

- **Асептика в работе фармацевта.**
  - **Дезинфекция.**
  - **Стерилизация.**
- **Антисептики, дезинфектанты, консерванты, используемые в аптеке и на производстве**

# План лекции

1. Асептика
2. Антисептика
3. Дезинфекция
4. Виды дезинфекции
5. Антимикробные агенты, классификация
6. Дезинфектанты
7. Стерилизация
8. Виды стерилизации
9. Консерванты
10. Основные консерванты, применяемые в фармацевтическом производстве

# **Асептика**

**комплекс профилактических мероприятий, направленных на предупреждение попадания микроорганизмов на ( в) какой -либо объект (микробиологический бокс, производственное помещение, препарат)**

# **Асептика включает:**

- **стерилизацию инструментов, материалов, сред, приборов, оборудования**
- **обработку рук персонала**
- **соблюдение особых правил и приемов работы при проведении технологических и аналитических операций**
- **дезинфекцию помещений**

# **Антисептика**

**комплекс лечебно -  
профилактических мероприятий с  
применением химических веществ  
(антисептиков), направленных на  
уничтожение микробов,  
находящихся в контакте с  
макроорганизмом  
(на кожных покровах, в ране,  
патологическом очаге или  
организме в целом)**

# Обработка рук персонала

- **этиловый спирт 70%**
- **раствор хлоргексидина биглюконата 0,5% в этиловом спирте 70%**
- **йодопирон 1% (йодонат, йодовидон)**
- **раствор хлорамина Б 0,5%**

# **Дезинфекция**

**Комплекс мероприятий,  
направленных на уничтожение  
или удаление возбудителей  
инфекционных болезней из  
объектов внешней среды, с  
помощью механических,  
физических и химических  
воздействий.**

# Виды дезинфекции

- **Механическая** - удаление микроорганизмов с объектов или их обеззараживание путем встряхивания, протирания, проветривания, вентиляции, стирки, мытья, очистки
- **Физическая** – воздействие ультрафиолетового облучения, термические средства (сухой горячий воздух, водяной пар, кипячение)
- **Химическая** – обработка объектов химическими веществами-дезинфектантами (галоидосодержащие, кислородосодержащие, поверхностно-активные вещества, гуанидины, альдегидосодержащие, спирты, фенолосодержащие, кислоты)



# Термические средства дезинфекции

## Объекты

Изделия из стекла, металла, термостойкие полимерные материалы, резины (шпатели, ножницы, пинцеты, ершики для мытья рук и др)

## Дезинфицирующий агент

Вода очищенная (вода очищенная + 2% натрия гидрокарбонат (сода))

