

**МАРАТ ОСПАНОВ АТЫНДАҒЫ БАТЫС-
ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНАЛЫҚ
УНИВЕРСИТЕТІ» КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ**

М.А. Ажмуратова

**Фармацевтикалық
микробиология негіздері**

Оқу құралы

Ақтөбе 2022

УДК 579.61:615(075.8)

ББК 52 я73

А34

М

Оқу құралын әзірлеген:

Ажмуратова М.А. – М. Оспанов атындағы БҚМУ микробиология, вирусология және иммунология кафедрасының м.ғ.к., аға оқытушысы.

Фармацевтикалық микробиология негіздері

Оқу құралы, Ақтөбе, 2022 ж – 80 б.

ISBN 978-601-80722-0-8

Рецензенттер:

Уразғалиев К.Ш. – М. Оспанов атындағы БҚМУ фармацевтикалық пәндер кафедрасының доценті, б.ғ.к..

Изимова Р.И. – К. Жұбанов атындағы АӨМУ биология кафедрасының доценті, м.ғ.к..

Оқулықтағы білімді жүйелеуге, жалпы пәнді тереңдете оқытуға, теориялық білім мен практикалық дағдыларды байланыстыруға, гигиеналық ойлауды дамытуға ықпал етеді.

Фармацевтика факультетінің студенттеріне және практикалық дәрігерлерге – фармацевттерге және дәріхана қызметкерлеріне арналған.

ББК 52 я73

Әдістемелік құралды дайындаған:

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті

М.Оспанов атындағы БҚМУ Ғылыми кеңесінде фармация факультетінің студенттеріне және оқытушыларына оқу-әдістемелік құрал ретінде бекітілген

М

ISBN 978-601-80722-0-8

Мазмұны

Қысқартулар тізімі	4
Кіріспе	3
1. Дәрілік өсімдіктердің микрофлорасы.....	5
1.1. Қалыпты өсімдік микрофлорасы	5
1.2. Фитопатогенді микроорганизмдер	8
2. Шөптік дәрілік шикізаттың микрофлорасы.....	11
2.1. Өсімдіктердің дәрілік шикізатының микробтық ластануын анықтау	12
2.2. Ауа микрофлорасы дәрілік шикізаттың ластану факторы ретінде.....	13
2.3. Топырақ микрофлорасы дәрілік шикізаттың ластану факторы ретінде	16
2.4. Жуғыш заттарды асептикалық жағдайда дайындау.....	18
3. Дәріханалардың санитарлық-микробиологиялық сараптамасы	18
3.1. Дайын дәрілік формалардың микрофлорасы.....	19
3.1.1. Дәрілік заттардың ластану көздері	20
3.1.2. Дәріхана бөлмелеріндегі ауаны зерттеу	21
3.1.3. Дәрілік заттардың микрофлорасы және оның дәрілік заттардың қасиеттеріне әсері	22
3.1.4. Микроорганизм-ластаушы заттардың адам денсаулығына әсері.....	24
3.1.5. Залалсыздандырудың кейбір әдістері.....	25
3.2. Дәрілік заттарды санитарлық-микробиологиялық бақылау.....	27
3.2.1. Стерилділік сынағы.....	32
3.2.2. Микробиологиялық тазалықты анықтау	40
3.2.3. Дәрілік заттардың стерильділігіне және микробиологиялық тазалығын сынау үшін қолданылатын қоректік орталардың құрамы	55
3.2.4. Пирогендік сынағы.....	64
3.2.5. Стерильді емес дәрілік заттарды микробиологиялық бақылау.....	66
3.2.6. Дәрілік заттардың стерильділігін микробиологиялық бақылау.....	67
3.2.7. Бактериялық эндотоксин сынағы.....	69
3.3. Құрал-жабдықтарды, зертханалық шыны ыдыстарды, қызметкерлердің қолдары мен киімдерін санитарлық- микробиологиялық сараптау.....	69
Қорытынды	72
Әдебиеттер тізімі.....	73

Қысқартулар, белгілер тізімі

ІТТБ - ішек таяқшасы тобындағы бактериялар

ИПМ - изопропилмирилат

КҚБ - колония құраушы бірліктер

ДЗ – дәрілік заттар

ЕПА – ет пептонды агары

ЕПС – ет-пептонды сорпа

ЕЫС - ең ықтимал сан

МЖС – микробтардың жалпы саны

АБС – аэрозольды бактериологиялық сынама алғыш

АСҚ – ауа сынамасын алу құрылғысы

ЦПХ - цетилпиридиний хлориді

Кіріспе

Бұл оқу құралы фармацевтика факультетінің студенттеріне арналған, оны практикалық дәрігерлер – фармацевттер мен дәріхана қызметкерлері де пайдалана алады.

