

**Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России**

Кафедра фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ПО

Курсовая работа

Тема: Современные способы стерилизации лекарственных средств

Выполнила: студентка 551 группы,
5 курса фармацевтического
Факультета
Заочной формы обучения

Преподаватель:

Красноярск 2018г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. ТЕОРИТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ И ТРЕБОВАНИЯ ПРАВИЛ GMP К СТЕРИЛИЗАЦИИ	5
1.1. Понятие стерилизация и классификация методов стерилизации.....	5
1.2. Общие требования правил GMP к стерилизации.....	6
2. ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ СТЕРИЛИЗАЦИИ.....	8
2.1. Термическая стерилизация.....	8
2.1.1 Стерилизация насыщенным паром под давлением (автоклавирование).....	8
2.1.2 Стерилизация горячим воздухом (воздушная стерилизация).....	11
2.2. Химическая стерилизация.....	14
2.2.1 Газовая стерилизация.....	14
2.2. Химическая стерилизация растворами.....	16
2.3. Стерилизация фильтрованием.....	18
2.4. Получение лекарственных препаратов в асептических условиях без последующей стерилизации конечного продукта.....	20
2.5. Радиационный метод стерилизации.....	20
2.6. Стерилизация продукта до наполнения.....	23
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	25
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	26

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с требованиями международных стандартов при поставке стерильной продукции дополнительное микробиологическое загрязнение медицинских изделий от любых источников должно быть сведено к минимуму всеми доступными средствами. Даже при производстве изделий в стандартных условиях в соответствии с системой качества ИСО на них до стерилизации может в малых количествах находиться микроорганизмы. Такие изделия нестерильны. Парентеральное применение препаратов предполагает нарушение кожного покрова, поэтому использование загрязненной микрофлорой лекарств может привести к инфицированию больных, тяжелым заболеваниям или даже к смерти. Описаны случаи потери зрения в результате применения лекарства, загрязненного *Ps. aeruginosa*, гибели сотен людей при использовании нестерильных инъекционных лекарств; заболеваний сальмонеллезом при приеме таблеток из экстракта щитовидной железы; тяжелых поражений кожи и слизистых при использовании мазей, обсемененных стафилококками, стрептококками и грибками. Вторым аспектом опасности микробного загрязнения лекарств является воздействие микрофлоры на ингредиенты лекарства, разложение микроорганизмами действующих и вспомогательных веществ. Это приводит к потере их терапевтического эффекта, появлению неприятного запаха и вкуса, а в отдельных случаях – к образованию токсичных продуктов. Микробы и продукты их жизнедеятельности, а также убитые микробные тела, содержащиеся в инфузионных растворах, при внутрисосудистых введениях приводят к тяжелым пирогенным реакциям. Поэтому стерильное производство имеет специфические особенности, которые диктуются требованиями к инъекционным лекарственным формам. Главные из них — отсутствие механических примесей, стерильность, стабильность, апиrogenность, изотоничность, изоионичность, изогидричность (последние три требования предъявляются к отдельным инъекционным растворам, что указывается в соответствующей нормативно-технической документации (НТД)).

Таким образом, микробная загрязненность лекарств несет в себе опасность, как инфицирования больных, так и порчи лекарств с появлением нежелательных или даже токсичных свойств у последних.

Цель курсовой работы - рассмотреть все методы стерилизации, используемые в фармацевтической технологии, расширить кругозор в сфере применения последних достижений научно-технического прогресса.

Задачами курсовой работы являются изучение методов стерилизации, рассмотрение конкретных направлений использования методов стерилизации в фармацевтической технологии лекарственных средств промышленного производства

В соответствии с поставленной целью необходимо решение следующих задач:

1. Изучить определение и классификацию современных методов стерилизации;
2. Подробно рассмотреть все современные методы стерилизации;
3. Изучить значение стерилизации с требованиями международных стандартов.

1. ТЕОРИТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ И ТРЕБОВАНИЯ ПРАВИЛ GMP К СТЕРИЛИЗАЦИИ

1.1. Понятие стерилизация и классификация методов стерилизации:

Стерилизация – это валидируемый процесс, используемый при получении стерильных лекарственных форм для освобождения продукта, оборудования, вспомогательных веществ и упаковки от живых микроорганизмов и их спор.

Полного освобождения объекта (лекарственной формы, в частности) от микроорганизмов достигают при помощи стерилизации.

При изменении условий стерилизации, в том числе при изменении объема загрузки стерилизатора, необходимо проводить повторную валидацию.

Стерилизация имеет большое значение для создания условий асептики (стерилизация воздуха, рабочих поверхностей, аппаратуры, вспомогательного материала, посуды, укупорочных средств), необходимых при изготовлении как стерильных, так и нестерильных лекарственных форм.

Стерилизации подвергают изготовленные препараты. В ряде случаев предварительно стерилизуют лекарственные и вспомогательные вещества.

Выбор метода стерилизации зависит от физических и химических свойств объекта, его массы (или объема), надежность метода — от соблюдения правил и режимов стерилизации.

Изделия из стекла, фарфора, металла, полимерных материалов подвергают очистке перед стерилизацией.

Для всех методов стерилизации, в том числе при использовании стандартных условий, для подтверждения обеспечения необходимых условий стерилизации всей серии продукта, на протяжении всего процесса стерилизации проводят мониторинг на критических стадиях производства.

Во-первых, стерилизация – критический процесс, обеспечивающий безопасность лекарственного средства. Во-вторых, нужно правильно выбрать процесс стерилизации, оборудование для стерилизации и построить весь процесс так, чтобы стерилизация дала требуемый эффект. В-третьих, нужно показать, что процесс стерилизации действительно дает

нужный эффект. Для подтверждения этого применяются биологические и химические индикаторы.