## Условия

**Кипячение** при полном погружении изделия в воду

# **Термические средства дезинфекции**

## **Объекты**

**Изделия из стекла, металла, резины, латекса и термостойких полимеров**

## **Дезинфицирующий агент**

**Водяной насыщенный пар под избыточным давлением  $P=0,5\text{МПа}$  110 С**

## **Условия**

**В паровом стерилизаторе, упакованные в стерилизованные коробки**

# **Термические средства дезинфекции**

## **Объекты**

**Изделия из стекла, металла**

## **Дезинфицирующий агент**

**Сухой горячий воздух 120 С**

## **Условия**

**В воздушном стерилизаторе, без упаковки (в лотках)**

# **Химические средства дезинфекции**

## **Объекты**

**Помещения, предметы обстановки,  
оборудование)**

## **Дезинфицирующий агент**

**Хлорамин Б**

**Хлорамин Б с 0,5% моющего средства**

**Гипохлорит натрия**

**Перекись водорода с 0,5% моющего средства**

## **Условия**

**2-кратное протирание или орошение  
поверхностей**

# **Химические средства дезинфекции**

## **Объект**

**Коврики из пористой резины, коврики из поролона**

## **Дезинфицирующий агент**

**Хлорамин Б с 0,5% моющего средства**

**Перекись водорода с 0,5% моющего средства**

## **Условия**

**Погружение в раствор**

# **Химические средства дезинфекции**

## **Объекты**

**Уборочный инвентарь, ветошь**

## **Дезинфицирующий агент**

**Хлорамин Б**

**Гипохлорит натрия**

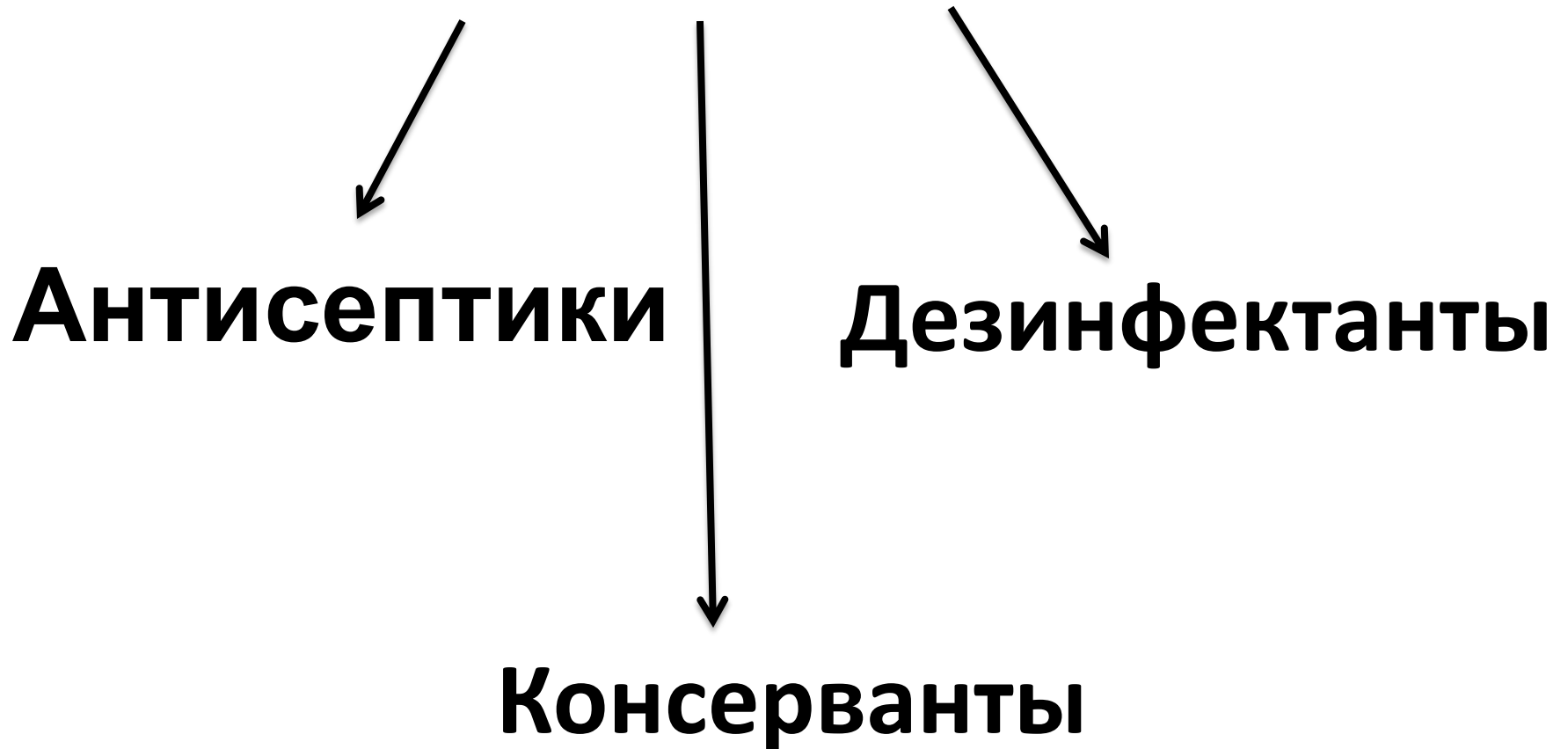
**Дихлор**

**Хлорзедин**

## **Условия**

**Погружение в раствор, промывают и сушат**

# Антимикробные агенты



Эффективность  
дезинфектантов оценивают  
по их антимикробному  
действию !!!



# Антимикробное действие

- **Бактерицидная активность**
- **Туберкулоцидная активность**
- **Фунгицидная активность**
- **Вирулицидная активность**
- **Спороцидная активность**



# Катионные поверхностно-активные вещества (КПАВ)

- ЧАС (Четвертичные аммониевые соединения)
- Производные гуанидинов
- Третичные алкиламины

# Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС)

- Не проявляют туберкулоцидной и спороцидной активности.
  - Инактивируют оболочные вирусы, но избирательно и в высоких концентрациях – безоболочечные вирусы.
  - Применяют для обработки поверхностей в помещениях при текущей и профилактической дезинфекции, приборов, оборудования.
  - Входят в состав кожных антисептиков и композиционных препаратов для дезинфекции медицинских изделий и других объектов.
- 
- Септабик (Израиль)
  - Бромосепт (Израиль)

# Производные гуанидинов

- Бактерицидная и вирулицидную активность в отношении оболочечных (липофильных) и безоболочечных (гидрофильных) вирусов.
- Способны к образованию пленки на обработанной поверхности, чем обусловлено длительное остаточное (пролонгированное) антимикробное действие.
- После обработки медицинских изделий (при подсыхании раствора на поверхности или в каналах), могут нарушаться их функциональные свойства (нарушение проходимости изделий с каналами и др.)
- Могут фиксировать загрязнения органической природы (кровь, слюна и др.).

