

Белорусский государственный университет

УТВЕРЖДЕНО

Проректор по учебной работе БГУ

ОСНОВЫ ПРОМЫШЛЕННОЙ АСЕПТИКИ

**Учебная программа для специальности
1-31 05 01 Химия (по направлениям)**

Направление специальности:

1-31 05 01-03 Химия (фармацевтическая деятельность)

Специализация

1-31 05 01-03-02 «Технология лекарственных средств»

2012 г.

Составители: М.Е. Пархач, канд. фармац. наук., доцент

Рецензенты:

Р.А. Желдакова, доцент кафедры микробиологии БГУ, канд. биол. наук, доцент

Л.П. Ряжкина, канд. фармац. наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом «Управление и экономика фармации» ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

Рекомендована к утверждению:

Кафедрой радиационной химии и химико-фармацевтических технологий БГУ;

Научно-методическим советом БГУ.

Ответственный за редакцию: М.Е. Пархач

Ответственный за выпуск: _____
(И.О.Фамилия)

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Производство лекарственных средств (ЛС) должно соответствовать требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Одним из главных условий производства является микробиологическая чистота производственных объектов и помещений.

До изучения данного специального курса студенты получают фундаментальную подготовку по аналитической химии, фармацевтической химии, общей химической технологии, технологии лекарств и имеют представление о физических, химических и физико-химических методах контроля их качества. Изучение микробиологических методов не предусмотрено программами указанных дисциплин. Вместе с тем микробиологическая чистота является одним из главных показателей качества лекарственных средств.

В настоящем специальном курсе подробно рассматриваются проблемы микробной контаминации объектов и продуктов фармацевтического производства, а также пути и способы предотвращения их микробного загрязнения.

Предмет спецкурса – промышленное производство лекарственных средств.

Цель спецкурса – привить студентам умение организовать технологический процесс с учетом микробиологических требований, добиться понимания студентами ответственности лиц, осуществляющих конкретные технологические операции, за строгое соблюдение правил производства качественной по микробиологическим показателям продукции, а также понимания ответственности лиц, осуществляющих конкретные анализы, за точность и обоснованность выводов о состоянии анализируемого объекта

Задачи спецкурса:

1. Изучить основные источники и пути попадания микроорганизмов в сферу технологических процессов и готовую продукцию.
2. Изучить места обитания микроорганизмов, их качественный и количественный состав.
3. Освоить принципы методов контроля объектов производства и готовой продукции
4. Изучить возможные методы предотвращения попадания микроорганизмов в готовую продукцию путем дезинфекции, стерилизации и/или организации асептических условий производства

Программа составлена с учетом современных требований, предъявляемых Всемирной организацией здравоохранения к производству лекарственных средств и Государственной фармакопеей Республики Беларусь (ГФ РБ) к их качеству.

СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОГО МАТЕРИАЛА

Микробиологические контаминанты лекарственных средств (ЛС). Требования Государственной Фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ), стандартов GMP к микробиологической чистоте ЛС и условиям их производства. Классификация микробиологических контаминантов ЛС.

Доклеточные формы микробиологических контаминантов: вирусы, прионы. Структура и классификация вирусов. Взаимодействие вирусов с клеткой хозяина. Действие физических и химических факторов на вирусы. Прионы: природа и происхождение. Причины патогенности и инфекционности прионов. Требование ГФ РБ к снижению риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии через ЛС.

Прокариоты (бактерии) как контаминанты ЛС. Морфология, ультраструктура, генетический аппарат и физиология бактерий. Факторы патогенности бактерий для человека. Действие физических и химических факторов на бактерии.

Эукариоты как контаминанты ЛС. Грибы: морфология, ультраструктура, генетический аппарат, физиология и экология. Факторы и формы патогенности грибов для человека, растений и животных. Действие физических и химических факторов на грибы. Простейшие: классификация, морфология, ультраструктура, физиология. Протозойные инфекции, жизненный цикл простейших (на примере споровиков). Факторы патогенности простейших для человека и животных. Действие физических и химических факторов на простейших.

Характеристика объектов окружающей среды как мест обитания микроорганизмов. Микробиота воды, почвы: аутохтонная и аллохтонная. Значение микроорганизмов аутохтонной микробиоты. Понятие о процессах самоочищения воды. Микробиота наружного воздуха. Значение микроорганизмов воды и почвы в формировании микробиоты воздуха.

Санитарная микробиология объектов окружающей среды. Понятие о санитарно-показательных микроорганизмах. Требования, предъявляемые к санитарно-показательным микроорганизмам. Характеристика санитарно-показательных микроорганизмов воды, их преимущества и недостатки. Микробиологические требования к качеству питьевой воды. Роль объектов внешней среды в передаче инфекционных болезней.

Типовые источники, пути и способы контаминации объектов фармацевтического производства и ЛС.

