من الدواء محققة، وأن المستحضر الصيدلاني مطابق للشروط الدستورية حسب متطلبات المخبر الفيزيائي والكيميائي والبيولوجي ويتمتع بالموصفات التالية:

- أن يكون الدواء حاوٍ على مقدار المادة الفعالة الموسومة على حاوية الدواء .
 - أن يكون خالٍ من الشوائب والملوثات مما يضمن أمان استعماله.
 - أن يكون ثابت فيزيائياً وكيميائياً وبيولوجياً حتى نهاية صلاحيته المحددة ضمن شروط الحفظ والتخزين.
 - مغلف بشكل جيد (تعبئة وتغليف مطابقة للمواصفات الدستورية).
 - معنون بشكل جيد وقادر على إعطاء جميع المعلومات والتوجيهات اللازمة لمستخدميه.
- من وجهة نظر ميكروبيولوجية:

يجب مراقبة المستحضر في كل مرحلة من المراحل مراقبة ميكروبيولوجية بدءاً من كونه مادة أولية إلى أن يصبح مستحضر صيدلاني جاهز للاستخدام.

ممارسات التصنيع الجيد (GMP) Good Manufacturing Practice:

□ مجموعة ممارسات تعد جزء من ضمان الجودة والتي تضمن أن المستحضرات الصيدلانية يتم انتاجها ورقابتها بطريقة تكفل مطابقتها لمواصفات الجودة المطلوبة من الناحية البيولوجية.

□ الهدف:

- التقليل قدر الإمكان من المخاطر التي تكمن في انتاج الدواء.
 - تجنب الوقوع في أخطاء قد تؤثر على جودة المنتج.
 - الكشف أو تسجيل الأخطاء في حال حدوثها.
 - القيام بأعمال لتصحيح الحالات غير المناسبة أو الأخطاء المسجلة بأقرب فرصة بعد اكتشافها.
- جودة المستحضر الصيدلاني عملية تبنى من خلال مراقبة وضبط كل مرحلة من مراحل التصنيع وليس بتطبيق الفحوص على المنتج النهائي والتأكد من جودته ومطابقته للشروط الدستورية.

□ نتائج الفحص الجرثومي للشكل الصيدلاني النهائي تصبح منطقية وأكثر واقعية عند القيام بعدة خطوات:

- الفحص الجرثومي للمواد الأولية الداخلة في الصبغة الصيدلانية.

- التأكد من درجة الحرارة والرطوبة في الآلات المستخدمة.
 - الفحص الجرثومي والفحوص المطبقة على الأشكال الصيدلانية الوسيطة.
 - الفحص الجرثومي للآلات المستخدمة (آلات التعبئة،).
- الفحوص المطبقة على المنتج من مراحله الأولى حتى النهائية والفحوص المطبقة على جو العمل والتجهيزات المستخدمة تدعى المراقبة أثناء التصنيع **In-process control**.

□ بنود ممارسات التصنيع الجيد المرتبطة بالتلوثات البيولوجية للأشكال الصيدلانية:

- العمال
- المباني (تصميم المباني، السطوح الداخلية والأراضي، التزويد بالهواء، ...)
- الآلات والمعدات
- المواد الأولية

مراقبة أو ضبط الجودة (QC) Quality Control:

- جزء أساسي من ممارسات التصنيع الجيد.
- يجب أن يكون في كل معمل دوائي قسم خاص لمراقبة الجودة مستقل، يتكون من مباني وتجهيزات وأفراد مدربين.
- يرأسه شخص لديه المؤهلات والخبرة المناسبين لتمكينه من إدارة وتنفيذ قسم الرقابة والمتضمنة عدة مهام:
- أخذ العينات (مواد أولية، مواد التعبئة والتغليف، المستحضرات الوسيطة، عينات من الجو المحيط وظروف الانتاج ماء، هواء...).
- تحديد المواصفات البيولوجية اللازمة والمطابقة للشروط الدستورية لكل من المواد الأولية المستخدمة في الطبخة إلى المستحضرات الصيدلانية النهائية.
- اجراء الفحوص اللازمة للتأكد من نجاح سير عملية الانتاج (الفحوص الجرثومية).
- توثيق كل الفحوص والاختبارات والاحتفاظ بدليل عمل مكتوب عن سير الطبخة الدوائية.
- المشاركة في جميع القرارات المتعلقة بالجودة في المعمل.
- الاحتفاظ بنماذج من المواد الأولية والمستحضرات الجاهزة.
- تقييم ظروف الانتاج (مراقبة جو العمل، العمال، الآلات ..).