Тұтыну нарығына түсетін дәрілік заттардың сапасын бақылау оларды пайдалану қауіпсіздігімен тығыз байланысты. Фармацевтика өнеркәсібінде дәрі-дәрмектің оны жасаудан бастап сатуға және тұтынушыға пайдалануға дейін сапасын қамтамасыз ететін жүйе енгізілуде. Осыған байланысты тәжірибеде фармацевттерге санитарлық және фармацевтикалық микробиология саласындағы білім қажет. Фармацевт микроорганизмдердің табиғатта таралуы және олардың дәрілік заттардың қасиеттеріне әсері туралы нақты түсінігі болуы керек.

Бұл оқу құралында өсімдік микрофлорасына, дәрілік шикізат пен дайын дәрілік заттарға, дәрілік заттардың сапасының микробиологиялық көрсеткіштеріне, дәріханалардың санитарлық-микробиологиялық бақылау әдістеріне қатысты мәселелер берілген. Нұсқаулықта келтірілген ақпарат дәрілік заттарды, шикізатты, дәріхана үй-жайларындағы ауаны, дәріхана жабдықтары мен ыдыс-аяқтарды санитарлық-микробиологиялық зерттеуді орындаудың практикалық дағдыларын меңгеруге мүмкіндік береді.

Микробиология саласында алған білім мен білік фармацевтикалық істі ұйымдастыру кезінде қажет (асептикалық жағдайлар жасау, дәрілік шикізаттың микробтық бүлінуінен қорғау және т.б.).

Оқулық студенттердің оқулықтармен жұмысын жеңілдетеді, тәжірибелік денсаулық сақтау дәрігерлерінің ой-өрісін кеңейтеді, білімдерін жүйелеуге ықпал етеді.

Бұл оқу құралы оқулықтарға қосымша болып табылады және оны студенттердің пайдалануы оқу процесін оңтайландыруға, пәнді жақсы меңгеруге және гигиеналық ойлауды дамытуға көмектеседі.

1. Дәрілік өсімдіктердің микрофлорасы

Микроорганизмдер тек адамдар мен жануарлардың ғана емес, сонымен қатар жоғары сатыдағы өсімдіктердің, соның ішінде дәрілік шикізат ретінде қолданылатындардың да айнымас серігі болып табылады. Қазақстанда дәрілік өсімдіктердің 100-ден астам түрі қолданылады.

Дәрілік өсімдіктерді мекендейтін барлық микроорганизмдерді екі топқа бөлуге болады:

- өсімдіктердің қалыпты микрофлорасының өкілдері;
- фитопатогенді микроорганизмдер – өсімдік ауруларының қоздырғыштары.

1.1. Қалыпты өсімдік микрофлорасы

Өсімдіктердің қалыпты микрофлорасын эпифитті микроорганизмдер, ризосфералық микроорганизмдер және микоризалы саңырауқұлақтар деп бөлуге болады. Эпифитті микрофлора (грекше егі – жоғарғы жағында, *phyton* – өсімдік) – өсімдіктердің сабағының немесе жапырақтарының бетінде өсетін микроағзалар. Олар өсімдік ұлпаларынан және қоспалардан (шаң) секрециялармен ұсынылған қоректік ортаның арқасында өседі және өсімдікке зиян келтірмейді. Эпифитті микрофлора фитопатогенді микроорганизмдердің өсімдік ұлпаларына енуіне жол бермейді және осылайша кейбір фитопатогенді микроорганизмдердің антагонисті болып табылады.