В случаях, когда финишная стерилизация невозможна, используют метод мембранной фильтрации или получение лекарственных препаратов в асептических условиях без последующей стерилизации конечного продукта. Дополнительно возможно проводить обработку объекта (например, стерилизация гамма-излучением) в конечной упаковке. Во всех случаях упаковка и укупорочные средства должны обеспечивать стерильность препарата в течение всего срока годности.

Классификация методов стерилизации:

1. Термические методы;
 - а) Стерилизация насыщенным паром под давлением (автоклавирование);
 - б) Стерилизация горячим воздухом (воздушная стерилизация);
2. Химические методы;
 - а) газами;
 - б) растворами антисептиков.
3. Стерилизация фильтрованием;
4. Радиационный метод стерилизации.

Использование модификации или комбинации этих методов допускается при условии проведения валидации выбранного процесса стерилизации, чтобы обеспечить как эффективность процесса, так и целостность продукта, упаковки и укупорочных средств.

1.2. Общие требования правил GMP к стерилизации:

Согласно приложению 1, п. 80 и 81 к ГОСТ Р 52249-2009, следует:

- определять исходное микробное загрязнение материала или продукта, т. е. его бионагрузку, до начала стерилизации;
- определять уровень исходного загрязнения для каждой серии продукции как в асептическом производстве, так и в производстве продукции, подлежащей финишной стерилизации; если применяется режим стерилизации overkill, то проверку исходного загрязнения можно проводить периодически по утвержденному графику;
- установить предельные значения загрязнения материала (продукта) непосредственно перед стерилизацией; эти значения определяются с учетом эффективности применяемого метода стерилизации;

- при выпуске продукции по параметрам проверять исходное загрязнение для каждой серии продукции, включив это в систему внутрипроизводственного контроля;
- при необходимости проводить испытания на пирогенность;
- обеспечивать стерилизующую фильтрацию всех растворов (особенно инфузионных растворов больших объемов); фильтры следует устанавливать, по возможности, непосредственно перед наполнением, в зоне А;
- стерилизовать компоненты первичной упаковки, оборудование и другие предметы, используемые в чистых зонах асептического производства, причем эти предметы должны поступать в чистую зону через проходные стерилизаторы, герметично встроенные в стены, либо передаваться другим способом, защищающим от внесения загрязнений;
- обеспечивать стерилизующую фильтрацию технологических газов (негорючих).

2. ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ СТЕРИЛИЗАЦИИ

2.1. Термическая стерилизация

При термической стерилизации происходит разрушение протоплазмы микробных клеток и ее необратимая коагуляция; повреждаются ферментные системы. Как правило, все микроорганизмы, в том числе и споры, более чувствительны к действию пара, находящегося под давлением и имеющего температуру выше температуры кипения воды.

2.1.1. Стерилизация насыщенным паром под давлением (автоклавирование)

Стерилизацию насыщенным паром осуществляют при температуре 120 – 122 °С под давлением 120 кПа и при температуре 130 – 132 °С под давлением 200 кПа. Этот метод чаще всего применяют для водных растворов и других жидких лекарственных форм в герметично укупоренных, предварительно простерилизованных флаконах, ампулах или других видах упаковки. Стерилизацию проводят в паровых стерилизаторах (автоклавах). Стандартными условиями являются нагревание при температуре 120 – 122 °С в течение 8–15 мин. Время стерилизации зависит от физико-химических свойств и объема продукта, а также используемого оборудования (табл. 1).

Таблица 1 — Время стерилизации для различного объема раствора

Объем продукта, мл	Минимальное время стерилизации, мин
до 100	8
от 100 до 500	12
от 500 до 1000	15

Жиры и масла стерилизуют при температуре 120 – 122 °С в течение 2 ч.

Изделия из стекла, фарфора, металла, перевязочные и вспомогательные материалы, при необходимости санитарную технологическую одежду, стерилизуют при температуре 120 – 122 °С – в течение 45 мин, при 130 – 132 °С – в течение 20 мин. Для стерилизации изделий из резины следует использовать первый из указанных режимов.

Допускаются другие сочетания времени и температуры, если предварительно доказано, что выбранный режим стерилизации обеспечивает необходимый и воспроизводимый уровень гибели микроорганизмов. Используемые процедуры должны обеспечивать уровень обеспечения стерильности не более 10^{-6} .

Автоклав загружают таким образом, чтобы обеспечить однородность температуры в пределах всей загрузки. В процессе автоклавирования следует регистрировать условия процесса стерилизации (температуру, давление и время). Температуру, как правило, измеряют с помощью термочувствительных элементов, помещенных в контрольные упаковки, вместе с дополнительными термоэлементами, помещенными в самые низкотемпературные места стерилизационной камеры, которые устанавливаются заранее. Условия каждого цикла стерилизации регистрируются, например, в виде температурно-временной диаграммы или другим подходящим способом.

Для оценки эффективности каждого цикла стерилизации возможно использование как химических (термовременных), так и биологических индикаторов.

При испытаниях процессов стерилизации паром рекомендуется использовать биоиндикаторы, содержащие споры *Geobacillus stearothermophilus* (ранее *Bacillus stearothermophilus*). Число жизнеспособных спор на одном носителе должно быть более 5×10^5 . Величина D при температуре 121 °C превышает 1,5 мин. Доказано, что после воздействия пара на биоиндикаторы при температуре 121 ± 1 °C в течение 6 мин жизнеспособные споры остаются, но при температуре 121 ± 1 °C в течение 15 мин все жизнеспособные споры гибнут.