الإصحاح والنظافة Sanitation and hygiene:

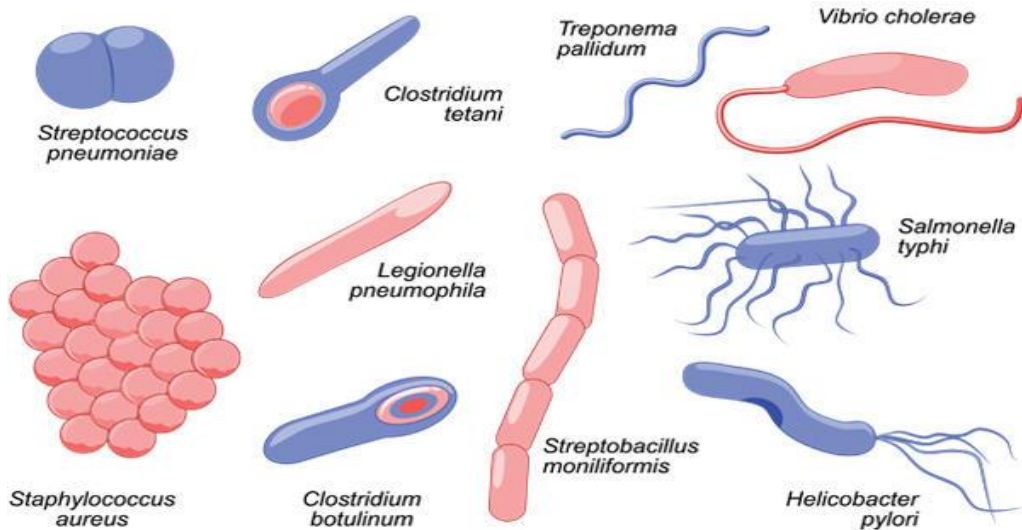
- تطبيق مستوى عالٍ من الإصحاح والنظافة في كل مرحلة من مراحل صناعة المنتج الدوائي
- يشمل ذلك العاملين، والمباني، والمعدات والأجهزة، ومواد الإنتاج والحاويات، وأدوات التنظيف والتطهير، وأي شيء آخر يمكن أن يصبح مصدراً لتلوث المنتج.

ينبغي التخلص من المصادر المحتملة للتلوث من خلال برنامج شامل ومتكامل للإصحاح والنظافة.

الأحياء الدقيقة الملوثة للأشكال الصيدلانية

1. الجراثيم Bacteria:

- وحيدة الخلية طلائعية النوى، أبعادها بين 0.5- 5 ميكرون.
- أكبر الجراثيم وهي G-: *Thiomargarita namibiensis*.
- Epulopsium fishelsoni* جراثيم إيجابية الغرام بأبعاد حوالي 0.7 مم.
- المتفطرات *Mycoplasma* الأصغر حجماً بأبعاد 0.1-0.3 ميكرون.
- تشكل الجراثيم أكثر كتلة حيوية منتشرة في الأرض.
- يحتوي كل 1 غ من التربة على حوالي 40 مليون خلية جرثومية.
- كل 1 مل من المياه العذبة يحتوي على مليون خلية جرثومية.
- في الجسم البشري يتواجد 10 خلايا جرثومية مقابل كل خلية بشرية واحدة.
- هذا الانتشار الهائل للجراثيم يجعلها من أكثر عوامل الخطورة المهددة للأشكال الصيدلانية وللمرضى على حد سواء.

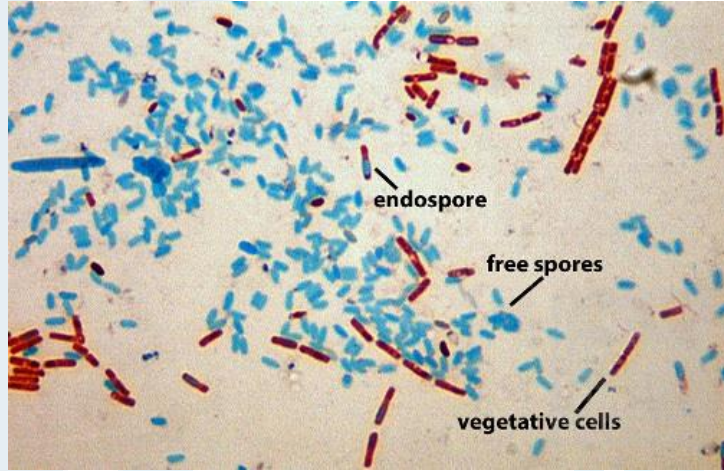


الشكل الإعاشي Vegetative form: الشكل الذي تتكاثر فيه الجراثيم عند توفر الظروف.

