# **ЛЕКЦИЯ 3**

## ***СТЕРИЛЬНЫЕ И АСЕПТИЧЕСКИ***

## ***ПРИГОТАВЛИВАЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА***

**ПЛАН ЛЕКЦИИ:**

1. **Номенклатура стерильных лекарственных средств.**
2. **Создание асептических условий в аптеке.**
3. **Стерилизация. Контроль стерильности.**

##### НОМЕНКЛАТУРА СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

К стерильным лекарственным средствам аптечного изготовления относятся лекарственные средства для парентерального применения (инъекции и инфузии), глазные лекарственные средства, лекарственные средства для орошения, лекарственные средства для новорожденных и детей до 1 года, лекарственные средства с антибиотиками. Отдельные растворы для наружного применения.

В условиях аптеки изготавливают следующие лекарственные средства для парентерального применения: инъекции и инфузии.

Инъекционные лекарственные средства – стерильные растворы, эмульсии или суспензии. Их готовят путем растворения, эмульгирования или суспендирования действующего вещества или веществ и вспомогательных веществ в воде для инъекций, или в подходяще стерильной неводной жидкости, или в смеси этих растворителей.

Растворы для инъекций в соответствующих условиях наблюдения должны быть прозрачными и практически свободными от частиц.

Эмульсии для инъекций не должны обнаруживать признаков расслоения. В суспензиях для инъекций может наблюдаться осадок, который должен быстро диспергироваться при взбалтывании, образуя суспензию, достаточно стабильную, чтобы обеспечить необходимую дозы при введении.

В зависимости от природы действующих веществ и технологического процесса изготовления стерильные растворы делят на 2 группы:

* растворы, которые стерилизуют в конечной упаковке;
* растворы, приготовленные на стерильном растворителе без последующей стерилизации.

Растворы для инъекций и инфузий изготавливаются на воде для инъекций. При приготовлении этих растворов без последующей стерилизации воду для инъекций предварительно стерилизуют.

Глазные капли и примочки, растворы внутреннего и наружного применения для новорожденных детей и отдельные растворы для наружного применения изготавливают на воде очищенной. При изготовлении указанных растворов без последующей стерилизации используют предварительно простерилизованную очищенную воду.

К стерильным растворам предъявляются следующие требования. Растворы для инъекций и инфузий должны быть стерильны, апирогенны, не должны содержать видимых механических включений. Некоторые из них должны быть изотоничны, изогидричны, изоионичны, изовязкостны.

Глазные капли и примочки должны быть стерильны, стабильны, изотоничны, не должны содержать видимых механических включений.

При изготовлении инъекционных растворов и глазных форм могут быть использованы вспомогательные вещества - стабилизаторы, консерванты, изотонирующие добавки.

Растворы внутреннего и наружного применения для новорожденных детей должны быть стерильны. Не разрешается приготовление таких растворов из таблеток, драже, добавление стабилизаторов, консервантов и других вспомогательных веществ.

**СОЗДАНИЕ АСЕПТИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ В АПТЕКЕ**

Одним из важнейших требований при изготовлении стерильных растворов является соблюдение правил асептики.

Асептика - это комплекс организационных мероприятий, направленных на предотвращение попадания микроорганизмов в лекарственную форму. Соблюдение асептических условий обязательно при изготовлении всех стерильных растворов, в том числе подвергающихся в дальнейшем стерилизации. Простерилизованные лекарственные формы, но загрязненные микрофлорой могут вызывать различные побочные явления за счет погибших микроорганизмов и их токсинов.

Соблюдение асептики приобретает особое значение при изготовлении растворов, не подвергающихся стерилизации (например, растворов для инъекций термолабильных веществ, суспензий и эмульсий для инъекций). В этом случае строжайшее соблюдение асептических условий - единственный путь получения форм, весьма близких к понятию стерильных.

Источниками микробиологического загрязнения лекарственных форм являются вентиляционный или атмосферный воздух, поверхности помещения, оборудования, вспомогательные материалы, технологическая спецодежда, обслуживающий персонал. В неочищенном воздухе во взвешенном состоянии может содержаться различное количество инородных включений размером: 0,03-0,3 мкм (бактерии и вирусы), 10-100 мкм (частицы пыли), 30-200 мкм (волокна, волосы). Известно также, что человек постоянно выделяет аэрозольные частицы, число которых колеблется от 1 тысячи до 30 миллионов в минуту, в зависимости от характера производимых им движений, состояния верхних дыхательных путей, интенсивности разговоров. Так, в положении стоя или сидя без всякого движения человек выделяет в окружающий воздух 1 миллион частиц в минуту размером ≥0,3 мкм; при движении – от 5 до 7,5 миллионов.