# Производные гуанидинов

- хлоргексидины (мономерные - производные гуанидина)
- полимерные производные – полигексаметиленбигуанидин

**Мономерные производные гуанидина  
входят в состав кожных антисептиков**

# Кислородактивные соединения

Это соединения, высвобождающие активный кислород, обеспечивающий гибель микроорганизмов

- **Основные представители:**
  - Перекись водорода
  - Перборат натрия
  - Перкарбонат натрия
  - Надуксусная, надмуравьиная надкислоты.

# Галогены

- **хлорактивные соединения**
- антимикробное действие обусловлено высвобождением активного хлора.

**Хлорактивные соединения  
подразделяются на две группы:**

- Неорганические соединения
- Органические соединения



# Неорганические хлорактивные соединения

- гипохлорит кальция нейтральный
- гипохлорит кальция технический
- двуосновная соль гипохлорита кальция
- гипохлорит натрия
- гипохлорит лития
- хлорная известь, известь белильная термостойкая

# Органические хлорактивные соединения

- дихлордиметилгидантоин
- натриевая соль  
дихлоризоциануровой кислоты  
(ДХЦК)
- натриевая соль  
трихлоризоциануровой кислоты  
(ТХЦК)
- Хлорамин Б

- Хлоративные дезинфектанты обладают бактериоцидной, вирулицидной, фунгицидной, и спороцидной активностью.
- С повышением температуры растворов антимикробная активность хлоративных соединений возрастает.
- В присутствии органических веществ антимикробное действие снижается.

# Альдегиды

- Обладают бактерицидной, туберкулоцидной, спороцидной, фунгицидной и вирулицидной активностью.
- Выделяют **одноатомные и многоатомные (диальдегид)**.
- **Одноатомные альдегиды** – уксусный, валерьяновый, пропиловый альдегиды.
- Диальдегиды - глутаровый альдегид (ГА), альдегид янтарной кислоты, глиоксаль.

- Обладают щадящим действием на изделия из металлов, полимерных материалов, стекла.
- Способны фиксировать органические загрязнения на поверхности и в каналах медицинских изделий, поэтому необходима их тщательная очистка перед использованием альдегидсодержащих средств.

# Спирты

- Этанол (этиловый спирт), 1-пропанол (пропиловый спирт), 2-пропанол (изопропиловый спирт).
- Обладают бактерицидным, вирулицидным и фунгицидным действием.
- Изопропиловый спирт в концентрациях не ниже 60% вызывает гибель микобактерий туберкулеза.
- Оболочечные вирусы чувствительны ко всем трем спиртам.
- Безоболочечные вирусы (например, вирус гепатита А, полиовирус, энтеровирусы Коксаки и ЕСНО) инактивируются только этанолом.

- Спирты могут комбинироваться практически со всеми дезинфицирующими веществами (ЧАС, производные гуанидина, йод, органические кислоты, перекись водорода, производные фенола).
- Дезинфицирующие средства на основе спиртов выпускаются в виде готовых к применению растворов, которые используются в **качестве кожных антисептиков**.
- Спиртосодержащие средства применяют для обеззараживания небольших по площади поверхностей способами орошения или протирания (не более 10% от общей площади помещения).

**Эффективные концентрации спиртов в кожных антисептиках:**

изопропиловый спирт – не менее 60%

этиловый спирт – не менее 70%

# Фенол и его производные

- о-фенилфенол, 2-феноксиэтанол, 2-фенокси-1-пропанол, триклозан.
- Обладают бактерицидным, туберкулоцидным, фунгицидным и избирательным вирулицидным действием.
- **Триклозан** эффективен только против бактерий (за исключением микобактерий туберкулеза).
- Органические загрязнения снижают активность в меньшей степени, чем другие дезинфицирующие вещества.
- Инактивируют вирусы в высоких концентрациях..
- Феноксиэтанол, триклозан - входят в состав кожных антисептиков используют в медицинских мылах и моющих пастах
- обладают бактериостатическим действием, но слабо действуют на *Pseudomonas* spp.



