

Критерии

- **Инъекционные и офтальмологические препараты** должны быть абсолютно **стерильными**, что учитывают при их изготовлении.
- Для остальных препаратов **микробное загрязнение** также крайне *нежелательно, но возможно*, так как регламент их изготовления не требует поддержания строгой стерильности.



Основные источники загрязнения лекарственных средств:

- сырьё (чаще растительного и животного происхождения),
- технологическая вода,
- производственное оборудование,
- воздух в производственных помещениях,
- рабочий персонал,
- контейнеры и упаковка готовой продукции.
-

Микробная контаминация лекарственного препарата

- нарушает их стабильность,
- может вызвать заболевание у принимающего его человека. В клинической практике известны случаи заболевания, вызванные:
 - энтеробактериями,
 - синегнойной палочкой,
 - золотистым стафилококком,
 - споровыми анаэробами,
 - плесневыми грибами и др.

Микробная обсеменённость растительного лекарственного сырья

- ЗАВИСИТ:
- **от исходной загрязнённости:**
- нормальной микрофлоры растений
- фитопатогенных микроорганизмов
- **МОЖЕТ ПОВЫШАТЬСЯ** на этапах:
- первичной обработки,
- измельчения,
- приведения в стандартное состояние.
-

Нормальная микрофлора растений

- **Эпифиты** - микроорганизмы, развивающиеся в норме на поверхности растений,
- Микроорганизмы **ризосферы** - развиваются в почве, около корней растений,
- Микроорганизмы поверхности корня растений - микрофлора **ризопланы**,
- Микрофлора **микоризы**- симбиоз мицелия грибов с корнями высших растений

Микроорганизмы-эпифиты:

- не причиняют вреда растению,
- в некоторых случаях составляют конкуренцию фитопатогенным микробам -препятствуют проникновению фитопатогенных микроорганизмов в растительные ткани, усиливая тем самым иммунитет растений.
- В качестве источников питания утилизируют выделения растений и различные их поверхностные загрязнения.

Микроорганизмы-эпифиты:

- Основной представитель — **Erwinia herbicola**
- Реже выделяют **Pseudomonas fluoresceins**
- Иногда - **Bacillus mesentericus** — аэробные подвижные спорообразующие грамположительные палочки.
- **Небольшое кол-во грибов.**
-

Микроорганизмы-эпифиты:

- **Микроорганизмы** находятся на:
- листьях,
- стеблях,
- семенах растений.
- **Нарушение поверхности растений и их семян способствует накоплению на них большого количества пыли и микроорганизмов.**

Микроорганизмы-эпифиты:

- **Состав микрофлоры** растений зависит:
 - от вида,
 - возраста растений,
 - типа почвы и
 - температуры окружающей среды.
-
- При повышении влажности **численность** эпифитных микроорганизмов возрастает,
 - при понижении влажности уменьшается.

Микрофлора ризосферы

- Наиболее обильно микроорганизмы представлены **в почве, около корней растений** = эта зона называется **ризосферой** (от греч. rhiza - корень, sphaira - шар).
- Вокруг корней растений находится ***зона интенсивного роста и повышенной активности*** микробов.

Микрофлора ризосферЫ

- часто *присутствуют* **неспорообразующие бактерии** (псевдомонады, микобактерии и др.),
- *встречаются* :
- актиномицеты,
- спорообразующие бактерии,
- азотфиксирующие бактерии,
- нитрифицирующие бактерии
-
-

Микрофлора ризосферы

- переводят различные субстраты в соединения, доступные для растений,
- синтезируют биологически активные соединения (витамины, антибиотики и др.),
- вступают в симбиотические взаимоотношения с растениями,
- обладают антагонистическими свойствами против фитопатогенных бактерий.

Микрофлора ризопланы

- = микроорганизмы поверхности корня растений
- в большей степени, чем ризосфера, представлены псевдомонодами.

