


Кафедра микробиологии, вирусологии та иммунологии



**Микробиологический контроль
лекарственных средств в условиях
аптечного производства и
фармацевтических предприятий.
Основы биотехнологии и генной
инженерии.**

Ст. преподаватель Малярчук Г.Р.

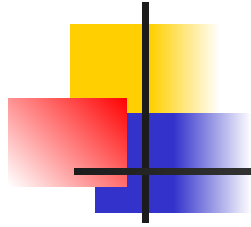
Микрофлора готовых лекарственных форм

Микробной порче подвергаются готовые лекарственные формы : сухие (порошки , сборы) , жидкие (микстуры , настои , отвары , капли) , мягкие (мази , пасты , шарики , свечи) и стерильные инъекционные препараты. Лекарства с высоким обсеменением микробами , особенно патогенными , могут вызывать инфекционные заболевания у людей .

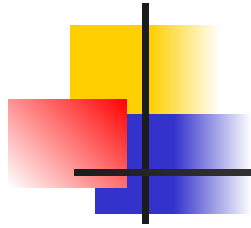
К фитозоонозам - инфекции , вызываемые патогенными микроорганизмами , общими для теплокровных (включая человека) и растений чаще всего относят кишечные иерсиниоз , листериоз , псевдотуберкулез , микотоксиозы . Размножение микроорганизмов в готовых лекарствах ведет к изменению их физических и органолептических свойств , появлению токсичности .

Микробная обсеменение лекарственных препаратов зависит от соблюдения в аптеке санитарно - эпидемического режима, регламентируется в настоящее время **приказом МЗ РФ № 309 от 21.10.97 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)»**. Причиной микробного обсеменения готовых лекарств может быть микробное загрязнение растительного лекарственного сырья, воздуха производственных помещений, оборудования, посуды, дистиллированной, рук персонала.

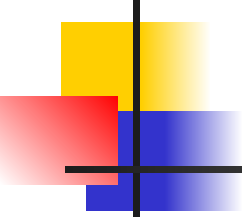
Инъекционные препараты , глазные капли и мази , препараты для новорожденных должны быть стерильными . В ряде случаев инъекционные средства , оставаясь стерильными , обладают пирогенными свойствами. Пирогенная реакция организма, возникающая за счет применения лекарств , характеризуется повышением температуры , вазомоторными расстройствами , в тяжелых случаях - шоковым состоянием. Пирогенные вещества (пироген) , что является эндотоксинами (преимущественно грамотрицательных бактерий) , не инактивируются при кипячении , для их разрушения необходимо автоклавирование в течение 3 час.



И причиной пирогенности лекарственных препаратов (появление эндотоксинов и в результате - пирогенности) является микробное загрязнение воды дистиллированной, нарушения асептики технологического процесса, увеличение времени между приготовлением раствора и стерилизацией.



С жидких инъекционных лекарственных форм легче обсеменяются микробами настои и отвары; при их хранении появляются признаки порчи: помутнение, смена цвета, плесень, необычный запах. Срок хранения этих препаратов ограничен. Спиртные настойки меньше склонны к порче в следствие антимикробного действия алкоголя.

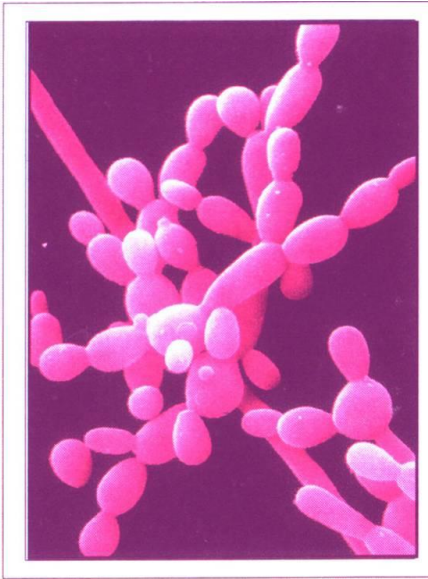


Сухие порошкообразные вещества, особенно тальк и крахмал, мягкие лекарственные формы также подвержены микробного загрязнения. Их микробное порчи носит очаговый характер и проявляется изменением цвета и консистенции вещества.