Өсімдік микрофлорасының құрамы өсімдіктің түріне, жасына, топырақ түріне және қоршаған ортаның температурасына байланысты. Эпифитті микроорганизмдердің жалпы саны ылғалдылықтың жоғарылауымен және өсімдік ұлпаларынан зат алмасу өнімдерінің бөлінуінің жоғарылауымен күрт өседі.

Оның сапалық құрамы біркелкі, оның типтік өкілдері *Pseudomonas furbicola* augum – грамтеріс, қысқа қозғалатын, таяқша пішінді, МРА-да алтын колониялар түзеді; *Pseudomonas fluorescens* – полиморфты, грамтеріс, таяқша пішінді, МРА және МФВ флуоресцентті, полярлы флагелласы бар бактерия. Споралы бактериялар *Bacillus mesentericus*, зең және ашытқылар сирек кездеседі.

Эпифитті микрофлораның құрамы өте ерекше. Көбінесе эпифиттердің жалпы санының 80% -ы *Erwinia herbicola* бактериялары болып табылады. Саны бойынша екінші орынды әртүрлі саңырауқұлақтар (пенициллиум, мукор, фузариум және т.б.) алады. Тұқымның беті әртүрлі микрофлораға бай. Сонымен, 1г қара бидай дәнінде кем дегенде 2 500 000 микроб жасушасы, бидай – 1500 000, күріш – 250 000 саңырауқұлақтар *Penicilium*, *Aspergillis*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Mucor* және т.б. Астық бетіндегі микроорганизмдердің дамуы көбінесе ылғалдылық пен температураға байланысты. 15-20°C температурада және 14,5-15% ылғалдылықта бидай дәнінде саңырауқұлақтардың дамуы, ал ылғалдылығы 17,5-18% болғанда бактериялар дами бастайтыны анықталды.

Тамыр аймағының микрофлорасы әдетте тамыр өсімдігінің микрофлорасы – тамырдың бетінде тікелей колонизацияланатын микрофлора және ризосфера микрофлорасы – тамырға жақын топырақты мекендейтін микрофлора болып бөлінеді.

Ризоплан мен ризосферадағы микроорганизмдердің саны олардың қоршаған топырақтағы мөлшерінен жүздеген, тіпті мыңдаған есе көп. Топырақ микробтары өсімдіктерге оң әсер етеді:

1. органикалық материал мен өсімдік қалдықтарының минералдануы;
2. өсімдіктердегі метаболикалық процестерге ықпал ететін және тамырдың қоректенуін жақсартатын әртүрлі өсу факторларының (дәрумендер, аминқышқылдары, ферменттер) қалыптасуы;

Фитопатогенді микроорганизмдерге антагонизмі.

Ризосфераның микрофлорасы топырақтағы органикалық заттардың айналу процестеріне қатыса отырып, өсімдіктерді минералды қоректенудің қажетті элементтерімен және кейбір биологиялық белсенді заттармен қамтамасыз етеді. Бактериялар бөлетін көміртегі және басқа минералды және органикалық қышқылдар, кальций фосфаттары, калий және магний силикаттары сияқты жету қиын қосылыстардың өсімдіктердің еруіне және сіңуіне ықпал етеді. Микроорганизмдер (тиамин, В12 витамині, пиридоксин, рибофлавин, пантотен қышқылы және т.б.) және өсу заттары (гиббереллин, гетероауксин) синтездейтін витаминдер өсімдіктің өсу процестеріне ынталандырушы әсер етеді. Сонымен қатар, ризосферадағы микроорганизмдер өсімдіктерге улы әсер ететін көптеген қосылыстарды ыдыратып, топырақты дезинфекциялайды. Ризосфераның көптеген сапрофитті бактериялары фитопатогенді микробтардың антагонистері болып табылады және топырақта дезинфекциялаушы ретінде әрекет етеді. Кез келген топырақта қоршаған ортаның өзгерістері, соның ішінде топырақты мекендейтіндерге қарағанда агротехникалық шаралар ризосфера микроорганизмдеріне азырақ әсер етеді. Ризосфера аймағы – қоршаған ортаның микрофлораға әсерін болдырмайтын «буфер» жүйесінің бір түрі.