Паровой стерилизатор представляет толстостенную камеру с герметично закрывающейся крышкой. Внутри стерилизатора есть две камеры. Одна — водопаровая с элементами нагрева (электрический парогенератор), которую заполняют очищенной водой до стерилизации, другая — стерилизационная, в которой размещают стерилизуемые объекты.

Герметично закрыв крышку, включают обогрев. Образующийся при кипении воды пар по трубопроводу из водопаровой камеры поступает сверху в стерилизационную, омывает объекты и, спускаясь вниз, вытесняет из камеры воздух, присутствие которого может резко снизить теплопроводность пара. Как только пар будет выходить из автоклава непрерывной струей, воздух из стерилизационной камеры будет вытеснен, и кран для выхода пара и конденсата закрывают. Пар накапливается в камере, растет давление и пропорционально повышается температура. Например:

Давление пара, атм 0,5 1,0 1,1 2,0

Температура, °C 110,8 119,6 121,2 132,9

Время стерилизации замечают по достижении требуемого давления пара в стерилизационной камере. По окончании времени стерилизации обогрев отключают,

перекрывают доступ пара в стерилизационную камеру, выпускают из нее пар и конденсат. Крышку открывают только после снижения давления в стерилизационной камере до атмосферного.

Для просушки материала имеется специальное устройство — эжектор (водоструйный насос).

Насыщенным паром стерилизуют воду очищенную и для инъекций, растворы, жирные масла, изделия из стекла, фарфора, металла, перевязочные и вспомогательные материалы (вату, марлю, бинты, фильтровальную бумагу, пергамент), спецодежду, резиновые перчатки и др. (их стерилизуют в стерилизационных коробках — биксах или в двухслойной упаковке из бязи, пергамент). Воду, масла, растворы стерилизуют в герметично укупоренных, предварительно стерилизованных бутылках, флаконах, ампулах. Время стерилизации зависит от физико-химических свойств объекта, объема или массы раствора, используемого оборудования. Например, жирные масла в герметично укупоренных сосудах стерилизуют при 120 °С в течение 2 ч.

Таблица 2- Продолжительность стерилизации насыщенным паром в зависимости от вида объекта

Объект	Т пара, Мин при	
	120°С	132°С
Водные растворы:		
До 100 мл	8	-
100-500 мл	12	-
500-1000 мл	15	-
Посуда, воронки, цилиндры, ступки, шпатели(в биксах или двуслойных упаковках из бязи, пергамент)	45	20
Вспомогательный материал (ватные тампоны, марлевые салфетки, пергаментные прокладки, фильтры бумажные в биксах)	45	20
Одежда, перевязочный	45	-

материал, салфетки, полотенца (в биксах)		
Резиновые пробки, изделия из латекса	120	-
Масла жирные, масляные растворы, вазелин	120	-

Конкретизация отдельных режимов (например, при температуре ниже 120 °С) применительно к определенному объекту должна быть обоснована и соответствовать требованиям НД.



Стерилизаторы паровые ГК-100-3М, SANYO Labo MLS-3750

Рис 1- стерилизаторы паровые ГК-100-3М

2.1.2. Стерилизация горячим воздухом (воздушная стерилизация)

Для этого метода термической стерилизации стандартными условиями являются нагревание при температуре не менее 160 °С в течение не менее 2 ч.

Для стерилизации термостойких порошкообразных веществ (натрия хлорида, цинка оксида, талька, белой глины и др.) или минеральных и растительных масел, жиров, ланолина, вазелина, воска и др. температуру и время стерилизации устанавливают в зависимости от массы образца (табл. 3и 4).

Таблица 3 — Условия стерилизации для термостойких порошкообразных веществ

Масса образца, г	Температура, °С	Минимальное время стерилизации, мин
до 25	180	30
	200	10
от 25 до 100	180	40
	200	20
от 100 до 200	180	60
	200	30

Таблица 4 — Условия стерилизации для минеральных и растительных масел, жиров, ланолина, вазелина, воска и др.

Масса образца, г	Температура, °С	Минимальное время стерилизации, мин
до 100	180	30
	200	15
от 100 до 500	180	40
	200	20

Изделия из стекла, металла, фарфора, установки для стерилизующего фильтрования с фильтрами и приемники фильтрата стерилизуют при температуре 180 °С в течение 60 мин, или при температуре 160 °С – в течение 2,5 ч.

Воздушную стерилизацию при температуре более 220 °С обычно применяют для стерилизации и депирогенизации стеклянной упаковки. В этом случае должно быть доказано уменьшение на 3 порядка количества термостойких эндотоксинов вместо использования биологических индикаторов.

Допускается использование сочетаний времени и температуры, если предварительно доказано, что выбранный режим стерилизации обеспечивает необходимый и воспроизводимый уровень гибели микроорганизмов. Используемые процедуры должны обеспечивать уровень обеспечения стерильности не более 10^{-6} .

Воздушную стерилизацию проводят в специальном сухожаровом шкафу с принудительной циркуляцией стерильного воздуха или на другом оборудовании,

специально предназначенном для этих целей. Стерилизационный шкаф загружают таким образом, чтобы обеспечить однородность температуры в пределах всей загрузки. Температуру в стерилизационном шкафу, как правило, измеряют с помощью термочувствительных элементов, помещенных в контрольные упаковки, вместе с дополнительными термоэлементами, помещенными в самые низкотемпературные места стерилизационного шкафа, которые устанавливаются заранее. В ходе каждого цикла стерилизации регистрируют температуру и время. Для оценки эффективности каждого цикла стерилизации возможно использование как химических (термовременных), так и биологических индикаторов.