Для обеспечения асептических условий в соответствии с надлежащей аптечной практикой в аптеках первой категории организуют специальное помещение изготовления стерильных лекарственных средств (асептический блок со шлюзом). При осуществлении аптечного изготовления по индивидуальным назначениям (рецептам врача) и требованиям (заявкам) организации здравоохранения в количестве менее 50 рецептурных номеров в день стерильных лекарственных средств и лекарственных средств, изготавливаемых в асептических условиях, разрешается совмещение помещения аптечного изготовления лекарственных средств и асептического блока со шлюзом.

Изготовление других лекарственных форм в асептическом блоке не допускается. Перед входом в асептический блок должны быть резиновые коврики, смоченные дезинфицирующим раствором.

Передачу чистой посуды в асептическую комнату и флаконов с растворами под обкатку и стерилизацию осуществляют через передаточные окна, оснащенные бактерицидными лампами.

Шлюз предназначен для переодевания и обработки рук персонала. В шлюзе предусмотрены:

* шкаф для спецобуви, халата и биксов с комплектами стерильной одежды;
* раковина, оборудованная педальным краном или краном с локтевым приводом;
* принадлежности для обработки рук;
* воздушная электросушилка;
* зеркало.

Стены помещений асептического блока должны быть окрашены масляной краской или выложены метлахской плиткой без трещин, выступов, карнизов. Потолки окрашивают клеевой или водоэмульсионной краской. Полы покрывают линолеумом или релином с обязательной сваркой швов. Столы покрывают пластиком. Двери и окна должны быть плотно подогнаны и не должны иметь щелей.

Асептический блок оборудуется приточно-вытяжной вентиляцией с преобладанием притока воздуха над вытяжкой. Воздух подают через простерилизованные бактериальные фильтры "Лайк" с тканью Петрянова. На фильтрах задерживаются пылевидные частицы, аэрозоли и микроорганизмы. Для снижения микробной обсемененности рекомендуется установка воздухоочистителей передвижных рециркуляционных ВОПР-0,9 и ВОПР-1,5.

Для обеззараживания воздуха в асептическом блоке устанавливают бактерицидные облучатели. Облучатели бывают: неэкранированные, из расчета мощности 2-2,5 Вт на 1 м2. Их включают на 1-2 часа до начала работы в отсутствие людей. Вход в помещение разрешается после отключения. Это связано с тем, что ультрафиолетовые облучатели образуют в воздухе токсические продукты - озон, окислы азота.

В присутствии персонала можно включать экранированные бактерицидные лампы мощностью 1 Вт на м2, которые устанавливают на высоте 1,8-2 м от пола. В зависимости от места крепления бактерицидные лампы могут быть потолочные, напольные, маячного типа (переносные). Уборку асептического блока проводят 1 раз в смену в конце работы с использованием дезинфицирующих средств .

Один раз в неделю производится генеральная уборка. При этом помещение по возможности освобождается от оборудования. Начинать уборку необходимо с асептической. Вначале моется потолок, затем стены и двери от потолка к полу. Движения должны быть плавными, обязательно сверху вниз.

Весь инвентарь для уборки асептического блока должен быть четко маркирован "Асептический блок" и должен храниться в специальном шкафу. Там же хранятся ветошь, щетки, которые после каждой уборки должны быть продезинфицированы, просушены и уложены в чистую промаркированную тару с плотной крышкой.

Персонал, работающий в асептическом блоке, должен соблюдать санитарные требования и правила работы в асептических условиях. Персоналу, не работающему в асептическом блоке, вход в это помещение категорически запрещен.

При входе в асептический блок персонал одевает специальную обувь. Обувь перед началом и после окончания работы дезинфицируют снаружи (2-х кратное протирание дезраствором).

Затем работники асептического блока моют руки теплой проточной водой с мылом (подарочное, банное, детское, хозяйственное) и щеткой в течение 1-2 мин. Предварительно щетки кипятят в течение 15 мин. в воде очищенной или в 20% растворе натрия гидрокарбоната.