Микробиота воздуха закрытых помещений: основные источники и пути попадания микроорганизмов в воздух производственных помещений. Группы микроорганизмов, формирующих микробиоту воздушной среды фармацевтических производств. Причины попадания микроорганизмов в полупродукты или готовую продукцию с воздухом. Методы микробиологического контроля воздуха производственных помещений, их преимущества и недостатки.

Причины попадания микробиологических контаминантов в субстанции, полупродукты и готовую продукцию через оборудование.

Роль персонала в контаминации объектов производства ЛС. Понятие биотопа. Характеристика микробиоты основных биотопов человека, поставляющих

микроорганизмы в производственную среду. Пути попадания и причины возможной контаминации объектов от персонала. Методы контроля и требования к микробной чистоте рук и технологической одежды персонала в производстве ЛС.

Роль сырья в контаминации субстанций и готовых лекарственных средств (ГЛС). Микробиота различных видов сырья: животного, растительного, синтетического. Принципы микробиологического контроля и возможные отрицательные последствия использования контаминированного сырья.

Вспомогательные вещества и упаковочные материалы в контаминации ГЛС. Вода, как один из видов сырья для производства ЛС. Виды воды, используемые в производстве ЛС согласно ГФ РБ. Требования ГФ РБ к микробиологической чистоте различных видов воды. Основные причины микробного загрязнения воды, используемой в производстве ЛС. Способы предотвращения микробной контаминации воды для производства ЛС. Причины микробной контаминации готовых ЛС вспомогательными и упаковочными материалами и способы их устранения.

Основные источники контаминации в производстве с участием клеток-продуцентов. Биоповреждения в фармацевтических и биотехнологических производствах: биофакторы, объекты и виды повреждений.

Категории лекарственных средств по содержанию микроорганизмов.

Требования ГФ РБ к микробной чистоте нестерильных ЛС (НЛС). Ограничения и нормы условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в НЛС. Основные принципы определения микроорганизмов в НЛС. Микробиологический контроль НЛС, обладающих и не обладающих антимикробной активностью: методология и факторы, обеспечивающие получение достоверного результата при испытании препаратов. Медико-биологические аспекты использования контаминированных НЛС. Роль микробиологических контаминантов в патологии человека. Сохранение микробиологических контаминантов в НЛС. Факторы, влияющие на "судьбу" микробиологических контаминантов в ЛС. Значение водной активности субстрата в сохранении микробиологических контаминантов в готовой продукции (ЛС). Мероприятия по обеспечению микробиологической чистоты в производстве НЛС.

Стерильные лекарственные средства. Методы контроля стерильности, их преимущества и недостатки. Оценка возможных причин получения недостоверных результатов в испытании стерильности. Отрицательные последствия использования контаминированных ЛС, которые должны соответствовать требованиям стерильности.

Бактериальные пирогены, их химическая природа и свойства. Возможные пути попадания бактериальных пирогенов в полупродукты и готовую продукцию. Методы обнаружения пирогенов. Методы депирогенизации ЛС.

Микрофльтрация как один из типов баромембранных процессов, использование для решения микробиологических задач. Мембранные методы в контроле объектов производства и готовой продукции. Объекты и принципы баромембранных процессов. Материалы мембран. Свойства и требования к мембранам для проведения микробиологических анализов.

Мероприятия по борьбе с микробиологическими контаминантами в производстве субстанций и ЛС: стерилизация, дезинфекция, антисептика, деконтаминация. Основные цели, объекты и методы. Основные группы химических соединений неспецифического антимикробного действия, применяемые для антисептики и дезинфекции, механизмы их антимикробной активности. Факторы, определяющие эффективность действия биоцидов на микроорганизмы. Требования к антисептикам и дезинфектантам для фармацевтической промышленности. Роль антисептиков и дезинфектантов в контаминации объектов производства. Основные пути попадания микроорганизмов в растворы антимикробных веществ. Требования GMP к приготовлению растворов антисептиков и дезинфектантов. Контроль антисептиков и дезинфектантов в производстве фармацевтической продукции.

Механизмы формирования резистентности у микроорганизмов к дезинфектантам и антисептикам, пути ее преодоления. Чувствительность микроорганизмов к повреждающим факторам и использование их в методах промышленной стерилизации. Причины устойчивости микробиологических контаминантов к стерилизующему воздействию.

Критерии выбора метода промышленной стерилизации. Факторы, влияющие на достижение гарантированной стерильности объектов при использовании разных методов промышленной стерилизации. Контроль эффективности работы стерилизующих устройств.

Деконтаминация в производстве ЛС: объекты и методы. Промышленная асептика. Представление об объектах и участках в производстве биотехнологической и фармацевтической продукции, в которых необходимо создание асептических условий. Мероприятия по созданию асептических условий. Понятие о "классах чистоты" производственных помещений. Мероприятия по созданию помещений разных классов "чистоты". Мероприятия по обеспечению требуемого уровня микробиологической чистоты в производстве стерильных ЛС, подлежащих и не подлежащих финишной стерилизации.

Микробиологические аспекты в организации и контроле качества фармацевтической продукции по правилам GMP.