# Кислоты и эфиры

- В фармацевтической практике в основном используют органические кислоты, которые в растворе диссоциируют не полностью.
- **Бензойная кислота ( $C_6H_5COOH$ )** одна или в сочетании с другими веществами (например) консервантами часто используется в фармацевтической практике.
- Бензойную кислоту в комбинации, например, с салициловой кислотой используют для лечения поверхностных микозов.

- **Сорбиновая кислота** — широко используемый консервант как в виде кислоты, так и ее калиевой соли.
- Применяется для консервации сиропов и гелеобразных фармацевтических продуктов.
- **Серы диоксид, сульфиты и метабисульфиты.**
- Серы диоксид используется как консервант пищевых продуктов и в пивоваренной промышленности.
- В фармацевтических препаратах натрия сульфит и метабисульфит действуют как консерванты и антиоксиданты.

- У **каждого дезинфектанта** есть определенный **спектр антимикробной активности**, который определяет эффективность дезинфицирующего средства
- **Сочетание** нескольких химических агентов расширяет антимикробный спектр действия препарата (эффект синергизма или потенцирования)
- Определяющее действие обеспечивается основным химическим веществом


# **Основным требования к современным дезинфектантам**

- **микробиологическая эффективность**
- **безопасность применения для персонала и пациентов**
- **совместимость с обрабатываемыми материалами**
- **экономичность**
- **скорость действия (требуемая экспозиция)**
- **наличие запаха**
- **отсутствие воспламеняемости и взрывоопасности**
- **простота в приготовлении, применении, удалении**

# **Стерилизация**

**процесс полного уничтожения или  
удаления из объекта всех  
жизнеспособных форм микроорганизмов**

**В фармакологии стерилизация  
используется при получении стерильных  
лекарственных форм для освобождения  
продукта, оборудования,  
вспомогательных веществ и упаковки от  
живых микроорганизмов и их спор**



- Стерилизация может быть проведена ***одним методом или их комбинацией***
- Комбинирование методов допускается чтобы обеспечить ***эффективность процесса*** и целостность продукта, упаковки и укупорочных средств

# **В фармацевтической промышленности используется 2 группы методов стерилизации:**

**1-я группа:** направленные на  
уничтожении микроорганизмов  
(термическая, химическая, лучевая  
стерилизация)

**2-я группа:** направленные на удалении  
микроорганизмов (мембранная  
фильтрация жидкостей)

# МЕТОДЫ СТЕРИЛИЗАЦИИ

## Термические методы:

- насыщенным водяным паром под давлением (автоклавирование)
- горячим воздухом (воздушная стерилизация)

## Химические методы:

- газами
- растворами антисептиков

**Стерилизация фильтрованием** (через фильтры с требуемым размером пор)

**Радиационный метод стерилизации**

**Стерилизация УФ**



# ***Термическая стерилизация***

## **Объекты:**

- **оборудование, коммуникации, арматура**
- **питательные среды, лабораторная посуда**
- **готовые лекарственные средства (в форме растворов для инъекций и инфузий)**
- **первичная упаковка (ампулы, флаконы)**
- **установки для стерилизующего фильтрования**
- **технологическая и лабораторная одежда**

# ***Виды термической стерилизации:***

**Стерилизация в пламени (прожигание, прокаливание (фламбирование))**

- **стерилизация шпателей**
- **микробиологических петель**
- **поверхности стола в микробиологическом боксе**

# ***Сухожаровая стерилизация***

- **стерилизация сухим горячим стерильным, очищенным от механических частиц воздухом в сухожаровых шкафах, оснащенных устройством для принудительной циркуляции воздуха**



# **Объекты:**

- **лабораторная посуда и другие изделия из стекла (первичная упаковка – ампулы, флаконы)**
- **металлические инструменты**

**Объекты, которые не теряют своих качеств при высокой температуре !!!**

## ***Принцип действия:***

**пиролиз - термическое разложение  
органических и многих  
неорганических соединений**

**стандартные условиями для метода  
воздушной стерилизации - при  
температуре не менее 160 °C в течение  
не менее 2 ч**

# Применение в фармакологии

- термостойкие порошкообразные вещества (натрия хлорида, цинка оксида, талька, белой глины и др.)
- минеральные и растительные масла
- жиры, ланолин, вазелин, воск

*температуру и время стерилизации устанавливают в зависимости от массы образца*

- Изделия из стекла, металла, фарфора
- установки для стерилизующего фильтрования с фильтрами и приемники фильтрата

*при температуре 180 °C в течение 60 мин, или при температуре 160 °C в течение 2,5 ч.*