Таблица 5 — Время стерилизации объектов при воздушном методе.

Объект	t стер, мин, при		
	160 °С	180 °С	200 °С
Термоустойчивые порошки			
до 25,0	—	30	10
от 25,0 до 100,0	40	20	от 25,0 до 100,0
от 100,0 до 200,0	60	30	от 100,0 до 200,0
Минеральные и растительные масла, вазелин, ланолин б/в, глазная основа:			
до 100,0	—	30	15
Изделия из стекла, фарфора, силиконовой резины, приемники фильтрата	150	60	—
Натрия хлорид (для изотонирования)	—	120	—

Изделия, простерилизованные этим способом, нужно выдерживать в вентилируемом помещении: металлические, стеклянные 1е сут, резиновые и полимерные — 5 сут.

Стерильность объектов в полиэтиленовой пленке (0,06—0,2 мм) или пергаменте сохраняется долго, до нарушения целостности упаковки.

В связи с токсичностью оксида этилена и бромида метила стерилизованные изделия применяют только после дегазации, т.е. после выдержки в вентилируемом помещении до допустимых остаточных количеств.

При испытаниях процессов стерилизации сухим горячим воздухом (сухим жаром) рекомендуется использовать биоиндикаторы, содержащие ры *Bacillus atrophaeus* (ранее *Bacillus subtilis*). Число жизнеспособных спор на одном носителе должно

быть более 1×10^5 . Величина D при температуре 160 °C составляет от 1 до 3 мин. Вместо биоиндикаторов можно проверять снижение числа устойчивых к теплу бактериальных эндотоксинов в 1000 раз.

2.2. Химическая стерилизация

Стерилизацию химическим путем осуществляют воздействием химических веществ на микрофлору. При химической стерилизации стерилизующими агентами могут быть газы и растворы химических веществ.

2.2.1. Газовая стерилизация

Стерилизация газом применяется только в случае, если не могут быть использованы другие методы. При этом способе стерилизации должно быть обеспечено проникновение газа и влаги в стерилизуемый продукт, а также последующая дегазация и удаление продуктов его разложения в стерилизуемом продукте до уровня, не вызывающего токсического эффекта при применении лекарственного средства.

Стерилизацию газом проводят в газовых стерилизаторах или микроанаэростатах (портативный аппарат), оборудованных системой подачи газа и постстерилизационной дегазации. В качестве газа обычно используют оксид этилена. В связи с его высокой пожароопасностью, допускается его смешивание с каким-либо инертным газом.

Стерилизацию газом проводят при следующих режимах:

- оксид этилена: стерилизующая доза 1200 мг/дм^3 , температура не менее

18 °С, относительная влажность 80 %, время выдержки – 16 ч (портативный аппарат);

- смесь оксида этилена и бромистого метила (1:2,5):

а) стерилизующая доза 2000 мг/дм³, температура 55 °С, относительная влажность 80 %, время выдержки 4 ч;

б) стерилизующая доза 2000 мг/дм³, температура не менее 18 °С, относительная влажность 80 %, время выдержки 16 ч.

Допускается использование других валидированных режимов газовой стерилизации, обеспечивающих стерильность и сохранность объекта.

Оксид этилена может проявлять мутагенные свойства и токсичность, особенно при использовании материалов, содержащих ионы хлора. В связи с токсичностью оксида этилена и бромистого метила применение стерилизованных этими газами изделий допускается только после их дегазации, т. е. выдержки в вентилируемом помещении до допустимых остаточных количеств, указанных в нормативной документации.

Условия дегазации зависят от назначения, способа применения, размеров изделий, материала изделия и упаковки и указываются в нормативно-технической документации на изделие.

По возможности в процессе стерилизации регистрируют следующие показатели: концентрацию газа, относительную влажность, температуру и время стерилизации. Измерения проводят в тех зонах, где условия стерилизации достигаются хуже всего, что устанавливают в процессе валидации.

Стерилизуемые изделия упаковывают в пакеты из полиэтиленовой пленки толщиной от 0,06 до 0,20 мм, пергаменты и др. Метод рекомендован для изделий из резины, полимерных материалов, стекла, металла.

Эффективность процесса газовой стерилизации проверяют при каждой загрузке с помощью биологических индикаторов.

Перед выпуском каждой серии проверяют стерильность на определенном количестве образцов.

В аптеках для стерилизации резиновых или тканевых катетеров в качестве стерилизующего агента часто применяют пары формальдегида. Любая герметично

закрытая емкость (цилиндр) может быть использована в качестве контейнера. Парами формальдегида стерилизуют обувь, помещенную в полиэтиленовый пакет вместе с ватным тампоном, смоченным раствором формалина. После стерилизации формалин испаряется.

Контролируют параметры и эффективность газовой стерилизации контрольно-измерительными приборами, химическими и биологическими тестами.

2.2.2. Химическая стерилизация растворами

Химическую стерилизацию проводят растворами антисептиков (водорода пероксид и надкислоты). Эффективность стерилизации растворами антисептиков зависит от концентрации активно действующего вещества, времени стерилизации и температуры стерилизующего раствора.

При стерилизации 6 % раствором водорода пероксида температура стерилизующего раствора должна быть не менее 18 °С, время стерилизации – 6 ч; при температуре 50 °С – 3 ч.

При стерилизации 1 % раствором дезоксона-1 (по надуксусной кислоте) температура стерилизующего раствора должна быть не менее 18 °С, время стерилизации 45 мин.

