12-Дәріс. Полимерлі фармацевтикалық препараттардың микробиологиялық тазалығы мен стерильдігін бақылау

Дәрістің мазмұны

Микробиологиялық қауіпсіздіктің фармацевтикалық өнім сапасындағы орны. Микробиологиялық тазалық ұғымы. Стерильді және стерильді емес дәрілік түрлерге қойылатын талаптар.

Полимерлі дәрілік препараттардағы микробтық ластану көздері. Өндірістік орта, шикізат, жабдықтар және персоналдың әсері. Микробиологиялық тазалықты анықтау әдістері. Жалпы микроорганизмдер санын анықтау. Белгілі микроорганизмдердің болмауын бақылау.

Стерильділік сынақтарының принциптері. Консерванттардың тиімділігін бағалау. GMP талаптарына сәйкес микробиологиялық бақылауды ұйымдастыру.

1. Микробиологиялық қауіпсіздіктің фармацевтикалық өнім сапасындағы орны

Микробиологиялық қауіпсіздік – дәрілік препараттардың сапасын, тұрақтылығын және пациент үшін қауіпсіздігін қамтамасыз ететін маңызды көрсеткіштердің бірі. Дәрілік өнімнің микробтармен ластануы оның физика-химиялық қасиеттерінің өзгеруіне, белсенді заттардың ыдырауына және инфекциялық қауіптің туындауына әкелуі мүмкін.

Полимерлер негізіндегі дәрілік препараттарда микробиологиялық қауіпсіздік ерекше маңызды. Полимерлердің кейбірі суды байланыстырып, ылғалды орта қалыптастырады, ал бұл микроорганизмдердің өсуіне қолайлы жағдай туғызуы мүмкін.

Микробиологиялық тазалық – дәрілік препараттағы тірі микроорганизмдердің саны мен түрлік құрамының белгіленген фармакопеялық талаптарға сәйкестігі.

Микробиологиялық бақылау дәрілік препараттың түріне, енгізу жолына, құрамына және қолданылу мақсатына байланысты жүргізіледі.

2. Стерильді және стерильді емес дәрілік түрлерге қойылатын талаптар

Стерильді дәрілік түрлер – тіршілікке қабілетті микроорганизмдер болмауы тиіс препараттар. Оларға инъекциялық және инфузиялық препараттар, көзге арналған кейбір дәрілік түрлер және басқа стерильді өнімдер жатады.

Стерильді препараттарды өндіру кезінде:

- стерильді шикізат пен компоненттерге қойылатын талаптар сақталады;
- өндірістік ортаның микробиологиялық жағдайы бақыланады;

- жабдықтар мен қаптамалардың тазалығы қамтамасыз етіледі;
- стерильдеу немесе асептикалық өндіру үдерісі валидацияланады;
- дайын өнімнің стерильдігі тиісті әдіспен тексеріледі.

Стерильді емес дәрілік түрлерге белгілі бір деңгейде микроорганизмдердің болуына рұқсат етілуі мүмкін, бірақ олардың жалпы саны мен жекелеген патогендік немесе көрсеткіш микроорганизмдердің болуы фармакопеялық талаптарға сәйкес бақыланады.

Бұл топқа көптеген таблеткалар, капсулалар, сироптар, жақпамайлар және гельдер жатады. Нақты талап препараттың түріне және қолдану жолына байланысты белгіленеді.

3. Полимерлі дәрілік препараттардағы микробтық ластану көздері

Микробтық ластану өндірістің әртүрлі кезеңдерінде пайда болуы мүмкін.

Шикізат. Табиғи полимерлер, су, өсімдік тектес компоненттер және кейбір қосымша заттар микроорганизмдердің бастапқы көзі болуы мүмкін.

Өндірістік орта. Ауа, жұмыс беттері, бөлмелер және желдету жүйелері арқылы микробтар таралуы ықтимал.

Жабдықтар. Реакторлар, араластырғыштар, құбырлар, құю жүйелері және басқа құрылғылар дұрыс тазаланбаса, микроорганизмдердің жиналуына жағдай туындайды.

Персонал. Қол, киім, тыныс алу бөлшектері және жұмыс кезіндегі әрекеттер микробтық ластануға себеп болуы мүмкін.

Қаптама материалдары. Контейнерлер, қақпақтар және басқа қаптама элементтері тиісті тазалық талаптарына сәйкес дайындалмаса, өнімнің ластану көзіне айналуы мүмкін.

Ластануды азайту үшін шикізатты қабылдау бақылауы, судың сапасын тексеру, жабдықтарды тазалау, персонал гигиенасы және өндірістік ортаны бақылау ұйымдастырылады.