Руки вытирают насухо, надевают халат, шапочку, четырехслойную марлевую повязку (которую меняют каждые 4 часа), бахилы. При этом одежда должна быть собрана на запястьях и высоко на шее. Не допускается наличие объемной одежды. Затем руки дезинфицируют дезраствором (0,5 % раствором хлорамина Б, 0,5% раствором хлоргексидина). Согласно 130 Приказа, руки протирают марлевой салфеткой, смоченной дезраствором. На обработанные руки персонала, занятого на участке разлива и укупорки раствора, должны быть надеты стерильные резиновые перчатки.

При работе в асептических условиях:

* запрещается вход в асептическую комнату в нестерильной одежде и выход из асептического блока в стерильной одежде; курить и принимать пищу; поднимать и повторно использовать предметы, упавшие на пол во время работы;
* следует ограничить разговоры и перемещения в асептическом блоке;
* рекомендуется носить короткую стрижку, при этом волосы должны быть убраны под плотно прилегающую шапочку или косынку; рекомендуется делать гигиенический маникюр без покрытия ногтей лаком, не пудриться до и во время работы, не носить ювелирные изделия, красить губы только жирной помадой;
* обо всех случаях заболевания ставить в известность администрацию.

###### СТЕРИЛИЗАЦИЯ. КОНТРОЛЬ СТЕРИЛЬНОСТИ

Общим требованиям ко всем перечисленным лекарственным средствам является стерильность. Под стерильностью понимают отсутствие жизнеспособных микроорганизмов. Стерильность продукции не может гарантироваться испытаниями, она должна обеспечиваться производственным процессом.

При изготовлении стерильных лекарственных форм необходимо стерилизовать посуду, вспомогательные материалы, растворители и готовый продукт.

ГФ приводит следующие методы стерилизации:

* термические - паровой и воздушный;
* химический-газовый;
* стерилизация фильтрованием;
* радиационная стерилизация.

Для обеззараживания воздуха в помещениях аптеки применяется ультрафиолетовое облучение.

За рубежом нашли применение стерилизация токами высокой частоты и стерилизация ультразвуком.

**Тепловые методы стерилизации**

Для стерилизации посуды, фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных средств используют исключительно способы, основанные на воздействии высоких температур.

Высокая температура вызывает необратимую коагуляцию протоплазмы, пирогенетическое разрушение микробной клетки и повреждение ее форменных систем. Большинство патогенных микроорганизмов погибают при температуре около 60°С. Их споры выдерживают более высокую температуру. Кипящая вода и текучий пар убивает микроорганизмы значительно быстрее, чем сухой горячий воздух. Пар под давлением (температура выше 100оС) действует еще эффективнее. Выбор метода зависит от свойства стерилизуемого объекта.

Паровой метод стерилизации осуществляют насыщенным водяным паром при избыточном давлении 1,1 кгс/см2 (0,11 МПа), Т=120°С; 2 кгс/см2 (0,2 МПа) и Т= 132оС.

Стерилизацию проводят в паровых стерилизаторах - автоклавах - различной конструкции. Наиболее удобны те паровые стерилизаторы, в которых автоматически поддерживаются заданные давление и температура. Широкое распространение получили стерилизаторы типа ВК-15, ВК-30, ВК-75, ГП-280. Состоят из корпуса со стерилизационной и водопаровой камерой, крышки, кожуха, электронагревательных элементов, манометра, моновакуумметра, эжектора, предохранительного клапана.

Растворы лекарственных средств стерилизуют насыщенным водяным паром при t=120оС:

V до 100 мл - 8 мин;

V свыше 100 до 500 мл - 12 мин;

V свыше 500 до 1000 мл - 15 мин;

Стерилизацию лекарственных средств в виде водных растворов проводят в герметично укупоренных, предварительно простерилизованных флаконах.

В исключительных случаях температура стерилизации может быть ниже 120оС. Конкретизации отдельных режимов применительно к определенному объекту стерилизации должна быть обоснована и указана в Нормативно документации.

Кроме растворов лекарственных средств, паровым методом можно стерилизовать изделия из стекла, фарфора, металла, перевязочные и вспомогательные материалы (вату, марлю, бинты, резиновые пробки, фильтровальную бумагу, пергамент, резиновые перчатки, спецодежду).

Время стерилизации: t=120оС - 45 мин

t=132оС - 20 мин

Для стерилизации изделий из резины следует использовать первый из указанных режимов.