Особенности микробиологического контроля в производстве стерильных и нестерильных ЛС.

Примерный тематический план

№п/п	Наименование разделов, тем	Количество часов					Самост. работа
		Аудиторные					
		Лекции	Практич., семинар.	Лаб. занят.	КСР		
1	Микробиологические контаминанты лекарственных средств (ЛС).	6		2	2	3	
2	Характеристика объектов окружающей среды как мест обитания микроорганизмов.	2			2	0,5	
3	Санитарная микробиология объектов окружающей среды.	2				0,5	
4	Типовые источники, пути и способы контаминации объектов фармацевтического производства и методы их обнаружения.	4		4		1	
5	Категории лекарственных средств по содержанию микроорганизмов.			6		1	
6	Мероприятия по борьбе с микробиологическими контаминантами в производстве фармацевтических субстанций и готовых ЛС	4	4		2	2	
7	Особенности микробиологического контроля в производстве стерильных и нестерильных ЛС.		2	6		2	

ИНФОРМАЦИОННАЯ ЧАСТЬ

Перечень литературы

1. ГФ РБ, т.1 «Общие методы контроля качества лекарственных средств», разделы 5.1.1 – 5.1.5 Общие тексты по стерилизации // Минск, «МГПТК полиграфии», 2006, с. 467 – 474
2. ГФ РБ, т.1 «Общие методы контроля качества лекарственных средств», раздел 2.6.1 Биологические испытания. Стерильность // Минск, «МГПТК полиграфии», 2006, с. 150 - 154
3. ГФ РБ, т.1 «Общие методы контроля качества лекарственных средств», разделы 2.6.12, 2.6.13 Микробиологические испытания нестерильной фармацевтической продукции // Минск, «МГПТК полиграфии», 2006, с. 163 -176
4. ГФ РБ, т.1 «Общие методы контроля качества лекарственных средств», раздел 5.2.8 Снижение риска передачи возбудителей губчатой энцефалопатии через лекарственные средства // Минск, «МГПТК полиграфии», 2006, с. 482 - 486
5. ГФ РБ, т.2 «Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья», разделы «Вода высокоочищенная», «Вода для инъекций», «Вода очищенная» // Молодечно, типография «Победа», 2008, с. 93 - 101
6. Основы фармацевтической микробиологии: *Учебное пособие*//В.А. Галынкин, Н. А. Заикина, В. И. Кочеровец и др. СПб.: «Проспект Науки», 2008. - 304 с.
7. Руководство к лабораторным занятиям по микробиологии с основами асептики и биотехнологии: *Учебное пособие* // В. А. Галынкин, Н. А. Заикина, Т. С. Потехина. — Курск: 2002. — 236 с.
8. Санитарно-микробиологический контроль в пищевой и фармацевтической промышленности // В. А. Галынкин и др. — СПб.: СПХФА, 2004. — 248 с.
9. Питательные среды для микробиологического контроля качества лекарственных средств и пищевых продуктов: *Справочник*. // В.А. Галынкин, Н.А. Заикина, В.И. Кочеровец, И.З. Курбанова. СПб.: «Проспект Науки», 2006. - 336 с.

Перечень лекций

1. Требования ГФ РБ, стандартов GMP к микробиологической чистоте ЛС и условиям их производства. Классификация микробиологических контаминантов ЛС. Доклеточные формы микробиологических контаминантов: вирусы, прионы
2. Клеточные формы микробиологических контаминантов ЛС: прокариоты (бактерии) и эукариоты (грибы, простейшие).
3. Основные источники, пути и причины микробиологической контаминации фармацевтических производств.
4. Санитарно-микробиологический анализ объектов окружающей среды и сферы производства ЛС.

5. Значение объектов окружающей среды как факторов передачи инфекционных заболеваний. Микробиота тела человека.
6. Зависимость микробной контаминации от сырья.
7. Понятия дезинфекция, антисептика, деконтаминация, стерилизация. Организация асептического производства лекарственных средств.
8. Промышленные способы и средства дезинфекции. Использование антисептиков в производстве ЛС
9. Промышленные методы стерилизации. Пирогенные вещества: химическая природа и свойства, происхождение, источники, методы определения.

Перечень семинарских занятий

1. Мероприятия по созданию асептических условий в производственных помещениях разных классов "чистоты". Дезинфекция. Решение ситуационных задач. 2 часа
2. Стерилизация оборудования, питательных сред и готовых лекарственных средств. Изучение аппаратуры. Решение задач по определению режима и критерия стерилизации. 2 часа.
3. Научные основы проведения санитарно-микробиологического контроля объектов производственной среды на фармацевтических предприятиях. Микробиологические требования к качеству ЛС. 2 часа

Перечень лабораторных занятий

1. Микробиологический мониторинг объектов производственной среды на фармацевтических предприятиях – 6 часов
2. Микробиологический контроль нестерильных лекарственных средств (контроль микробиологической чистоты) – 6 часов
3. Контроль стерильности лекарственных средств – 6 часов