# **Стерилизация насыщенным паром под давлением (автоклавирование)**

- осуществляют при температуре 120 – 122°C под давлением 120 кПа (1,5 атмосферы) в течение 8–15 мин
- при температуре 130 – 132°C под давлением 200 кПа ( 2 атмосферы) в течение 8–15 мин



## Соотношения показаний манометра и температуры кипения воды

Показания манометра, атм.	t кипения воды,°С	Показания манометра, атм.	t кипения воды,°С
0,0	100°	0,8	117°
0,2	105°	0,9	119°
0,4	110°	1,0	121°
0,5	112°	1,5	127°
0,6	114°	2,0	134°
0,7	116°		



# **Объекты**

- **водные растворы**
- **жидкие лекарственные формы в герметично укупоренных, предварительно простерилизованных флаконах, ампулах или других видах упаковки**

***время стерилизации зависит от физико-химических свойств и объема продукта***

## **Время стерилизации для различного объема раствора**

<b>Объем продукта, мл</b>	<b>Минимальное время стерилизации, мин</b>
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
- перевязочный и вспомогательный материал
- санитарную технологическую одежду  
*стерилизуют при температуре  
120 – 122 °C в течение 45 мин  
при 130 – 132 °C в течение 20 мин*
- изделия из резины  
*120 – 122 °C в течение 45 мин*

# ***Стерилизация текущим паром***

## ***Режим стерилизации:***

- **100°C в течение 30 мин**

## ***Объект***

- **предметы, портящиеся от сухого жара**
- **некоторые питательные среды, не выдерживающие более высокой температуры (среды с углеводами, молоко)**

# **Химическая стерилизация**

**стерилизация газами и химическими  
веществами**

**Стерилизуемые объекты  
упаковываются в пакеты из  
полиэтиленовой пленки толщиной  
0,06 – 0,2 мм или пергамента**

# **Стерилизация газами:**

- **ОКИСЬ ЭТИЛЕНА**
- **СМЕСЬ ОКИСИ ЭТИЛЕНА С БРОМИСТЫМ МЕТИЛОМ**

## **Объекты**

**термолабильные изделия из резины  
полимерные материалы (тюбик -  
капельницы для глазных капель)**

## Оборудование:

- герметично закрывающийся аппарат типа автоклава, к которому присоединен баллон с газом



# Режимы стерилизации газом

- **оксид этилена**: стерилизующая доза **1200 мг/дм<sup>3</sup>**, температура не менее **18°C**, относительная влажность **80%**, время выдержки – **16 ч**
- **смесь оксида этилена и бромистого метила (1:2,5)** стерилизующая доза **2000 мг/дм<sup>3</sup>**, температура **55°C**, относительная влажность **80%**, время выдержки **4 ч**



## **Недостаток метода:**

- **высокая токсичность окиси этилена и его смесей для персонала и их способность взаимодействовать с материалом стерилизуемого объекта**

## **Требование:**

**проведение дегазации после процесса стерилизации**

## **Способы дегазации:**

- **активная:** продувание стерильной продукции стерильным воздухом
- **пассивная:** выдерживание в вентилируемом помещении в течение длительного (до 20 суток) промежутка времени

# ***Химическая стерилизация растворами***

**растворы антисептиков  
( $\text{H}_2\text{O}_2$  и дезоксон -1)**

**Дезоксон-1** — композиция на основе надуксусной кислоты, бесцветная жидкость с запахом уксуса, хорошо растворима в воде, спирте

## ***Эффективность стерилизации зависит от***

- **концентрации действующего вещества**
- **времени стерилизации**
- **температуры стерилизующего раствора**

## **Объекты**

**изделия из полимерных материалов,  
резины, стекла, коррозионно-стойких  
металлов**

## **Условия проведения**

- **в закрытых емкостях из стекла, пластмассы или емкостях, покрытых неповрежденной эмалью, при полном погружении изделия в раствор на время стерилизации**
- **промывание стерильной водой в асептических условиях**