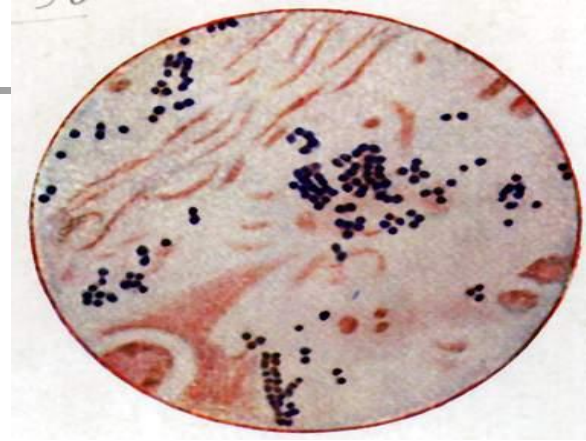
Микробный состав ГОТОВЫХ лекарств



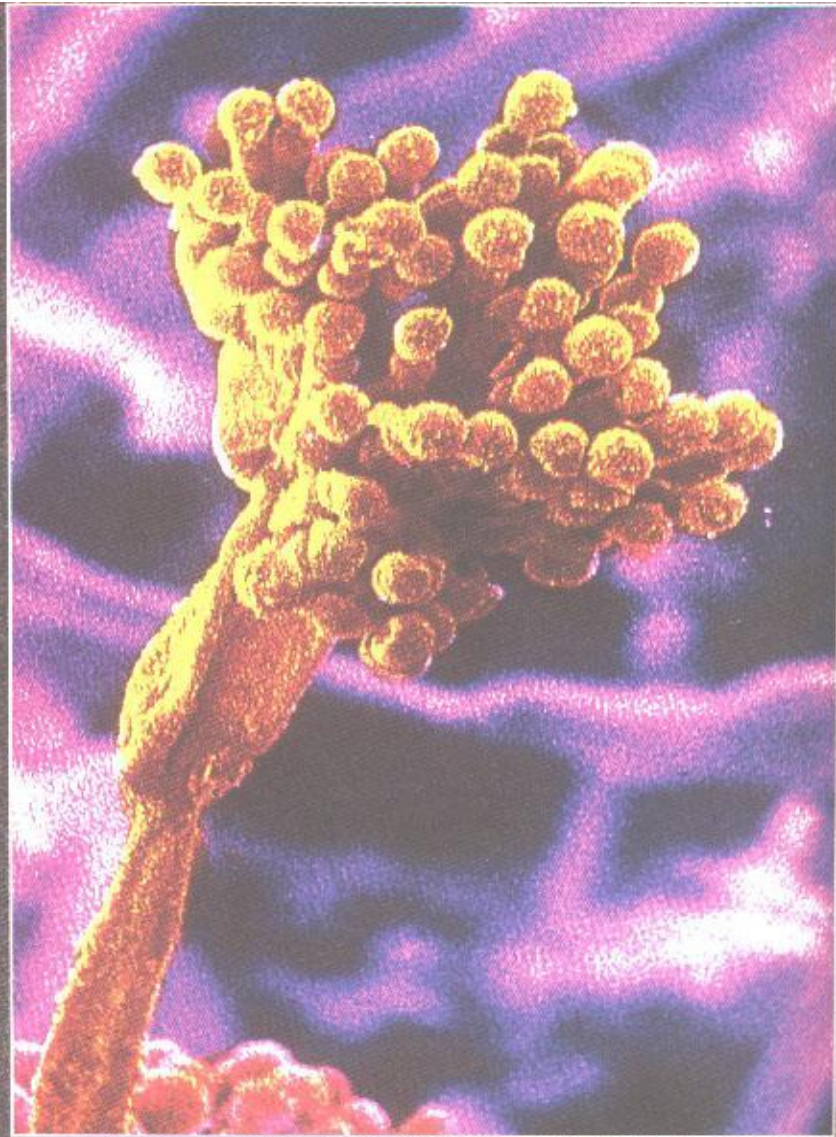
- -плесневые и дрожжевые грибы-
Penicillium, Aspergillus, Mucor;
- -коки - сарцины, стафилококки;
- -спороносные палочковидные
бактерии - *B. subtilis, B. mesentericus*.