Микрофлора микоризы

- Симбиоз мицелия грибов с корнями высших растений называют **микоризой**
- **Микориза** улучшает рост растений.
- Представлена грибами

Фитопатогенная микробиота

- Способностью вызывать болезни растений обладают различные **вирусы, бактерии и грибы.**



Бактериозы

- = поражения, вызываемые **фитопатогенными бактериями.**
- Среди возбудителей бактериозов встречаются:
 - псевдомонады,
 - микобактерии,
 - эрвинии,
 - коринебактерии,
 - агробактерии и др.
 -

Бактериозы

- К бактериозам относятся различные виды гнилей, некрозы тканей, увядание растений, развитие опухолей и др.
-
- По локализации процесса выделяют общие и местные поражения.
-

Бактериозы

- Общие бактериозы вызывают гибель всего растения или его отдельных частей. Они могут проявляться на корнях (корневые гнили) или в сосудистой системе растений.
-

Бактериозы

- Местные бактериозы ограничиваются поражением отдельных участков растений, проявляясь на паренхимных тканях.
-
-

Бактериозы

- По механизму поражения бактериозы разделяют:
- на паренхиматозные заболевания,
- сосудистые поражения,
- опухоли.

Паренхиматозные заболевания

- Развиваются при попадании бактерий в ткани растений через различные анатомические отверстия (устьица, чечевички, нектарники) и повреждения покровных тканей.
- Возбудители выделяют ферменты и токсины, облегчающие их распространение по межклеточным пространствам.
- Проникновение бактерий вглубь вызывает массовую гибель клеток.

Паренхиматозные заболевания

- гнили (основные возбудители — бактерии родов **Pseudomonas** и **Erwinia**),
- ожоги (основные возбудители — виды **Erwinia** и **Corynebacterium**)
- пятнистости (основные возбудители — виды **Pseudomonas** и **Xanthomonas**).
-

Сосудистые поражения

- Развиваются при распространении бактерий по сосудам растений. Бактерии размножаются в сосудах, вызывая их закупорку за счёт повреждения стенок, что приводит к увяданию растения.
- Основные возбудители— виды **Corynebacterium**
 - **C.fascians,**
 - **C. insidiosum,**
 - **C. michiganens.**

Опухоли

-
- Основные возбудители — бактерии рода **Agrobacterium** (наиболее часто **A tumoralis**).
- Агробактерии содержат **онкогенные плазмиды**.
- После их переноса в растительных клетках развиваются специфические опухоли — **корончатые галлы**.
-

Род *Erwinia*

- включает виды, вызывающие болезни типа ожога, увядания, мокрой или водянистой гнили,
- Например, ***E. amylovora*** - возбудитель ожога яблонь и груш,
- ***E. carotovora*** - возбудитель мокрой бактериальной гнили.
-
-

Род *Pseudomonas*

- К роду относят различные виды, в частности, вызывающие бактериальную пятнистость (*P. syringae* и др.),
- на листьях образуются пятна разной окраски и размеров в зависимости от видов растений.



Род *Xanthomonas*

- Бактерии **рода** поражают листья, вызывая пятнистость; проникая в сосудистую систему растения, закупоривая ее элементы, они вызывают гибель растения.
- Различают:
- возбудителей сосудистого бактериоза = **X. campestris**,
- туберкулеза - **X. beticola**,
- черной бактериальной пятнистости = **X. vesicatoria** и др.

Род *Corynebacterium*

- Представители **рода** вызывают сосудистые и паренхиматозные заболевания растений.
- Гликопептиды этих бактерий повреждают клеточные мембраны сосудов, в результате чего происходит закупорка сосудов и гибель растения.
- Они поражают растения:
- из семейства розоцветных и бобовых (***C. fascians***),
- вызывают увядание растений семейства бобовых (***C. insidiosum***),
- бактериальный рак (***C. rnichidanense***).

Другие представители группы неспорообразующих грамположительных палочек

- **Curtobacterium flaccumfacies**
- **Clavibacterium michiganensis**
- вызывают сосудистые и паренхиматозные заболевания растений.
- **Агробактерии – род Agrobacterium** способствуют развитию различных опухолей у растений.

Передача возбудителей бактериозов

Происходит:

- через зараженные семена,
- остатки больных растений,
- почву,
- воду,
- воздух,
- путем переноса насекомыми, моллюсками, нематодами.

Путь проникновения

- интрацеллюлярный
- Межклеточный.
- растительные клетки повреждаются, мацерируются и отслаиваются друг от друга = паренхиматозные заболевания,
- сосудистые = закупорка просвета бактериальной массой.
-

Фитопатогенные грибы

- **вызывают микофитозы**
- Микофитозы делятся на паренхиматозные и сосудистые поражения растений.
- Использование сырья, обсеменённого грибами, в качестве пищевых продуктов может вызвать тяжёлые заболевания — **микотоксикозы.**

Фитопатогенные грибы

- Примером микотоксикоза является **эрготизм** - заболевание, возникающее при употреблении продуктов, приготовленных из зерна, зараженного **спорыньей** (гриб **Claviceps purpurea**).
- Гриб поражает в поле колоски злаковых: образуются склероции гриба, называемые рожками.