**При стерилизации 6%  $\text{H}_2\text{O}_2$   
температура и время экспозиции  
стерилизующего раствора:**

- **$T=18^\circ\text{C}$  – 6 ч**
- **$T=50^\circ\text{C}$  – 3 ч**

**При стерилизации 1% раствором  
**дезоксона-1****

- **$T=18^\circ\text{C}$  - 45 мин**

# **Радиационный метод стерилизации**

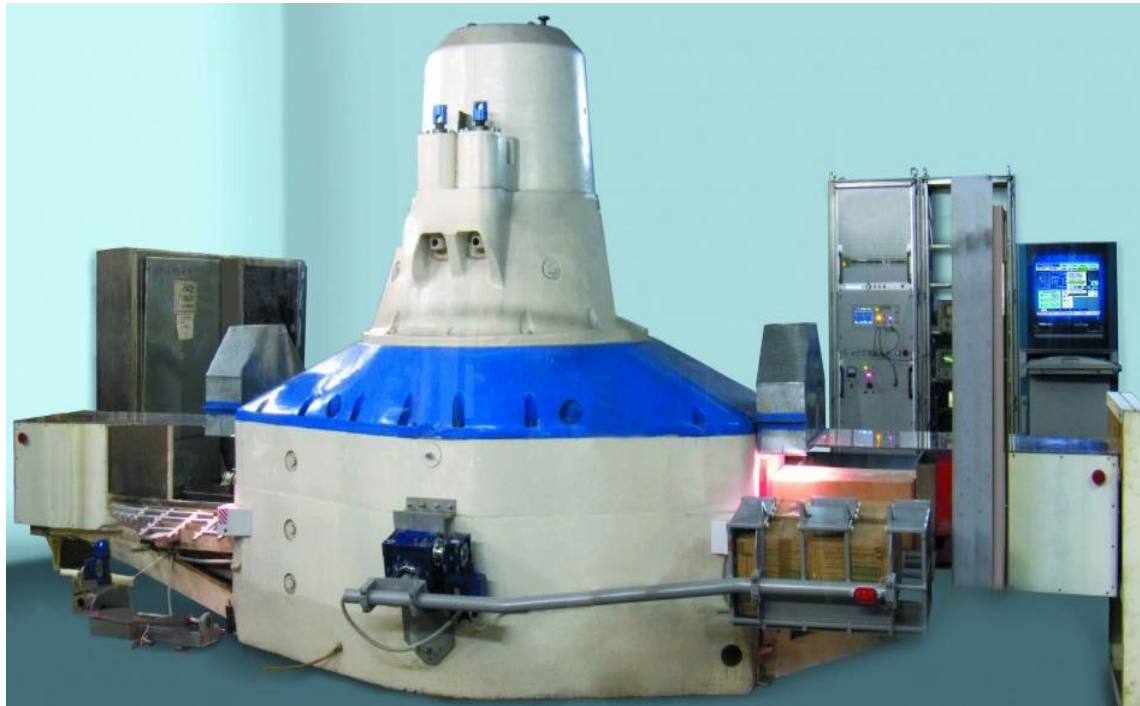
**облучение продукта ионизирующим  
излучением**

## **Объекты**

- полимерные контейнеры для инфузионных препаратов**
- лекарственное растительное сырье**
- лекарственные растительные препараты**
- лекарственные средства растительного происхождения**

# **γ-излучение**

- радиоизотопный элемент (например, кобальт-60)
- пучок электронов, подаваемый соответствующим ускорителем электронов



## ***Преимущества радиационной стерилизации:***

- **низкая химическая активность**
- **легко контролируемая доза излучения**

## **Недостатки**

- **постоянный мониторинг поглощенного готовым продуктом излучения независимо от величины дозы**
- **калибровка по отношению к стандартному источнику на эталонной радиационной установке**



# **Мембранная фильтрация жидкостей**

## **Объекты:**

- **термолабильные парентеральные ЛС**
- **растворы дезинфицирующих веществ**

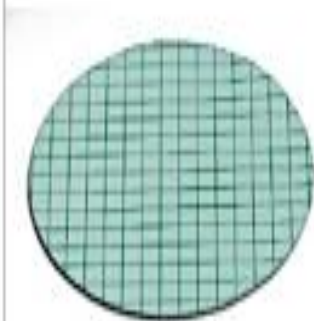
## **Характеристика фильтра:**

**размер пор – 0,22 мкм**

**(способны задерживать самые мелкие бактерии)**

# Материал фильтров:

эфир целлюлозы, полиамид, нейлон,  
лавсановая пленка,  
поливинилиденфторид (ПВДФ)