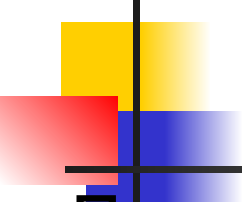
Кандида



Стафилококки

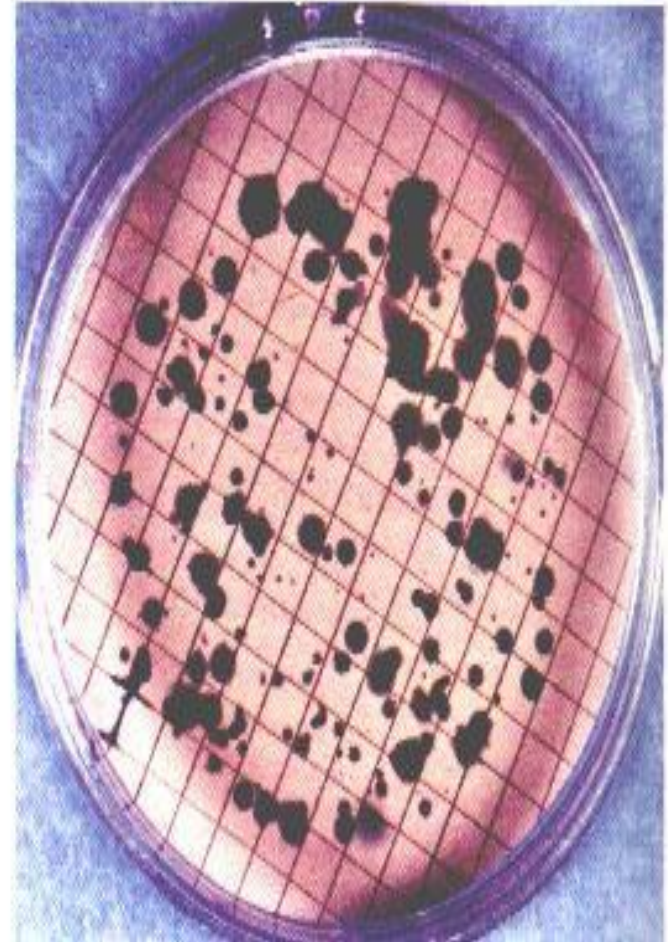


Color-enhanced scanning electron micrograph of a *Penicillium* species. The yellow spheres are conidia, borne on a brushlike structure at the end of a hypha.



Предупреждение микробного порчи готовых лекарственных веществ возможно при соблюдении условий, снижающих их микробное загрязнение: соблюдения правил личной гигиены, качественное обеззараживание воздуха аптечных помещений, правильная обработка посуды, оборудование, при необходимости (стерильные лекарства) - асептическое изготовление.


Стерилизация механическим способом





Микрофлора нестерильных лекарственных форм.

- Нестерильными называют лекарственные формы, в которых допускается содержание определенного количества непатогенных микробов.
- **Основные лекарственные формы:** настои, настойки, порошки, пилюли, мази, капли и др.
- **Признаки порчи** нестерильных лекарственных препаратов: смена цвета, неприятный запах, помутнение, осадок, пленка, изменение консистенции.