Фитопатогенные грибы

-
- В условиях повышенной влажности, низкой температуры на вегетирующих или скошенных растениях могут развиваться грибы родов **Fusarium**,
Penicillium,
Aspergillus и др

Фитопатогенные вирусы

- вызывают :
- мозаичные болезни,
- желтуху,
- карликовость.
- Их характерная особенность — появление слабоокрашенных пятен или целых участков, а также задержка роста растений.
- Помимо вирусов, к фитопатогенам относят и вириоды.

Фитопатогенные вирусы

- При мозаичной болезни растений появляется мозаичная (пятнистая) расцветка пораженных листьев и плодов, растения отстают в росте.
- Желтуха проявляется карликовостью растений, измененными многочисленными боковыми побегами, цветками и т.д.

Для борьбы с фитопатогенными микроорганизмами

проводят следующие **мероприятия:**

- возделывание выносливых растений,
- очистку и обработку семян,
- обеззараживание почвы,
- удаление пораженных растений,
- уничтожение переносчиков возбудителей болезней, обитающих на растениях.

Пути повышения микробной чистоты нестерильных лекарственных средств.

- **4 способа деконтаминации** сырья и готовых ЛС:
 - Термический,
 - Химический,
 - УФ-облучение,
 - Ионизирующее излучение.

Термический способ

- Широко распространённый метод промышленной деконтаминации.
- *Не пригоден для обработки термолабильных лекарственных форм, для которых применяют прогревание до 60-70 °С горячим воздухом, инфракрасное и высокочастотное излучение.*



Химический способ

- Более пригоден для стерилизации посуды, трубопроводов и прочих изделий из полимерных материалов.
- Стерилизующий агент — **окись этилена или смесь окисиэтилена и бромистого метила** (в соотношении 1:25).
- Для непосредственной деконтаминации ЛС этот способ применяют ограничено, так как окись этилена взаимодействует с веществами, содержащими галогенные, гидроксильные и карбоксильные группы.
-

УФ-облучение

- Существенным ограничением для более широкого использования метода признана его неэффективность при обработке светонепроницаемых веществ (**бактерицидное действие реализуется лишь на глубине 1 мм**).
- Наиболее часто его используют *для обработки упаковочного материала и технологической воды.*
- Возможна обработка УФ-лучами *формообразующих веществ (крахмала, талька, сахара) в дисперсном состоянии (при перемешивании).*

Ионизирующее излучение

- Наиболее перспективный способ деконтаминации сырья и готовых лекарственных форм.
- Ионизирующее излучение обладает **высокой проникающей способностью**.
- При облучении:
 - **не образуются канцерогенные, мутагенные, токсичные вещества,**
 - сохраняются физико-химические и биологические свойства обрабатываемых лекарств.
- Метод используют для обработки антибиотиков, витаминов, ферментов, гормонов и алкалоидов.

Контроль стерильности лекарственных средств

проводят путем посева на:

- **тиогликолевую среду** - для выявления различных бактерий, в том числе анаэробов;
- среду Сабуро - грибы, главным образом рода *Candida*.
-

Контроль стерильности лекарственных средств

Стерильность лекарственных средств с антимикробным действием определяют **путем мембранной фильтрации**: фильтр после фильтрации исследуемого препарата делят на части и вносят для подращивания задержанных микроорганизмов в жидкие питательные среды.

При отсутствии роста препарат считается стерильным.

Контроль стерильности лекарственных средств

Лекарственные средства, не требующие стерилизации, обычно содержат микроорганизмы, поэтому их испытывают на **микробиологическую чистоту**:

- - проводят **количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов** в 1 г или 1 мл препарата,
- - выявляют **санитарно-показательные микроорганизмы (энтеробактерии, синегнойная палочка, золотистый стафилококк)**, которых не должно быть в нестерильных лекарственных средствах.

Контроль стерильности лекарственных средств

- В 1 г или 1 мл лекарственного сырья для приема внутрь должно быть:
- не более 1000 бактерий
- не более 100 дрожжевых и плесневых грибов.

Контроль стерильности лекарственных средств

- В случаях местного применения (полость уха, носа, интравагинальное использование) количество микроорганизмов = ОМЧ = не должно превышать 100 (суммарно) микробных клеток на 1 г или 1 мл препарата.