**Сухожаровая стерилизация (стерилизация горячим воздухом)**

Воздушный метод стерилизации осуществляют сухим горячим воздухом в воздушных стерилизаторах (сушильных шкафах) при Т=160оС, 180оС и 200оС (стандартными условиями метода являются: прогревание при температуре не менее 160оС в течение не менее 2 часов). Сухожаровая стерилизация проводится в сухожаровом шкафу, оснащенном устройством для принудительно циркуляции воздуха, или при помощи другого оборудования, специально предназначенного для этой цели. Стерилизатор загружают таким образом, что бы обеспечить однородность температуры в пределах все загрузки. Температуру, как правило, измеряют при помощи датчиков температуры, помещенных в контрольный контейнер. Дополнительные термоэлементы помещают в области загружено камеры с наименьше температурой (определенной и предварительной). В ходе каждого цикла стерилизации регистрируют температуру подходящим способом. Эффективность метода зависит от температуры, времени, степени теплопроводности стерилизуемых объектов, правильности их расположения внутри стерилизационной камеры для обеспечения свободно циркуляции горячего воздуха. Этим методом стерилизуют термоустойчивые порошки: натрия хлорид, цинка оксид, тальк, белую глину, стрептоцид, а также минеральные и растительные масла, глицерин, вазелин. Режимы стерилизации представлены в таблице 3.1.

Воздушным методом стерилизуют также изделия из стекла, фарфора, силиконовой резины, установки для стерилизующего фильтрования с фильтрами, приемниками. Режим стерилизации:

160оС - 2,5 ч, 180оС - 1 ч.

Таблица 3.1. - *Режимы стерилизации горячим воздухом*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Масса образца, г. | Температура, °С. | Минимальное время  стерилизационной  выдержки, мин. |
| Порошки | | |
| До 25 | 180  200 | 30  10 |
| От 25 до 100 | 180  200 | 40  20 |
| От 100 до 200 | 180  200 | 60  30 |
| Минеральные и растительные масла | | |
| До 100 | 180  200 | 30  15 |
| От 100 до 500 | 180  200 | 40  20 |

Контроль эффективности термических методов осуществляют с помощью контрольно-измерительных приборов, химических и биологических тестов.

Для контроля паровой стерилизации в качестве химических тестов используют вещества, изменяющие свой цвет или физическое состояние при определенных параметрах стерилизации. В качестве химической термоиндикатора используют смесь бензойной кислоты с фуксином 10:1 (tплав=121оС; бензойная кислота tплав=121оС, янтарная кислота tплав=185оС, динитрофенилгидразин tплав=195оС). Ампулы или помещают в герметично укупоренные флаконы объемом. Смесь в количестве 0,3-0,5 г. запаивают в стеклянные трубки (5-10 мл). Емкости с тестом завертывают в марлевые салфетки, закладывают во все стерилизационные коробки и свертки, 2-3 емкости помещают между коробками и флаконами с растворами лекарственных веществ.

Количество тестов, которые закладывают для контроля одного цикла стерилизации, зависит от размеров камеры стерилизатора (таблица 2.2).

Таблица 3.2. - *Количество тестов для контроля стерилизации*

|  |  |
| --- | --- |
| Емкость стерилизатора | Количество зон, в которые  закладывают тест |
| до 100 л | 2 |
| 100-250 | 3 |
| 250-750 | 5 |
| свыше 750 | 7 |

Если после стерилизации вещество расплавилось и цвет индикатора изменился, стерилизация считается состоявшейся. Отрицательный результат свидетельствует о грубом нарушении режима стерилизации или неисправности манометра. Правильность показаний манометра проверяют максимальным термометром на 150°С, проверенными по кипящей воде. Их закладывают в биксы или коробки по одному. Один помещают между биксами.

Для оценки режима стерилизации флаконы заполняют водой и погружают в них максимальные термометры. Один термометр помещают между флаконами; показания термометров снимают в момент выхода аппарата на режим стерилизации. Допускается разбежка t+ 2оС. Если разница больше, то либо неисправен манометр, либо не полностью удален воздух из камеры, либо стерилизационные коробки были перегружены. Проверка осуществляется 1 раз в 2 недели и по показаниям.