У жидких и мягких лекарственных формах условия для роста и размножение микроорганизмов более подходящие. Это связано с высоким содержанием воды, растительных масел и отсутствием консервантов в составе многих мазей. Более того, содержание в составе мазей антимикробных веществ не всегда гарантирует их микробную чистоту. В жидких лекарственных формах метаболиты микроорганизмов могут сменить его химический состав, а также привести к образованию токсичных продуктов. В твердых лекарственных формах риск микробной порчи минимальный, поскольку отсутствуют условия для размножения микробов. Большая загрязненность сырья, ее неправильное хранение может приводить к изменению свойств.

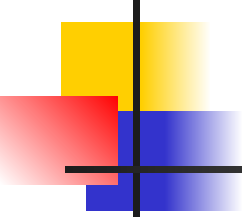
Для соблюдения санитарного режима изготовление лекарственных препаратов проводится санитарно-микробиологический контроль объектов окружающей среды, предприятия и каждой серии лекарственной формы, что выпускается. **Контроль стерильности лекарственных средств проводится путем посева на тиогликолевою среду для выявления различных бактерий, в частности анаэробов; при посеве на среду Сабуро выявляют грибы, главным образом рода Кандида.** Стерильность лекарственных средств с антимикробным действием определяют путем мембранной фильтрации: фильтр после фильтрации исследуемого препарата делят на части и вносят для подращивания задержанных микроорганизмов к жидким питательным средам. При отсутствии роста препарат считается стерильным.



Clostridium perfringens
Sheep blood trypticase soy (STSA) agar



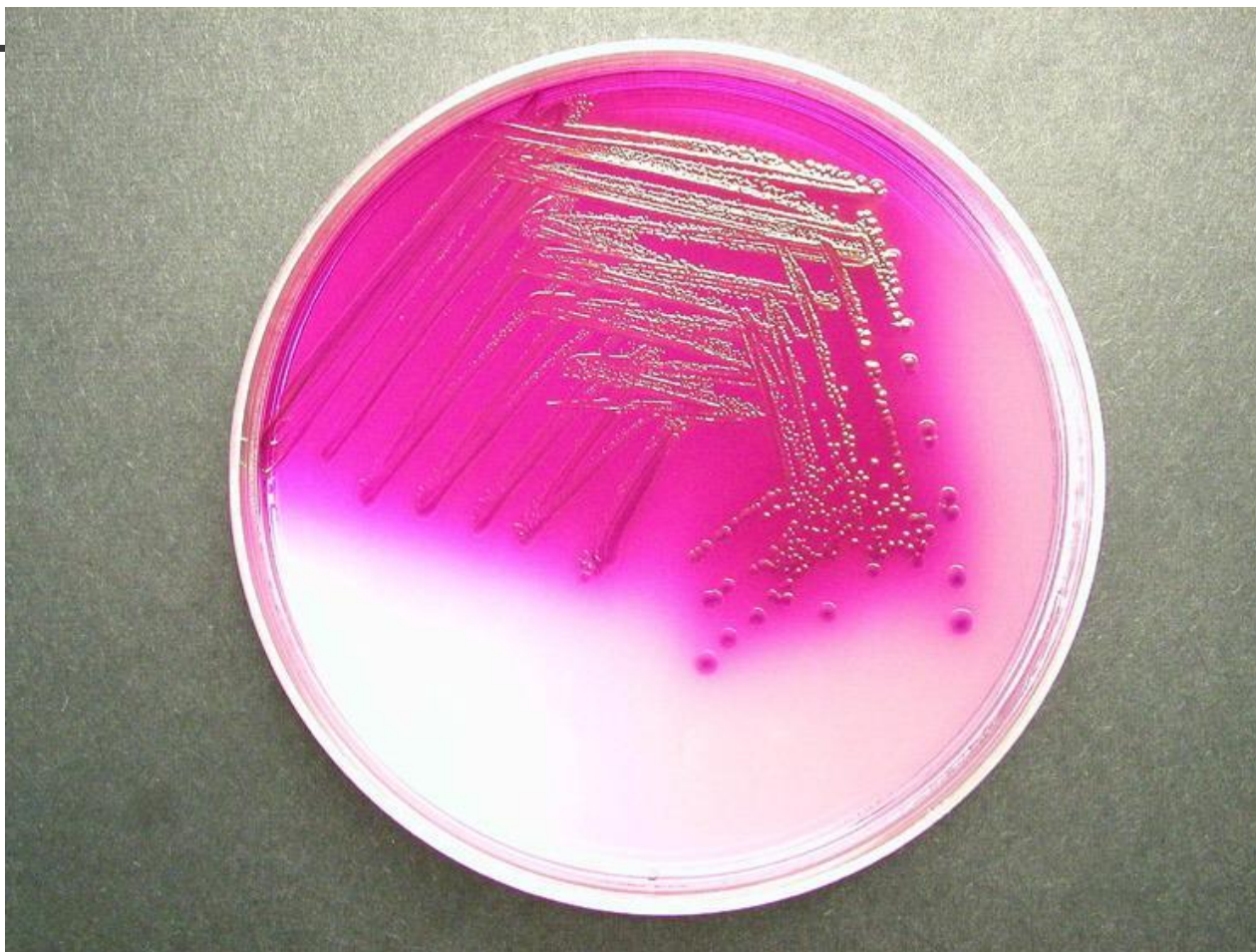
Лекарственные средства, что не требуют стерилизации, содержат микроорганизмы, поэтому их исследуют на микробную чистоту: проводят количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов в 1г або 1мл препарата, а также проявляет микроорганизмы (бактерии семейства энтеробактерий, синегнойная палочка, золотистый стафилокок), которые не должны быть имеющимися в нестерильных лекарственных средствах .