Химическую стерилизацию растворами антисептиков проводят в закрытых емкостях из стекла, пластмассы или емкостях, покрытых неповрежденной эмалью, при полном погружении изделия в раствор на время стерилизации. После этого изделие промывают стерильной водой в асептических условиях.

Метод стерилизации растворами антисептиков применяют для изделий из полимерных материалов, резины, стекла, коррозионно-стойких металлов.

Используют пероксид водорода, кислоты и другие дезинфицирующие средства, разрешенные для медицинского применения.

Метод рекомендован для стерилизации изделий из полимерных материалов, резины, стекла, коррозионно-стойких металлов.

Используют разные способы обработки: опрыскивание аэрозолем; протирание поверхностей (особенно эффективно в сочетании с УФ-облучением); полное погружение предметов в растворы, налитые в герметически закрытые пластмассовые, стеклянные или

эмалированные емкости на время стерилизационной выдержки. После обработки растворами изделия должны быть в асептических условиях промыты стерильной водой.

Стерилизацию химическими веществами применяют давно. Растворы карболовой кислоты — первые химические растворы, которые применили хирурги. В настоящее время в аптеках готовят только раствор Крупенина — тройной раствор (фенол — 3,0; натрия гидрокарбонат — 15,0; формалин — 20,0; вода очищенная — 1000 мл). Раствор предназначен для стерилизации режущих инструментов, предметов из пластмасс. При введении в него 20 г борной кислоты увеличивается срок годности раствора.

Широко применяют антисептические свойства этанола. Ручки, фломастеры, которые используют в асептическом блоке, обрабатывают ватой, смоченной раствором этилового спирта. Наибольшей бактерицидной способностью обладает 70%-ный раствор этанола. Однако он не является надежным стерилизующим средством. Например, возбудитель газовой гангрены может несколько месяцев сохранять жизнеспособность в этаноле любой концентрации. Для увеличения бактерицидности к нему добавляют раствор тимола в 96%-ном этиловом спирте, 1%-ный спиртовой раствор бриллиантового зеленого (для обработки операционного поля); 2-, 5-, 10%-ные спиртовые растворы йода.

В последнее время используются комплексные соединения йода: йодоформ, йодонат, йодолан, йодопирон.

Из хлорсодержащих препаратов чаще используют растворы хлорамина:

для обработки рук — 0,2 — 0,5%-ный;

для обработки инструментов и резиновых перчаток — 5 — 10%-ные;

для дезинфекции посуды, обуви — 1%-ный.

Широко используют антисептические свойства 3 и 6%-ного водных растворов пероксида водорода. Растворы применяют для стерилизации и дезинфекции.

Преимущество этих растворов в том, что пероксид водорода, распадаясь на кислород и воду, становится безвреден для человека. Для дезинфекции посуды методом замачивания на 80 мин используют 3%-ный раствор, резиновых, силиконовых изделий — 6%-ный. После чего предметы несколько раз в асептических условиях промывают водой.

Обувь дезинфицируют 3%-ным раствором пероксида водорода с добавлением 0,5 % моющего средства.

Для очистки от пирогенных веществ стеклянные трубки, сосуды обрабатывают раствором перманганата калия, подкисленного серной кислотой. Мелкий инвентарь, ножницы, ручные весы, шпатели, стеклянные палочки, пленки протирают 3%-ным раствором пероксида водорода или смесью 1: 1 этилового спирта и эфира.

Особенно тщательно должны обрабатывать руки специалисты, работающие в асептическом блоке. Для этого через каждые 4 ч используют один из растворов: 70%-ный этанола (редко); АДХ- 2000, октонидерм, октонисепт; 0,5%-ный хлорамина; 0,5%-ный хлоргексидина биглюконата в 70%-ном этаноле; 1%-ный йодо- рона (йодоната, йодовидона). Растворы во избежание привыкания к ним микрофлоры чередуют с интервалом 5 — 7 дней.

К химической стерилизации можно отнести способ антимикробной стабилизации растворов с добавлением бактерицидных или бактериостатических веществ (консервантов). Химические вещества являются ядами для живой клетки, поэтому как стерилизующие агенты они применяются ограниченно.

Стерилизовать растворы для инъекций рекомендуется 0,5%- ными растворами фенола, крезола, хлорбутанола.

Вещества, используемые для химической стерилизации объектов, в зависимости от концентрации и действия, делят на две группы — антисептики и консерванты.

Контроль параметров стерилизации растворами химических веществ проводят физическими и химическими методами, определяя содержание активного действующего вещества в исходном и рабочем растворах, а также температуру рабочего раствора.

2.3. Стерилизация фильтрованием

Растворы термолабильных веществ стерилизуют фильтрованием с помощью мембранных и глубинных фильтров, задерживающих микроорганизмы и их споры.

В настоящее время этот метод очистки применяют даже при изготовлении многих инфузионных растворов, которые затем подвергают финишной стерилизации.

Преимущества стерилизации фильтрованием: высокая производительность фильтрующих установок; удобство в работе (в сравнении с тепловой и химической стерилизацией); безопасность для персонала; сохранение свойств лекарственных веществ.

Однако стерилизация фильтрованием целесообразна только при Изготовлении лекарственных форм в асептических условиях, ламинарном потоке воздуха

Некоторые действующие вещества и лекарственные препараты, которые не могут быть подвергнуты финишной стерилизации ни одним из описанных выше методов, могут быть простерилизованы с использованием мембранных фильтров. Такие продукты требуют соблюдения специальных мер предосторожности. Производственный процесс и производственная среда должны обеспечивать минимальный риск микробного загрязнения и требуют регулярного мониторинга. Оборудование, упаковка, укупорочные средства и, по возможности, ингредиенты следует подвергать соответствующей

стерилизации. Рекомендуется проводить фильтрацию непосредственно перед наполнением упаковки. Операции, следующие за фильтрацией, проводят в асептических условиях.