Ризоплан мен ризосфера микрофлорасының саны мен топтық құрамына: топырақ түрі, климаттық жағдайлар, өсімдік жамылғысының түрі және өсімдіктің даму кезеңі әсер етеді.

Ризоплан мен ризосферадағы микроорганизмдер санының динамикасында ереже бойынша екі максимум байқалады: біріншісі өсімдіктердің қосыту фазасында, екіншісі гүлдену фазасында және жеміс берудің басында түседі. Жас тамыр аймағында *Pseudomonas* тұқымдасының спора түзбейтін бактериялары және кейбір микроскопиялық саңырауқұлақтар басым. Өсімдіктердің гүлдену фазасы бойынша олар таяқшалармен ауыстырылады; белсенді заттар түзетін актиномицеттер – тамырлардағы қоздырғыштардың дамуын тежейтін антибиотиктер; өліп жатқан

тамырлардың органикалық заттарының ыдырауына қатысатын талшықты бұзатын бактериялар.

Өсімдіктердің тамыр секрециялары ризосфераның микробтық бірлестігінің қалыптасуында таңдаулы фактор қызметін атқаратыны сөзсіз. Мысалы, бидайдың ризосферасында жетекші рөлді микобактериялар алса, беденің ризосферасында *Pseudomonas* туысының флуоресцентті бактериялары басым.

Ризосфера микрофлорасының құрамы әртүрлі өсімдіктерге тән. Базальды микрофлораның негізгі бөлігін *Pseudomonas* тектес грамтеріс спорасыз бактериялар, микобактериялар және саңырауқұлақтар, негізінен базидиомицеттер құрайды. Саңырауқұлақтар өсімдіктердің тамырларымен, соның ішінде микориза деп аталатын дәрілік өсімдіктермен симбиоз құрайды. Саңырауқұлақтардың өсімдіктермен симбиозының ерекшеліктеріне қарай эктотрофты және эндотрофты микоризалар ажыратылады. Эктотрофты саңырауқұлақтар – мицелийден өзіндік жамылғы түзетін тамырлардың беткі қабатына орналасатын бірлестіктер. Эндотрофты микоризада саңырауқұлақ мицелийі өсімдік тамырларының қабығының жасушаларында орналасады, онда шар тәрізді шоғырлар түзеді.

Микориза өсімдіктерінің дамуына қолайлы:

- саңырауқұлақ гифаларының өсуіне байланысты тамырлардың сіңіру бетін арттырады;
- саңырауқұлақтар өздерінің ферменттерімен органикалық қосылыстарды ыдыратады;
- минералдармен және сумен қамтамасыз етеді; микоризды саңырауқұлақтар өсімдіктерді өсу факторларымен қамтамасыз етеді.

Өсімдіктер саңырауқұлақтардың дамуын ынталандыратын бірқатар заттарды шығарады. Саңырауқұлақтар өсімдіктерден энергия көзі ретінде көмірсулар алады.

Микориза түзуші микроорганизмдерге жоғары сатыдағы өсімдіктің тамырымен симбиоз жүргізетін саңырауқұлақтар жатады. Микориза өсімдіктердің дамуына қолайлы, өйткені саңырауқұлақ гифаларының көбеюіне байланысты тамырлардың сіңіру бетін арттырады. Сонымен қатар саңырауқұлақтар өздерінің ферменттерімен органикалық қосылыстарды ыдыратып, өсімдіктерді амин қышқылдарымен, минералдармен және сумен қамтамасыз етеді, сонымен қатар өсу факторларын синтездейді. Өсімдіктер, өз кезегінде, саңырауқұлақтардың дамуын ынталандыратын бірқатар заттарды бөліп шығарады, ал саңырауқұлақтар да энергия көзі ретінде өсімдіктерден көмірсуларды алады.