У нестерильных лекарственных формах определяют:

1. Микробное число - количество бактерий и грибов в 1 г (мл).
2. Наличие кишечной палочки, золотистого стафилококка, синегнойной палочки.

Колонии *E. coli* на среде Эндо





Нормы микробов в нестерильных лекарственных формах:

- 1. У 1г (мл) препарата для приема внутрь не более 1000 бактерий и 100 грибов.
- 2 В 1г (мл) препарата для местного применения - не более 100 микробов, в т.ч. грибов.
- 3. У таблетированных препаратах не должно быть патогенной микрофлоры, а общая обсемененность не должна превышать 10 тис. микробных клеток на таблетку .
- 4. Не допускается наличие кишечной палочки, золотистого стафилококка, синегнойной палочки.

Пути повышения микробной чистоты нестерильных лекарственных средств.


- Зависит от источников и путей попадания микроорганизмов у лекарственных средствах возможны разные подходы к обеспечению необходимого уровня микробной чистоты нестерильных лекарственных средств .
- Если микробное обсеменение вызвано попаданием вместе с сырьем, то для достижения необходимого уровня микробной чистоты **достаточно очистить от микроорганизмов сырье.**
- Если обсеменение микробами происходит в процессе изготовления, то проводят **деконтаминацию** готовой лекарственной формы. Предварительного обеззараживания можно достичь передвижением сыпучих материалов (при отсутствии спорных микроорганизмов, низкой влажности исходного порошка и высоком давлении).
- На практике применяют **четыре способа** деконтаминации сырья и готовых лекарственных средств.



Термический способ

Широко распространенный метод промышленной деконтаминации не используется для обработки термолабильных лекарственных форм, для которых используют прогревание до 60-70 °С горячим воздухом, инфракрасное и высокочастотное излучение.





Тиск пари, атм	Температура, °С	Час стерилізації, хв
0	100	30-60
0,5	112	20-30
1,0	121	15-20
1,5	127	15-20
2,0	134	15