.Предварительную фильтрацию осуществляют через мембранные фильтры с размером пор не более 0,45 мкм. Затем растворы пропускают через мембранные фильтры с номинальным размером пор не более 0,22 мкм, способные задерживать не менее 10^7 микроорганизмов *Pseudomonas diminuta* на квадратный сантиметр поверхности. Допускается использование других типов фильтров, обеспечивающих такую же эффективность фильтрации.

Пригодность мембранных фильтров устанавливают путем микробиологических испытаний с использованием соответствующих микроорганизмов, например, *Pseudomonas diminuta* (ATCC 19146, NCIMB 11091 или CIP 103020). Рекомендуется использовать не менее 10^7 КОЕ/см² активной поверхности фильтра. Суспензия микроорганизмов должна быть приготовлена в триптонно-соевом бульоне, который после прохождения через фильтр собирают асептически и инкубируют в аэробных условиях при температуре не более 32 °С.

Уровень фильтрации определяют как величину логарифма снижения (ВЛС) микробной загрязненности. Например, если при фильтрации через мембранный фильтр с размером пор 0,22 мкм задерживается 10^7 микроорганизмов, ВЛС составляет не менее 7.

Следует учитывать уровень микробной контаминации до начала фильтрации, пропускную способность фильтра, объем серии продукта, продолжительность фильтрации, а также избегать загрязнений продукта микроорганизмами с фильтра. Срок использования фильтра не должен превышать времени, установленного при валидации данного фильтра в сочетании с конкретным фильтруемым продуктом. Не следует повторно использовать мембранные фильтры.

Целостность готового к применению мембранного фильтра проверяют до и после фильтрации путем испытаний, соответствующих типу фильтра и стадии проверки, например, испытанием на определение насыщенности («точка пузырька») методом диффузионного потока или выдержкой под давлением.

В связи с тем, что при проведении стерилизации фильтрованием существует больший потенциальный риск по сравнению с другими методами стерилизации,

рекомендуется проводить предварительную фильтрацию через мембранные фильтры в тех случаях, когда низкий уровень микробной контаминации не может быть обеспечен другими средствами.

2.4. Получение лекарственных препаратов в асептических условиях без последующей стерилизации конечного продукта

Целью получения лекарственных препаратов в асептических условиях без последующей стерилизации конечного продукта является сохранение стерильности препарата с использованием компонентов, каждый из которых был предварительно простерилизован одним из вышеописанных методов. Это достигается путем проведения процесса в помещениях определенного класса чистоты, а также использования условий и оборудования, обеспечивающих стерильность.

В асептических условиях могут осуществляться: процесс наполнения упаковки, укупорка, асептическое смешивание ингредиентов с последующим асептическим наполнением и укупоркой. Для сохранения стерильности ингредиентов и готового продукта в ходе производственного процесса особое внимание следует уделять:

- – состоянию производственной среды;
- – персоналу;
- – критическим поверхностям;
- – стерилизации упаковки и укупорочных средств и передаточным процедурам;
- – предельно допустимому времени хранения продукта до момента наполнения конечной упаковки.

Валидация процесса включает надлежащую проверку всех перечисленного выше пунктов, а также систематический контроль с применением имитационных тестов с использованием питательной среды, которую инкубируют и исследуют на наличие микробной контаминации (тесты на заполнение питательными средами). Перед выпуском каждой серии продукта, простерилизованного фильтрованием и/или изготовленного в асептических условиях, следует проводить испытания стерильности на соответствующем количестве образцов.

2.5. Радиационный метод стерилизации

Радиационный метод стерилизации осуществляют путем облучения продукта ионизирующим излучением. Данный метод может быть использован для стерилизации

лекарственного растительного сырья, лекарственных растительных препаратов, лекарственных средств растительного происхождения и др.

γ -излучение, источником которого может быть либо радиоизотопный элемент (например, кобальт-60), либо пучок электронов, подаваемый соответствующим ускорителем электронов.

Для этого метода стерилизации дозу поглощения устанавливают от 10 до 50 кГр. Допускается использование других доз, если предварительно доказано, что выбранный режим обеспечивает необходимый и воспроизводимый уровень летальности микроорганизмов. Используемые процедуры и меры предосторожности должны обеспечивать уровень обеспечения стерильности не более 10^{-6} .

Преимуществом радиационной стерилизации является ее низкая химическая активность и легко контролируемая доза излучения, которая может быть точно измерена. Радиационная стерилизация проходит при минимальной температуре, однако могут быть ограничения при использовании некоторых типов стеклянной и пластиковой упаковки.

В процессе радиационной стерилизации следует постоянно осуществлять мониторинг поглощенного готовым продуктом излучения при помощи установленных дозиметрических методов независимо от величины дозы. Дозиметры калибруют по отношению к стандартному источнику на эталонной радиационной установке при получении от поставщика и затем с периодичностью, не превышающей одного года.

Если предусмотрена биологическая оценка, ее проводят с использованием биологических индикаторов.

Ультрафиолетовыми лучами стерилизуют воздух, рабочие поверхности, приборы и аппараты асептического блока аптек, индивидуальные рецепты и требования с применением бактерицидных облучателей. В облучателях размещена ртутная бактерицидная лампа. Наиболее эффективна из них БУВ-30 (бактерицидная увиолевая; 30 — мощность лампы в ваттах).

