ОСНОВЫ ПРОМЫШЛЕННОЙ АСЕПТИКИ В БИОТЕХНОЛОГИИ

В процессе производства лекарственного средства (рис. 1) в его состав могут попадать микроорганизмы из природных сред (воды, почвы, воздуха), живых и неживых объектов окружающей среды (человека, животных, растений, минерального сырья), объектов производства (обслуживающего и вспомогательного персонала, основных и вспомогательных компонентов лекарственных средств, воздуха рабочих помещений, упаковки, растворителей, стен, поверхности технологического оборудования). Источники микроорганизмов: – природные среды; – объекты окружающей среды; – объекты производства Методы создания асептических условий: – дезинфекция (деконтаминация); – антисептика; – стерилизация Лекарственное средство Методы контроля Рис. 1. Факторы, влияющие на содержание микроорганизмов в лекарственном средстве Для предупреждения попадания микроорганизмов в готовое лекарственное средство в области рабочего пространства, контактирующего с компонентами лекарственного средства в процессе его производства, создаются асептические условия. Асептика – совокупность мер, направленных на предупреждение попадания микроорганизмов и механических частиц в среду, чистоту которой требуется сохранить, на всех этапах технологического процесса. В общем случае эти меры заключаются в обеззараживании (инактивации и/или удалении микроорганизмов) всего, что соприкасается с данной средой: дезинфекции, антисептике, деконтаминации, стерилизации. 5 Условия асептики применительно к технологии производства лекарственных средств – это условия работы, позволяющие в максимальной степени предохранить лекарственные средства от попадания в них микроорганизмов. Асептика применительно к биотехнологическим процессам получения лекарственных субстанций, предполагающим использование в технологических процессах живых клеток (растений, животных, микроорганизмов) – это условия работы, полностью исключающие попадание других живых клеток (в первую очередь – микроорганизмов) в производственную среду. Дезинфекция (деконтаминация) – комплекс мероприятий, предусматривающих обработку загрязненного микроорганизмами (контаминированного) объекта с целью их инактивации до такой степени, чтобы они не смогли вызвать инфекцию при использовании обработанного объекта. При дезинфекции погибает большая часть микроорганизмов (в том числе все патогенные), однако споровые формы и резистентные вирусы могут остаться жизнеспособными. Для дезинфекции используют следующие методы и средства: – механические (фильтрование, проветривание, вентиляция, обработка пылесосом, стирка, влажная уборка) – обеспечивают удаление микроорганизмов с объектов, не вызывая их гибели; – физические (воздействие высокой температуры, ультрафиолетового и радиационного облучения) – обеспечивают инактивацию микроорганизмов за счет действия физических агентов; – химические (обработка помещений, изделий и материалов дезинфектантами) – обеспечивают инактивацию микроорганизмов за счет воздействия химических веществ. Антисептика – совокупность мер, направленных на уничтожение и подавление роста микроорганизмов, находящихся в контакте с макроорганизмом (человеком). Антисептическая обработка направлена на обеззараживание кожи и слизистых оболочек человека, для этого используются антисептики – дезинфектанты, при длительном контакте с кожей и слизистыми оболочками человека не вызывающие местного раздражающего действия и не наносящие вреда организму. Действие дезинфектантов и антисептиков в основном основано на растворении липидов клеточных оболочек (детергенты) или разрушении белков и нуклеиновых кислот (денатуранты, оксиданты). Активность их неодинакова для различных микроорганизмов, зависит в первую очередь от температуры, рН, концентрации действующего вещества. Некоторые вещества, не оказывая прямого антимикробного действия, повышают эффективность дезинфекции в целом. Например, 6 обработка поверхностей раствором соды повышает растворение белков и жиров в составе загрязнений, предупреждает коррозию металлических частей, предупреждает оседание солей кальция на обрабатываемых поверхностях. Стерилизация – обработка объекта с целью полной инактивации в объекте или удаления из него всех жизнеспособных форм микроорганизмов. Для стерилизации применяют те же физические и химические методы и средства, но в дозах, обеспечивающих полную инактивацию всех жизнеспособных