4. Микробиологиялық тазалықты анықтау әдістері

Микробиологиялық тазалықты анықтау – препараттағы тірі микроорганизмдердің мөлшерін және белгіленген микроорганизмдердің бар-жоғын бағалау үдерісі.

Негізгі әдістер:

1. Қоректік ортаға себу әдісі. Үлгі қоректік ортаға енгізіліп, микроорганизмдердің өсуі бақыланады.
2. Мембраналық сүзу әдісі. Сұйық үлгі мембрана арқылы сүзіледі, содан кейін мембрана микроорганизмдердің өсуіне қолайлы ортаға ауыстырылады. Бұл әдіс тиісті сүзілетін препараттарға қолданылады.

3. Жалпы микроорганизмдер санын анықтау. Өнімнің белгіленген мөлшеріндегі колония түзуші бірліктер есептеледі.
4. Белгілі микроорганизмдерді анықтау. Препарат түріне қарай белгілі бактериялар мен саңырауқұлақтардың болмауы немесе белгіленген шектерге сәйкестігі тексеріледі.

Полимерлер негізіндегі препараттарда үлгінің тұтқырлығы, ерігіштігі және микробтарға қарсы компоненттердің болуы талдау нәтижесіне әсер етуі мүмкін. Сондықтан әдістің жарамдылығы және өнімнің микроорганизмдерді анықтауға кедергі келтірмейтіні тексерілуі тиіс.

5. Жалпы микроорганизмдер санын анықтау

Жалпы микроорганизмдер саны – препараттың белгілі мөлшеріндегі тіршілікке қабілетті микроорганизмдердің санын сипаттайтын көрсеткіш.

Негізгі кезеңдері:

1. Препараттан репрезентативті үлгі алу.
2. Үлгіні қажетті сұйылту немесе дайындау.
3. Тиісті қоректік ортаға себу немесе мембраналық сүзу жүргізу.
4. Белгіленген жағдайларда инкубациялау.
5. Өскен колонияларды есептеу.
6. Нәтижені үлгінің массасына немесе көлеміне қатысты көрсету.

Нәтижелер әдетте колония түзуші бірлікпен (КТБ) беріледі: КТБ/г немесе КТБ/мл.

Полимерлі матрица микроорганизмдердің бөлінуіне кедергі келтіруі мүмкін. Сонымен қатар консерванттар зерттеу кезінде микроорганизмдердің өсуін тежеуі ықтимал. Сондықтан үлгіні дайындау тәсілі және қажет болса консерванттарды бейтараптандыру әдісі тексеріледі.

6. Белгілі микроорганизмдердің болмауын бақылау

Жалпы микроорганизмдер санын анықтаумен қатар, кейбір дәрілік препараттарда белгілі микроорганизмдердің болмауы тексеріледі.

Бақылауға алынатын микроорганизмдер препараттың түріне, енгізу жолына және фармакопеялық талаптарға байланысты таңдалады. Мысалы, ішке қабылданатын кейбір препараттарда Escherichia coli сияқты көрсеткіш микроорганизмдерге зерттеу жүргізілуі мүмкін.

Зерттеу әдетте бірнеше кезеңнен тұрады:

- үлгіні дайындау;
- микроорганизмді анықтауға қолайлы ортада байыту;
- селективті ортада өсіру;
- қажет болған жағдайда биохимиялық немесе басқа сәйкестендіру сынақтарын жүргізу.

«Болмауы тиіс» деген талап нақты зерттелетін үлгі мөлшері мен тиісті фармакопеялық әдіске қатысты түсіндіріледі.

7. Стерильділік сынақтарының принциптері

Стерильділік сынағы стерильді деп белгіленген дәрілік өнімде тіршілікке қабілетті микроорганизмдердің анықталмауын бағалауға арналған.

Негізгі тәсілдер:

- Мембраналық сүзу: өнім сүзгіден өткізіліп, сүзгі тиісті қоректік орталарға орналастырылады.
- Тікелей егу: өнім үлгісі тікелей тиісті қоректік ортаға енгізіледі.

Сынақ нәтижелерінің сенімді болуы үшін әдістің жарамдылығы дәлелденеді. Бұл әсіресе микробтарға қарсы қасиеті бар немесе тұтқыр полимерлерден тұратын препараттар үшін маңызды.

Стерильділік сынағының теріс нәтижесі зерттелген үлгілерде микроорганизмдердің анықталмағанын көрсетеді, бірақ бүкіл өндірістік серияның стерильдігін өздігінен толық дәлелдемейді. Сондықтан стерильді өнім сапасы стерильдеу үдерісінің валидациясына, асептикалық жағдайларға және өндірістік бақылауға да сүйенеді.