Микориза ағаш тектес және шөптесін (әсіресе көпжылдық) өсімдіктердің көпшілігін (су өсімдіктерінен басқа) құрайды. Шөптесін өсімдіктер микроскопиялық саңырауқұлақтармен микоризальды симбиозға негізінен жетілмеген саңырауқұлақтар класынан (*Дейтеромицеттер*),

ішінара бөлінулері жоқ мицелийлер (жасушалық емес) зигомицеттер (*Zygomycetes*) класынан және ішінара марсупальды саңырауқұлақтар класынан (*Ascomycetes*) енеді. *Elaphomyces* (*Elaphomyces*) және трюфель (*Tuber*) тұқымдасының саңырауқұлақтары бук, емен және басқа ағаштармен микориза түзеді. Бірақ ағаш түрлерінің көпшілігі қалпақшалы саңырауқұлақтардың микоризаларымен – базидиомицеттер класының (*Basidiomycetes*) және гименомицеттер отрядының макромицеттерімен микориза түзеді.

1.2. Фитопатогенді микроорганизмдер

Фитопатогенді микроорганизмдерге өсімдіктердің жұқпалы ауруларын тудыратын бактериялар, вирустар және саңырауқұлақтар жатады. Өсімдіктердің инфекциясы ауру тұқымдар, топырақ, жер асты және жаңбыр сулары, жәндіктер арқылы жүреді. Негізгі көзі – топырақ, өйткені оның құрамында ыдырамаған өсімдіктердің қалдықтары бар.

Фитопатогенді микробтар өсімдіктерге табиғи түзілістер (жасымық, нектарин, бездер, тамыр түктері) және зақымдану арқылы енеді. Кейбір микроорганизмдер өсімдіктің кутикуласын лизистендіретін және патогенді енгізуді жеңілдететін ферменттер шығарады. Микроорганизмдер өсімдікке еніп, критикалық концентрацияға жеткенде ауру тудырады. Қоздырғыштың тамыр жүйесіне таралуына байланысты бүкіл өсімдіктің жалпы зақымдануы жергілікті немесе ошақты зақымданулар және жасуша ішілік таралу кезінде жапырақтар мен сабақтарда, бұтақтарда, тамырларда пайда болады.

Бактериялар тудыратын ауруларды бактериоздар деп атайды. Бактериоздар жалпы және жергілікті болып бөлінеді. Кәдімгі бактериоз ауру қоздырғышының тамыр жүйесінің таралуына байланысты бүкіл өсімдіктің немесе оның бөліктерінің өліміне әкеледі. Жергілікті бактериоздар өсімдіктердің жеке бөліктерінің зақымдануымен шектеледі және жасуша ішілік көбею кезінде пайда болады.

Анатомиялық және физиологиялық бұзылулардың жиынтығы бойынша өсімдік ауруларының келесі түрлерін ажыратуға болады:

- Резеңке, шайыр, шырыш.
- Құрғақ және дымқыл шірік микробтардың белсенділігіне байланысты өсімдік ұлпаларының жеке бөлімдерінің жұмсаруы және бұзылуы арқылы көрінеді.
- Ұнтақты көгеру. Бұл кезде жапырақтар үстінде ақ жабын пайда болады.
- Сарғаю, солу, кептіру. Кейбір бактериялар қан тамырларының жасушалық мембраналарын зақымдауы мүмкін, бұл қан тамырларының бітелуіне және өсімдіктің өліміне әкеледі.
- Қараю. Бұл кезде жапырақтарда және өркендерінде қара түсті жабын пайда болады.
- Жану. Ауру жапырақтардың, жас өркендердің, гүлдердің, жемістердің қараюымен сипатталады.

- Бояу – жапырақтарда, жемістерде, түрлі түсті, пішіндегі, көлемдегі тұқымдарда дақтардың пайда болуы.
 - Ісік – жасушалық гиперплазияға байланысты діңнің, бұтақтардың, тамырлардың, тамырлардың өсінді түрінде жергілікті ұлғаюы, ісіну, қалыңдауы.
 - Ойық жаралар – жиі толқындармен қоршалған ойықтар.
 - Жапырақ мозаикасы жапырақтардағы ақшыл дақтарға ұқсайды.
 - Сыпыртқы - ұйықтап жатқан бүршіктерден қашудың пайда болуы.
- Деформация мүшелердің пішінінің өзгеруінде көрінеді (өркендердің қисаюы, жапырақтардың қисаюы, карликизм).