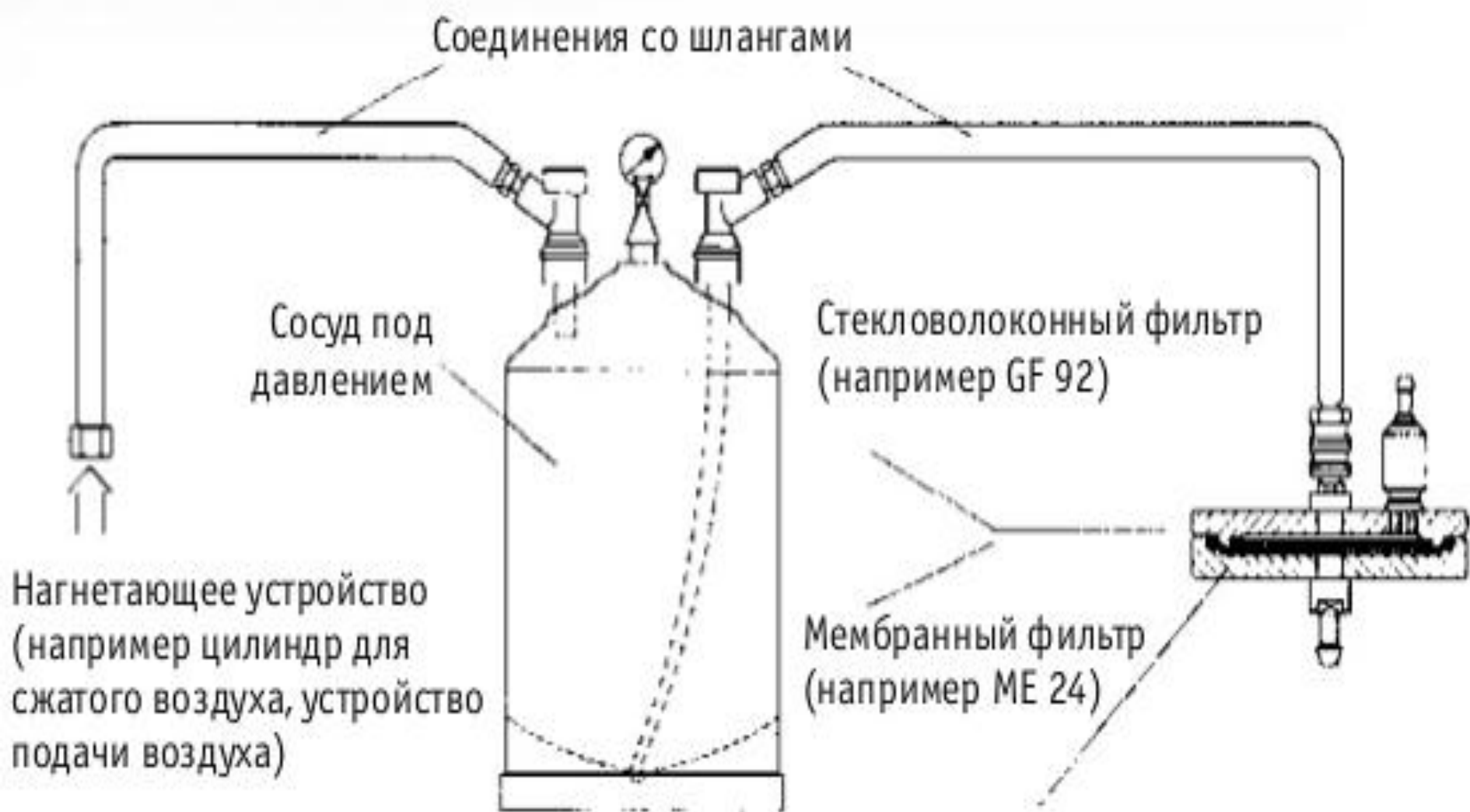
Белый фильтр из  
нитроцеллюлозы с черной  
сеткой, 0.45 мкм, стерильный

Зеленый фильтр из  
нитроцеллюлозы с темно-  
зеленой сеткой, 0.45 мкм

Белый фильтр из  
нитроцеллюлозы с черной  
сеткой, 1.2 мкм

Белый фильтр из  
нитроцеллюлозы с черной  
сеткой, 0.45 мкм, стерильный,  
6 мм гидрофобный край

Фильтр с большой  
пропускной способностью из  
нитроцеллюлозы (белый с  
зеленой сеткой),  
0.45 мкм, стерильные