الأبواغ الجرثومية Bacterial spores:

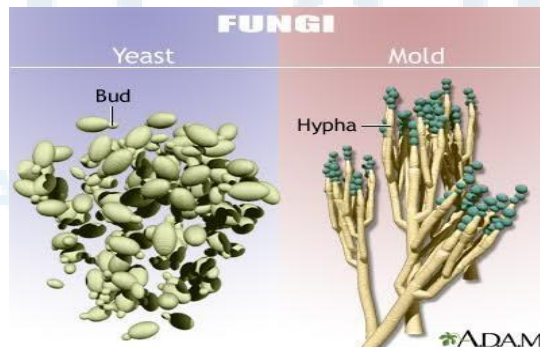
- شكل للتأقلم مع سوء الظروف المحيطة وهو مقاوم للعديد من العوامل المضادة للجراثيم.
- الشكل المقاوم الآخر هو تشكيل طبقة البيوفيلم من قبل الجراثيم غير القادرة على تشكيلة البذيرات.

□ الجراثيم بشكلها الإعاشي والمقاوم تعد مصدراً لتلوث الأشكال الصيدلانية.



II. الفطور:

- الشكل الخمائري: التكاثر بالبرعمة مثل فطر خميرة البيرة والمبيضات البيض.
- الشكل الخيطي: يتألف من جزء إعاشي وأبواغ.
- الفطور ثنائية الشكل: تتواجد بالشكلين السابقين حسب درجة حرارة الوسط.
- كلا الشكلين يعتبر مصدراً لتلوث الأشكال الصيدلانية من خلال القدرة على إنتاج أنزيمات نوعية تفكك مكونات الأشكال الصيدلانية مثل المواد ذات الوزن الجزيئي المنخفض كالسكر والحموض الأمينية والحموض العضوية، مثال على ذلك فطور من جنس الرشاشيات *Aspergillus* ومن جنس البنيسلليينات *Penicillium* هي المصدر الأكبر لأنزيمات البروتياز والببتيداز والتي تسبب تحطيم مركبات مثل الجيلاتين.



- تشهد في الألواح الخلفية للأبواب، الحقائب، الحاضنات، عجلات عربات النقل الداخلية، الأسقف والزوايا، مثبتات الإنارة، والأرضيات: *Cladosporium* ، *Penicillium* ، *Aspergillus*.
- الأشخاص على الجلد والأظافر والشعر: *Penicillium* ، *Malassezia* and *Aspergillus*.
- الأسباب سوء التهوية وعدم وجود تيارات هوائية كافية.
- الدهان يشكل بمكوناته وسطاً مغذياً للفطور لذلك يجب أن تضاف عوامل مضادة للفطور للدهان مثل مادة Pentachlorophenol القاتلة للفطور.

III. الفيروسات

- تحتاج إلى خلايا حية للتكاثر ولا تشكل خطراً على الأشكال الصيدلانية التقليدية.

IV. الطفيليات

- وجودها مستبعد وبسبب حجمها يمكن التخلص منها مباشرة.

التلوث الميكروبي في الصناعة الصيدلانية

A. التلوث الذي يؤدي إلى تخرب الشكل الصيدلاني:

- التلوث بالفطور.
- التلوث بالجراثيم لا سيما القادرة على تشكيل طبقة الغشاء الحيوي Biofilm بعد التصاقها على سطح صلب.

في كلا الحالتين قد يؤدي ذلك إلى:

- تغير في لون وبنية الشكل الصيدلاني وبالتالي تخربه.
- إنتاج مواد قد تتفاعل مع المواد الأولية وتغير خصائصها.
- التسبب في حدوث أمراض لدى المرضى المتناولين للدواء.

B. التلوث الذي لا يؤثر على ثباتية الشكل الصيدلاني وإنما ينتقل إلى المريض:

- تلوث الدم ومشتقاته المختلفة كالبلازما وعوامل التخثر بالفيروسات مثل فيروس التهاب الكبد أو الإيدز والتي تنتقل من المعطي إلى الأخذ لدى التبرع بالدم.
- لا يمكن في هذه الحالة تعقيم الشكل الصيدلاني (الدم...) بأي طريقة بسبب سرعة التخرب.
- الفيروس لا يشكل خطورة على الشكل الصيدلاني.

الإجراء الوحيد الممكن هو استبعاد دم المصابين واجراء اختبارات لتشخيص هذه الفيروسات قبل نقل الدم.

الاختبارات الميكروبيولوجية الأساسية المعتمدة في دساتير الأدوية

- اختبار العقامة وفعالية المطهرات.
- اختبار الذيفانات الجرثومية.
- طرق التعداد الجرثومي العام مثل اختبارات الحد الجرثومي
- اختبارات الأحياء الدقيقة نوعية.
- اختبارات التحسس للصادات الحيوية.
- طرق الاختبارات الميكروبيولوجية للماء المعد للاستخدام الصيدلاني.
- اختبارات البيروجينات والسموم.
- اختبارات عقامة البيئة المحيطة.
- المشعرات الحيوية.

نهاية المحاضرة الأولى