Тіндердің химиялық құрамының өзгеруіне және белсенді заттар құрамының төмендеуіне әкелетін ауру өсімдіктердегі жасушалық құрылымдарының сапалы өзгерістеріне метаболикалық процестердің нормасынан ауытқуы принципті маңызды болып табылады. Оларды дәріхана жағдайында шикізат ретінде пайдалану мүмкін емес.

Бактериоз қоздырғыштарының берілуі зақымдалған тұқымдар, ауру өсімдіктердің қалдықтары, топырақ, су, ауа, жәндіктер, моллюскалар, нематодтар арқылы жүреді. Бактериялар өсімдіктерге устьица, нектар және басқа бөліктері арқылы, сондай-ақ жеңіл жарақаттар арқылы енеді. Бактериялар өсімдіктерге енген кезде өсімдік жасушалары зақымдалады, мацерацияланады және бір-бірінен ажырайды. Мұндай ену жолы **жасушаішілік және жасушааралық**, ал аурулар **паренхималық** деп аталады. Егер бактериялардың таралуы және көбеюі тамырлы шоғырларда болса, онда мұндай аурулар тамырлы деп аталады. Бұл жағдайда бактериялық массасы бар тамырлардың люменінің бітелуі мүмкін, бұл өсімдіктердің кебуіне әкеледі. Өсімдіктердің солып қалуы микроорганизмдер бөлетін токсиндердің әсерімен де түсіндіріледі. *Erwinia*, *Pseudomonas*, *Xanthomonas*, *Corynebacterium*, *Pectobacterium* және *Rhizobium* бактериоздың қоздырғыштары болып табылады (1-кесте).

1-кесте

Фитопатогенді бактериялар

Түрі	Өсімдік аурулары
<i>Erwinia amylovora</i> , <i>E. carotovora</i>	Күйік, құрғау Ылғалды бактериялық шірік
<i>Pseudomonas syringae</i>	Дақтану
<i>Xanthomonas heterocea</i> , <i>X. campestris</i> , <i>X. beticola</i> , <i>X. vesicatoria</i>	Дақтану, солу Тамырлар бактериозы қара туберкулез бактериалды дақ
<i>Corynebacterium insidiosum</i> , <i>C. fasciens</i> , <i>C. rnicidanense</i>	Қурау Қурау Бактериялық рақ
<i>Pectobacterium phetopthorum</i> ,	Шірік

<i>P. aroidae</i>	
<i>Rhizobium leguminosorum</i>	Жаралар
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	Ісіктер

Өсімдік ауруларының 20%-дан астамын вирустар тудырады. Фитопатогенді вирустардың көпшілігі Reoviridae, Phytoreovirus, Fijivirus тұқымдастарына жатады. Вирустар жапырақтардың мозаикасын және деформациясын тудырады. Фитопатогенді саңырауқұлақтардың екі класын атап өту керек - аскомицеттер және жетілмеген саңырауқұлақтар. Өсімдіктерді жұқтыратын саңырауқұлақтар тамақ улануын тудыруы мүмкін - зақымдалған дәннен дайындалса, микотоксикоз. Мұндай зақымданулар жоғары ылғалдылық пен төмен температура жағдайында вегетативті немесе шабылған өсімдіктерде көбейе алатын *Fusarium*, *Penicillium*, *Aspergillus* және т.б. тұқымдас саңырауқұлақтардан туындауы мүмкін. Микотоксикоздың мысалы - эрготизм, эргономикамен ластанған дәндерден жасалған тағамдарды жеу кезінде пайда болатын ауру (*Claviceps purpurea* саңырауқұлағы).

Инкубациялық кезеңнің ұзақтығы (жұқтырған кезден бастап зақымдану пайда болғанға дейінгі кезең) температураға, ылғалдылыққа, жарыққа, қоректенуге, өсімдіктің төзімділігіне немесе сезімталдығына байланысты.

Өсімдік организмінде фитопатогенді бактериялардың интродукциясы мен көбеюіне қарсы әрекет ететін қорғаныс механизмдері бар. Оларға қабық тіндерінің ерекшеліктері, жасуша шырынының жоғары қышқылдығы, микроорганизмдердің өсуін тежейтін биологиялық белсенді заттардың – фитонцидтердің түзілуі жатады.