**Типичная установка для фильтрации под давлением**

# **УФ- стерилизация**

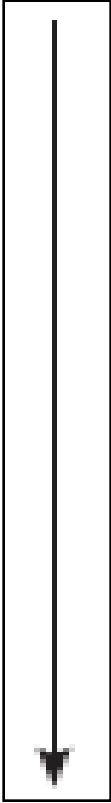
## **Объекты**

**воздух, различные твердые поверхности,  
вода**

## **Условия**

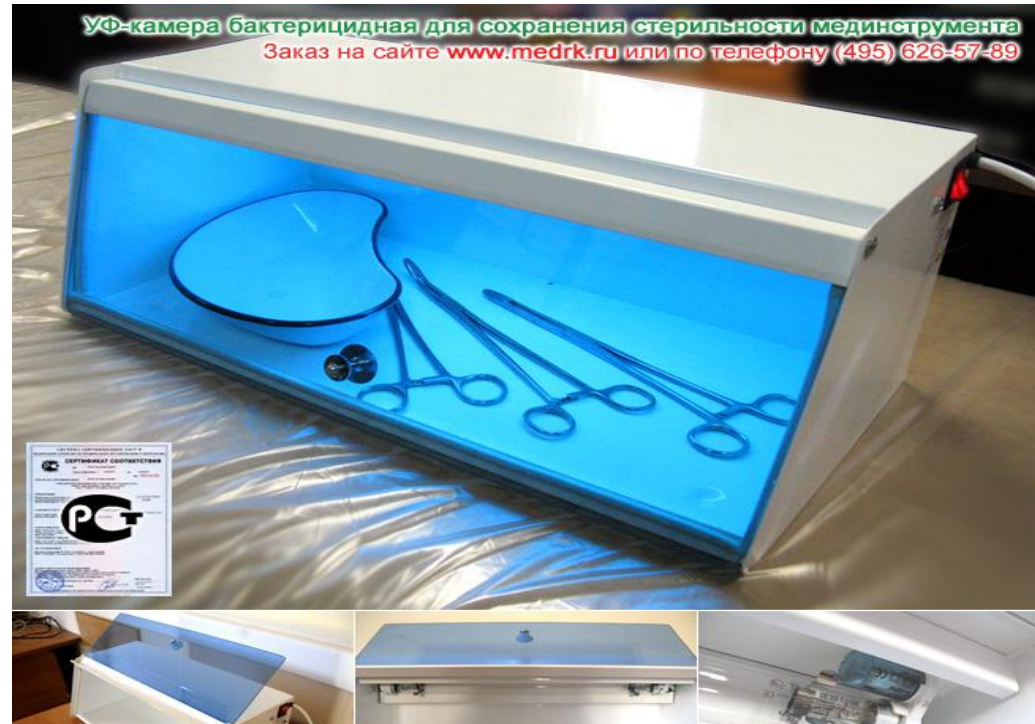
**Длина волны УФ-излучения 100 - 400 нм  
(205 - 315 нм)**

# Восприимчивость микроорганизмов к воздействию УФ-излучения

Более восприимчивы	Группа микроорганизмов	Представитель группы
	Вегетативные бактерии	<i>Staphylococcus aureus</i>
		<i>Streptococcus progenies</i>
		<i>Escherichia coli</i>
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		<i>Serratia marcescens</i>
	Микобактерии	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
		<i>Mycobacterium bovis</i>
		<i>Mycobacterium leprae</i>
	Споры бактерий	<i>Bacillus anthracis</i>
		<i>Bacillus cereus</i>
		<i>Bacillus subtilis</i>
	Грибковые споры	<i>Aspergillus versicolor</i>
		<i>Penicillium chrysogenum</i>
Менее восприимчивы		<i>Stachybotrys chartarum</i>

# Ультрафиолетовое оборудование

- бактерицидные лампы
- облучатели
- установки



# Ламинарный бокс

**защита рабочих  
агентов внутри  
рабочей зоны  
от внешней и  
перекрестной  
контаминации**



# **Основные консерванты, применяемые в фармацевтическом производстве**



# Альдегиды

- **Формальдегид**
- **Ронгалит**

## Лекарственные формы и средства

- Парентеральные
- Дерматологические

# Гуанидина производные

- **Хлоргексидин диацетат**
- **Хлогексидин дигидрохлорид**

## Лекарственные формы и средства

- Мази, глазные, назальные, ушные капли

# Кислоты неорганические и их соли

- Кислота борная
- Натрия метабисульфат
- Натрия сульфит
- **Лекарственные формы и средства**
- Глазные и назальные капли в многодозовых контейнерах
- Парентеральные препараты

# Кислоты органические и их натриевые соли

- Кислота бензойная
- Кислота дегидроацетовая
- Кислота салициловая
- Кислота сорбиновая
- **Лекарственные формы и средства**
- Глазные и назальные капли,  
дерматологические мази, инъекционные  
средства.

# Ртуті органические соединения

- Мертиолат (тимеросал) - иммунобиологические препараты, назальные, ушные, глазные, инъекционные ЛС
- Фенилртуть азотнокислая - глазные капли, инъекционные ЛС
- Фенилртуть борнокислая - глазные, назальные, инъекционные ЛС, ЛС наружного действия
- Фенилртуть уксуснокислая - глазные, назальные, ушные, инъекционные ЛС, ЛС наружного действия