Облучатели снабжены открытыми лампами для быстрой дезинфекции воздуха и поверхностей в отсутствие персонала (за 1 — 2 ч до начала работы) и закрытыми (экранированными), устанавливаемыми не ниже 2 м от пола, — для облучения верхних слоев воздуха в присутствии персонала. Экранированные лампы могут работать до 8 ч в сутки.

При использовании бактерицидных ламп для санации воздуха необходимо учитывать вредное воздействие длительного облучения на человека. Применение незранированных бактерицидных ламп в присутствии людей не допускается. Вход в помещение разрешается только после отключения незранированной бактерицидной лампы, а длительное пребывание в указанном помещении — не ранее, чем через 15 мин после отключения облучателя. При работе с бактерицидными лампами глаза должны быть защищены очками из темного стекла, руки — перчатками, лицо — марлевой повязкой.

Отечественная промышленность выпускает бактерицидные облучатели стационарные (настенные и потолочные) и передвижные.

Стерилизующая доза (минимальная поглощенная доза, необходимая для достижения установленного уровня стерильности) должна составлять 25 кГр. Могут быть использованы другие дозы, если они обеспечат требуемую летальность микроорганизмов (гарантированный уровень стерильности $< 10^{-6}$, п. 5.1.1). Испытания процесса стерилизации должны проводиться для каждой схемы загрузки и учитывать возможные изменения этой схемы. В качестве дополнительного средства контроля, особенно при использовании ускорителей электронов, рекомендуется использовать биоиндикаторы. Порядок испытаний показан на рис. 2

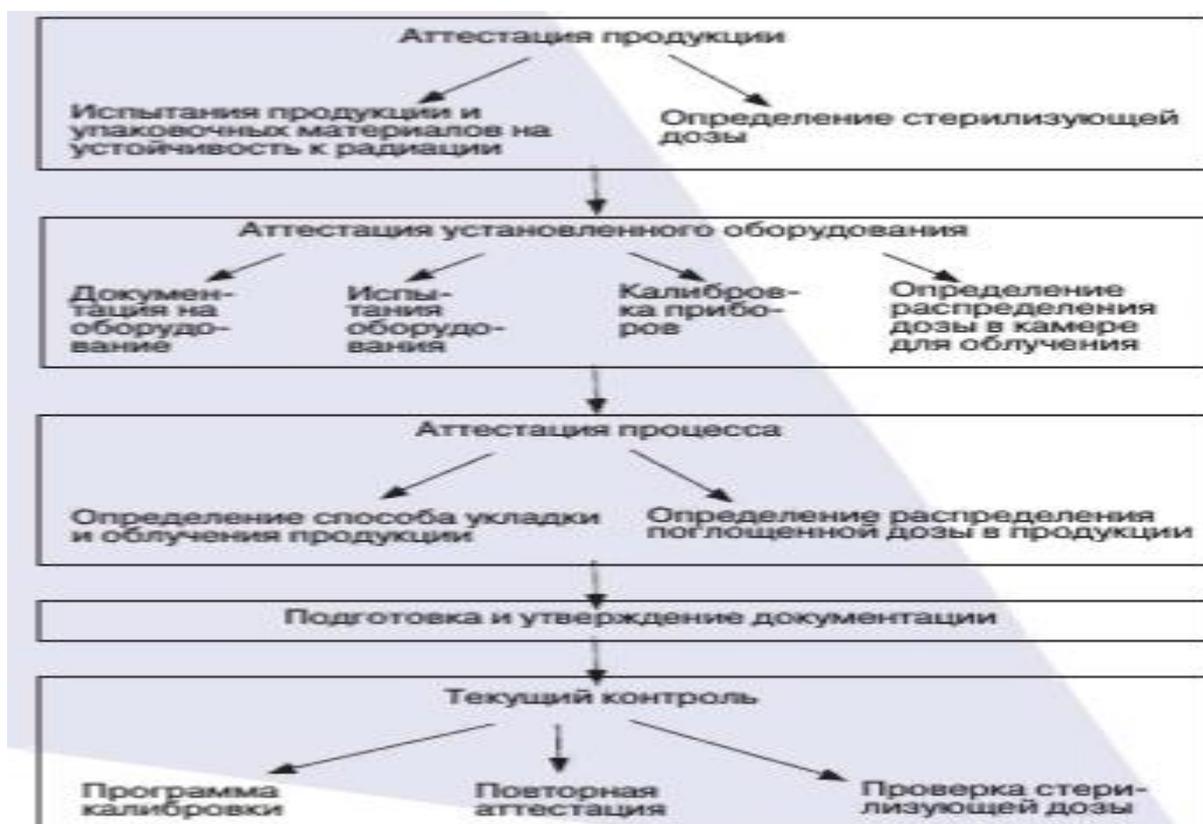


Рис 2-Порядок испытания процесса радиационной стерилизации

Радиационную стерилизацию допускается применять только при условии отсутствия ее отрицательного влияния на продукт. Требования к ней даны в ГОСТ Р ИСО 11137-1-2008 и др. Согласно правилам GMP, приложение 1, во время процесса стерилизации следует измерять поглощенную дозу ионизирующего излучения при помощи дозиметров. Показания дозиметров не должны зависеть от мощности излучения. Дозиметры должны показывать поглощенную дозу самой продукцией. В течение времени стерилизации должна быть набрана суммарная поглощенная доза излучения. Следует предотвращения лученной продукции. С этой целью на каждую упаковку следует наносить индикаторы, изменяющие цвет при облучении. Стерилизация газом может применяться только в случаях, когда использование других методов невозможно. Условием стерилизации газом является проникание газа во все точки материала, а затем полное удаление газа. Поскольку газы, например, этиленоксид, токсичны, требуется доказательство снижения их концентрации и продуктов реакции ниже предельно допустимого уровня. С этой целью после завершения стерилизации материалы должны находиться в вентилируемых зонах. Этот процесс также подлежит аттестации.