Контроль стерильности лекарственных средств

- В таблетированных препаратах:
- не должно быть **патогенной микрофлоры**,
- общая обсемененность не должна превышать **10 тыс.** микробных клеток на таблетку.

Вода дистиллированная

- для приготовления ЛС, кроме инъекционных растворов и глазных капель.
- Пробы отбирают из бюретки, заполненной исследуемой водой; выводной конец которой предварительно обжигают ватно-спиртовым факелом. Пробы забирают в стерильные бутылки в объёме 300 мл.
- Если результаты оказываются неудовлетворительными, то пробы отбирают из приёмника дистиллятора.

Вода дистиллированная

- Определяют содержание **МАФАМ, плесневых и дрожжевых грибов.**
- Результаты оценивают по общему количеству микроорганизмов путём суммирования числа выросших колоний бактерий и грибов.
- Предельно допустимо содержание **10-15 КОЕ в 1 см³.**
- Наличие бактерий группы БГКП в дистиллированной воде не допускается.

Вода дистиллированная

- **для приготовления инъекционных растворов и глазных капель.**
- Отбор проб проводят в стерильные флаконы в объёме 15-20мл непосредственно из тех ёмкостей, в которых осуществляют стерилизацию.
- **Инъекционные растворы** до стерилизации отбирают во время их приготовления, но не позднее 1,5 ч и доставляют в тех флаконах, в которых их будут стерилизовать.

Вода дистиллированная

- **для приготовления инъекционных растворов и глазных капель.**
- **Инъекционные растворы, глазные капли** после стерилизации и приготовленные асептическим способом доставляют в аптечной упаковке.
- **• Глазные капли из торгового зала** аптек доставляют в тех упаковках, в которых их отпускают (3-4 наименования как со стола ассистента, так и с прилавка).

Исследование сухих ЛС

- проводят по показаниям, например в случае неоднократных неудовлетворительных бактериологических анализов.
- Отбор проб проводят стерильными ложками в количестве 30-50 г, затем растворяют стерильной дистиллированной водой до концентрации, используемой в соответствующем растворе инъекций и глазных капель.



Исследование аптечного оборудования

- Посуду, пробки, прокладки, воронки, цилиндры исследуют в момент подготовки к разливу инъекционных растворов и глазных капель.
- Посуду отбирают в закупоренном виде, но без содержимого в количестве трёх штук одинаковой ёмкости;
- пробки и уплотнители по пять штук, помещая их в стерильную закупоривающуюся посуду.

Исследование аптечного оборудования

- Исследование проводят путём споласкивания оборудования 10 мл стерильной водопроводной воды.
- В смывной жидкости определяют МАФАМ и БГКП.
- Бактерий группы МАФАМ не должно быть более 150 КОЕ в смывах, с трёх флаконов, пяти пробок и пяти прокладок.
- Присутствие **БГКП не допускается.**

Исследование воздуха

Пробы отбирают:

- в асептическом блоке,
- стерилизационной комнате,
- в ассистентской,
- фасовочной,
- материальной,
- моечной,
- в зале обслуживания.

Исследование воздуха

- Отбор проводят **аспирационным методом** в чистом, подготовленном к работе помещении (не ранее чем через 30 мин после влажной уборки помещения), при закрытых дверях и форточках.
- Уровень отбора проб — высота рабочего стола,
- скорость протягивания воздуха — 25 л/мин.
- ОМЧ определяют в 100 л воздуха,
- золотистый стафилококк — в 250 л,
- плесень и дрожжи — в 250 л.

Прочие объекты

Санитарно-микробиологическим исследованиям также подлежат:

- тара для хранения аптечного оборудования,
- ступки,
- весы,
- руки персонала,
- полотенца,
- спецодежда,
- рабочие места.

Прочие объекты

- Проводят исследования на наличие
- **БГКП,**
- **синегнойной палочки,**
- **протеев,**
- **золотистого стафилококка** (по показаниям).
- Пробы берут **методом смыва с помощью ватных тампонов,**
- помещённых в пробирки с 2 мл 0,85% раствора NaCl или 0,1% пептонной воды.
- Проводят посев на жидкие и плотные питательные среды.

Прочие объекты

- В исследуемых образцах **наличие:**
бактерий группы БГКП,
синегнойной палочки,
протеев,
золотистого стафилококка
не допускается.