8. Консерванттардың тиімділігін бағалау

Консерванттар – препаратты сақтау кезінде микроорганизмдердің көбеюін тежеу үшін қолданылатын компоненттер. Олар стерильдеу үдерісін алмастырмайды және бастапқыда ластанған өнімді қауіпсіз етудің орнына жүрмейді.

Консерванттардың тиімділігі микробтарға қарсы белсенділікті бағалайтын арнайы сынақ арқылы тексеріледі. Мұндай сынақта препаратқа белгіленген сынақ микроорганизмдері енгізіліп, уақыт өте олардың санының өзгеруі анықталады.

Бағалау кезінде:

- микроорганизмдер санының азаюы немесе көбеюінің тежелуі;
- зерттеу кезеңдерінің ұзақтығы;
- препарат құрамының консервант белсенділігіне әсері;
- полимерлермен байланысу немесе адсорбция салдарынан бос консервант мөлшерінің өзгеруі ескеріледі.

Консерванттың тиімділігі препараттың нақты құрамында бағалануы керек, себебі бірдей консервант әртүрлі полимерлік жүйелерде әрқалай әсер етуі мүмкін.

9. GMP талаптарына сәйкес микробиологиялық бақылауды ұйымдастыру

GMP (Good Manufacturing Practice) – дәрілік препараттарды өндіру мен сапасын бақылауға арналған тиісті өндірістік практика талаптары.

Микробиологиялық бақылау жүйесі мына бағыттарды қамтиды:

1. Персонал гигиенасы: арнайы киім, қол гигиенасы және оқыту.
2. Өндірістік ортаны бақылау: ауа мен беттерден сынама алу, белгіленген көрсеткіштерді бағалау.
3. Су жүйесін бақылау: өндірісте қолданылатын судың микробиологиялық сапасын тексеру.
4. Жабдықтарды тазалау және санитариялық өңдеу: тазалау рәсімдерін белгілеу және олардың тиімділігін растау.
5. Шикізат пен қаптаманы бақылау: жеткізушілерді бағалау және кіріс бақылауын жүргізу.
6. Дайын өнімді сынау: микробиологиялық тазалықты немесе стерильділікті тиісті талаптарға сәйкес бағалау.
7. Құжаттама және ауытқуларды зерттеу: нәтижелерді тіркеу, сәйкессіздіктердің себептерін анықтау және түзету шараларын қабылдау.

Стерильді дәрілік өнімдерді өндіруде ластанудың алдын алу жүйесі ерекше маңызды. Дайын өнімді соңында ғана тексеру жеткіліксіз, өйткені микробиологиялық қауіп өндірістің барлық кезеңінде басқарылуы тиіс.

Қорытынды

Микробиологиялық қауіпсіздік – фармацевтикалық өнім сапасының негізгі құрамдас бөлігі. Полимерлі дәрілік препараттардың микробиологиялық тазалығы шикізаттың сапасына, өндірістік ортаның жағдайына, жабдықтардың тазалығына, персонал гигиенасына және қаптамаға байланысты. Жалпы микроорганизмдер санын анықтау, белгілі микроорганизмдерді бақылау, стерильділік сынақтары және консерванттардың тиімділігін бағалау өнімнің қауіпсіздігін растауға көмектеседі. GMP талаптарына сай ұйымдастырылған кешенді микробиологиялық бақылау ластану қаупін азайтып, дәрілік препараттардың тұрақты сапасын қамтамасыз етеді.

Өзін-өзі бақылауға арналған сұрақтар

1. Микробиологиялық тазалық дегеніміз не?
2. Стерильді және стерильді емес дәрілік түрлердің айырмашылығы қандай?
3. Микробтық ластанудың негізгі көздері қандай?
4. Полимерлі препараттардың микробиологиялық қауіпсіздігі қалай бағаланады?
5. Стерильділік сынақтарының мақсаты қандай?

6. Консерванттардың тиімділігі қалай анықталады?

7. GMP талаптары бойынша микробиологиялық бақылаудың маңызы қандай?

8. Қандай дәрілік түрлер міндетті түрде стерильді болуы тиіс?

9. Микробиологиялық тазалыққа қандай факторлар әсер етеді?

10. Микробиологиялық бақылау нәтижелері қалай бағаланады?

Дәріс мазмұны бойынша әдебиеттер

1. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.

2. European Pharmacopoeia.

3. United States Pharmacopeia.

4. WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products.

5. Denyer S.P., Hodges N.A., Gorman S.P. Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology. – Wiley-Blackwell, 2011.

6. Aulton M.E., Taylor K. Aulton's Pharmaceutics. – Elsevier, 2022.