В каждом цикле стерилизации следует регистрировать длительность цикла, давление, температуру и влажность в камере во время процесса, концентрацию газа и общее количество использованного газа. Эти данные должны быть включены в протокол на серию готовой продукции. До начала стерилизации следует привести температуру и влажность загрузки в соответствие с требованиями процесса. Обязательным условием стерилизации газом

является контроль процесса биологическими индикаторами. Эти индикаторы должны быть распределены равномерно по всему объему загрузки. Полученная информация должна быть оформлена документально и входить в протокол на серию готовой продукции. Подробно требования к стерилизации этиленоксидом даны в ГОСТРИСО 11135-2000.

2.6. Стерилизация продукта до наполнения

Стерилизация продукта на предварительных стадиях, до наполнения в окончательную первичную упаковку осуществляется путем стерилизующей фильтрации. Она применяется:

- при производстве продукции, которая не подлежит финишной стерилизации (асептическое производство);
- для стерилизации растворов, подлежащих финишной стерилизации с целью снижения микробной нагрузки.

В первом случае на процесс фильтрации накладываются особые требования, поскольку он непосредственно обеспечивает безопасность лекарственного средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стерилизация имеет большое значение при изготовлении всех лекарственных форм и особенно инъекционных, так как вводятся непосредственно в кровяное русло, минуя барьеры желудочно-кишечного тракта и печени, и поэтому опасность инфицирования организма резко возрастает. В данном случае следует стерилизовать посуду, вспомогательный материал, растворитель и готовый раствор. Таким образом, работа по изготовлению растворов для инъекций должна начинаться со стерилизации и стерилизацией заканчиваться.

Сложность процесса стерилизации заключается, с одной стороны, в высокой жизнестойкости и большом разнообразии микроорганизмов, с другой стороны - термолабильностью многих лекарственных веществ и лекарственных форм или невозможностью по ряду причин использовать другие методы стерилизации. Отсюда, исходят требования к методам стерилизации: сохранить свойства лекарственных форм и освободить их от микроорганизмов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная фармакопея РФ XIII.
2. Фармацевтическая технология: краткий курс лекций для студентов IV курса специальности 36.05.01 - «Ветеринария»/Сост. Т.Н. Родионова // ФГБОУ ВО «Саратовский ГАУ». – Саратов, 2016. - 68 с.
3. Гунар О.В. Микробиологические аспекты анализа качества воды // Фармация. - 2003. - №1
4. Жерноклев В.Н., Тысячная О.В., Герасимчук Т.В. Изучение правильности метода определения микробиологической чистоты при помощи мембранной фильтрации с использованием предфильтров // Фарматека. - 2002 - №4
5. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов-на-Дону: Феникс - 2002 год
6. Моесеева Е.В., Валевко С.А., Шилова С.В. Проблема загрязнений механическими включениями лекарственных средств для парентерального применения // Фармация.2002 - №4
7. Краснюк И.И. Технология лекарственных форм. Москва: Академия - 2004 год
8. Синев Д.Н., Гуревич И.Я. Технология и анализ лекарств. Ленинград: Медицина - 2006
9. Современная система обеспечения качества лекарственных средств: Учебно-методическое пособие. - Томск: Изд-во НТЛ, 2002
10. Справочник фармацевтического работника / автор - составитель Т. Полинская. - Ростов-на/Д:изд-во «Феникс», 2001
11. Основы фармацевтической микробиологии: учеб. пособие / В.А. Галынкин, Н.А. Заикина, В.И. Кочеровец [и др.]. - СПб.: Проспект Науки, 2008
12. Ю.И. Дытнерский. Процессы и аппараты химической технологии: Изд 2-е. В 2-х кн. Ч. 1,2. 2004

13. Технология и стандартизация лекарств. ГНЦЛС, сборник научных трудов под ред. Акад. В.П. Георгиевского, 2005
14. О.И. Белова, В.В. Карчевская, Н.А. Кудаков и др. Технология изготовления стерильных растворов в условиях аптек. М.: Медицина, 2005
15. Абрамова И.М. Пути оптимизации способов и средств предстерилизационной очистки, стерилизации и методов их контроля // Актуальные проблемы дезинфектологии в профилактике инфекционных и паразитарных заболеваний. Материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения В.И. Вашкова / Под ред. М.Г. Шандалы. - М: 2002
16. Благовидов Д.Ф., Зарубин Г.Л., Федяев Б.П., Рубан Г.И. Вопросы контроля централизованной стерилизации в лечебно-профилактических учреждениях. // Журнал микробиологии. -2006
17. Вашков В.И. Средства и методы стерилизации, применяемые в медицине. - М.: Медицина, 2003
18. Основы инфекционного контроля: Практическое руководство/ Американский международный союз здравоохранения. Пер. с англ., 2-е изд. - М.: Альпина Паблишер, 2003.
19. Рубан Г.И. Совершенствование стерилизационного дела в медицинских учреждениях: Автореф. дисс. канд. мед. наук., М., 2004
20. Шандала М.Г. Дезинфектология как научная специальность // Дезинфекционное дело. - 2004.
21. Рамкова Н.В. Разработка условий стерилизации изделий медицинского назначения. Дезинфекция и стерилизация. Перспективы развития. Материалы Всесоюзной научной конференции. Волгоград, 2007
22. Фармацевтические технологии и упаковка № 3, 2014