**Контроль воздушной стерилизации**

Осуществляют с помощью специальной индикаторной бумаги. Кусочки бумаги размером 0,5-1 см закладывают внутрь упаковки с объектами стерилизации или в химические пробирки. Упаковки или пробирки помещают в контрольные зоны. Количество зон зависит от объема стерилизатора:

до 50 л 3

50-100 5

100-250 15

250-500 25

500-1000 30

Индикаторная бумага на основе термоиндикаторной краски меняет свой цвет в зависимости от температуры и продолжительности ее воздействия. Так, краска № 6 - цвет бумаги меняется из белого в коричневый после воздействия t=180°С в течение 60 мин.

Можно использовать индикатор плавления, например, сахарозу, tпл=180оС. Вместо максимальных термометров используют термопары.

Бактериологический контроль термических методов стерилизации осуществляют с помощью биотестов. Биотест - это объект из установленного материала, обсемененный тест микроорганизмами. В качестве биотестов используют пробы садовой земли, а также чистые культуры Bacillus. subtilis, Bacillus. mesentericus, Bacillus. steаrоthermophilus.

**Стерилизация фильтрованием**

Метод используют для стерилизации растворов термолабильных веществ. Заключается в фильтровании растворов через фильтры. Растворы пропускают через мембранные фильтры (с номинальным размером пор не более 0,22 мкм), способные задерживать бактерии, или через фильтры других типов, не уступающие им по эффективности. Оборудование, контейнеры, укупорочные средства и, где это возможно, ингредиенты должны подвергаться надлежащей стерилизации. Рекомендуется проводить процесс фильтрации непосредственно перед стадией наполнения контейнера. Операции, которые следуют за стадией фильтрации, необходимо проводить в асептических условиях. Необходимо предпринимать надлежащие меры для предотвращения потерь растворенного вещества в результате адсорбции на фильтре, а также высвобождения удержанных фильтром загрязнений. Перед использованием и после использования фильтра проверяют его целостность с помощью определенного насыщения, удержания давления или скорости диффузии.

**Химические методы стерилизации**

Химические методы стерилизации используют для стерилизации изделий из резины, полимерных материалов, стекла, коррозиестойких металлов.

Для газовой стерилизации используют чистый оксид этилена с добавками бромистого метила и оксида углерода, фреонов. Стерилизацию осуществляют в газовых стерилизаторах. Объекты упаковывают в полиэтилен или пергамент. Эффективность стерилизации зависит от дозы стерилизующего агента, температуры, влажности воздуха. После стерилизации объекты выдерживают в вентилируемом помещении от 1 до нескольких суток.

Для стерилизации растворами используют 6% р-р пероксида водорода и надкислоты (дезоксон-I). Изделие полностью погружают в раствор, выдерживают в нем определенное время. Затем промывают стерильной водой в асептических условиях. Эффективность стерилизации зависит от концентрации раствора, времени стерилизации и температуры.

**Радиационный метод**

Для лучевой стерилизации используют облучение от радиоактивных изотопов 60Со и 137Со, а так же быстрые электроны от линейных ускорителей. Применяют для стерилизации ваты, перевязочного материала, пластмасс, частей к различным аппаратам и приборам бактериальных препаратов, антибиотиков.

**Обеззараживание УФ-облучением**

Ультрафиолетовая радиация - невидимая коротковолновая часть солнечных лучей с длиной волны меньше 300 нм. УФ-лучи действуют на протоплазму микробной клетки, вызывая угнетение деятельности клетки, а затем и гибель.

Эффективность обеззараживания зависит от многих факторов:

* длины волны излучателя - наиболее эффективны лучи с λ=254-257 нм;
* дозы облучения и времени воздействия.
* вида микроорганизмов - вегетативные клетки более чувствительны, чем споры. Для уничтожения спор требуется доза в 10 раз выше.
* запыленность и влажность среды значительно снижают эффективность стерилизации УФ-лучами.

В качестве источников УФ-излучения в аптечной практике применяют специальные лампы БУВ (бактерицидная увиолевая). Используют для обеззараживания воздуха в асептическом блоке, воды очищенной при ее подаче на рабочее место с помощью трубопроводов, поступающих в аптеку рецептов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Стерильные лекарственные средства готовятся в асептических условиях и подвергаются стерилизации. Для обеспечения асептических условий в аптеках организуются асептические блоки. Для стерилизации лекарственных средств, посуды, вспомогательного материала, растворителей и фармацевтических субстанций применяют стерилизацию автоклавированием, сухожаровую, радиационную, газовую и стерилизацию фильтрованием.