форм микроорганизмов. Из механических методов используется только стерилизующее фильтрование через мембраны, размер пор которых меньше размера клеток бактерий. При получении инъекционных лекарственных форм, допускающих и не допускающих термическую стерилизацию, соблюдение асептических условий обязательно: стерилизация лекарства, приготовленного без соблюдения асептики и загрязненного вследствие этого микробиотой, не освобождает его от клеток инактивированных микроорганизмов, фрагментов клеточных стенок, экзо- и эндометаболитов. Инъекция такого препарата, хотя и простерилизованного, опасна тем, что может вызвать у больного повышение температуры (пирогенную реакцию) или побочные явления. Соблюдение асептики приобретает особое значение при приготовлении лекарственных средств, не выдерживающих термическую стерилизацию, например, растворов с термолабильными веществами, а также взвесей и эмульсий, которые являются малоустойчивыми системами: при нагревании резко усиливаются процессы рекристаллизации, флоккуляции (для взвесей) и коалесценции (для эмульсий). Единственный путь получения таких лекарственных препаратов – строжайшее соблюдение асептических условий при их производстве. Использование методов создания асептических условий (рис. 1) способствует снижению концентрации жизнеспособных клеток микроорганизмов как в производственной среде, так и в самом лекарственном средстве. Однако даже тщательный и постоянный контроль микробиологической чистоты основного и вспомогательного лекарственного сырья и готовых лекарственных средств не может дать полной уверенности в микробиологической чистоте реализуемой потребителю фармацевтической продукции. Поэтому объектами микробиологического контроля на фармацевтическом производстве становятся все объекты производственного процесса и даже растворы дезинфектантов и антисептиков. Такой контроль осуществляется в ходе микробиологического мониторинга объектов производственной среды – регулярного 7 контроля состояния производственной среды на фармацевтических производствах, который проводится с целью получения объективной информации о контаминации производственной среды и персонала для оценки эффективности управления факторами, влияющими на качество продукции и процессов. Мониторинг проводят в чистых зонах A, B, C, D, K и в неклассифицированных, но контролируемых производственных помещениях в оснащенном и эксплуатируемом состояниях. Чистое помещение (чистая зона) – отдельное помещение либо его часть, построенная и используемая таким образом, что в ней сведено к минимуму проникновение, образование и накопление загрязнений в виде частиц и микроорганизмов. Концентрация частиц (механических, микроорганизмов) в воздушной среде постоянно контролируется и поддерживается в заданных пределах в соответствии с определенным классом чистоты. Оснащенное состояние – состояние чистого помещения, в котором все системы готовы к работе, технологическое оборудование установлено и работает, но отсутствует персонал. Эксплуатируемое состояние – состояние чистого помещения, в котором все системы помещения и технологическое оборудование функционируют установленным образом в присутствии персонала, выполняющего свою работу. Микробиологический мониторинг включает контроль воздуха, поверхностей помещения и оборудования, рук и одежды персонала, первичной упаковки, антисептических и дезинфицирующих средств. Расположение точек отбора проб определяется совместно специалистами производственного цеха и лаборатории, согласовывается с технологом и начальником цеха и отмечается на схемах чистых помещений. Периодичность отбора проб устанавливается с учетом типа чистоты зоны, результатов предыдущего контроля и загруженности производства. Внеочередной микробиологический мониторинг проводится в случае неудовлетворительных результатов предыдущего и при изменении производственных условий. Для оценки результатов мониторинга используют предупреждающий предел и предел, требующий принятия мер. Предупреждающий предел – установленный критерий, заранее предупреждающий о возможном отклонении от нормальных условий, который не обязательно является основанием для решительных корректирующих действий, но требует дополнительного расследования. Предел, требующий принятия мер – установленный критерий, при превышении которого необходимо принятие дополнительных мер и корректирующих действий.