Алдын алу шараларына тұқымдар мен көшеттерді, топырақты залалсыздандыру, өсімдіктерді химиялық заттармен өңдеу, өсімдік қалдықтарын, ауру қоздырғыштарды тасымалдаушыларды жою жатады.

2. Шөптік дәрілік шикізаттың микрофлорасы

Дәрілік өсімдік материалдары жинаудың (жинау, алғашқы өңдеу, кептіру, ұнтақтау, орау) және сақтаудың барлық кезеңдерінде патогендік микроорганизмдермен зақымдалуы мүмкін. Микробтардың ластануының жоғарылауы ылғалдылықтың, шаңның, жәндіктердің және басқа факторлардың жоғарылауынан туындайды. Жемістер, жидектер мен тамырлар тез бұзылады, өйткені олар көмірсутекті қосылыстарға бай. Құрғақ жапырақтар, тамырлар, қабықтар төзімдірек. Өсімдік материалдарының микробтық зақымдануының сыртқы көрінісі – түсі мен консистенциясының өзгеруі, бүкіл өсімдіктің немесе оның бөліктерінің шіруі. Дәрілік шикізаттың инфекциясы биологиялық белсенді заттардың күрт төмендеуіне немесе толық жойылуына ғана емес, сонымен қатар адам ағзасына улы заттардың жиналуына әкеледі. Осыған байланысты мұндай шикізатты енгізу пайдасыз немесе тіпті зиянды болады. Өсімдік шикізатының микрофлорасының құрамы өсімдіктің қалыпты микрофлорасының құрамымен (эпифитті және

ризосфералық микрофлора) анықталады, сонымен қатар дәрілік шикізаттың түріне, оның құрылымына және фармакологиялық көрсеткіштеріне байланысты. Саңырауқұлақтар (*Mucor*, *Penicillium*, *Aspergillus*, *Saccharomyces*, *Candida*), актиномицеттер және спора түзетін микробтар (*Bacillus subtilis*, *Bacillus megatherium*) басым.

Дәрілік шикізаттың бұзылуын болдырмау үшін келесі шараларды қабылдау қажет:

- ауру өсімдіктерді жою;
- шөптік дәрілік шикізатты тасымалдау, кептіру, сақтау және өңдеу технологиясын сақтау.

Дәрілік өсімдік материалдарын санитарлық-микробиологиялық зерттеу

Дәрілік шикізаттың санитарлық жағдайын бағалау үшін микроб саны (1 г шикізаттағы микробтар саны) және зең мен ашытқылардың саны анықталады.

Өсімдіктердің дәрілік шикізатының микробтық ластануын анықтау. Асептикалық жағдайда (стерильді Петри табақшасында, күйдірілген қайшыда және пинцетте) жапырақтан немесе тамырдың үстінгі қабатынан салмағы 1 г немесе ауданы 1 см² бөлікті кесіп алады, оны пробиркаға салады. 10 мл стерильді тұзды ерітіндіні 5 минут шайқаңыз. Алынған шаюдан он еселік сұйылтулар дайындалады, себу үшін 1:1000 және 1:10000 сұйылтулар қолданылады. Залалсыздандырылған Петри табақшасына 1 мл жуу қосылады, содан кейін оған 15 мл балқытылған және 45 ° С дейін салқындатылған МПА құйылады, араласады және агар қатқаннан кейін егулер 37 ° С температурада 24 күн инкубацияланады. –48 сағат. Өскен колониялар агардың бетінде және тереңдігінде есептеледі. Содан кейін 1 г өсімдік материалына қайта есептеу жасаңыз.

Өсімдік дәрілік шикізатындағы ашытқы және зең саңырауқұлақтарының мөлшерін анықтау. Дәрілік өсімдік шикізатынан алынған 0,5 мл шайынды Сабуро ортасы бар екі шыныаяққа көгалмен себеді. Себінділерді температурасы 20–22°С дейінгі температура тәртібінде ішінде 4сут. Инкубациядан кейін Петридің екі тостағанындағы қалыптар мен ашытқы колонияларының саны есептеледі және колониялардың жалпы санынан арифметикалық орташа мән анықталады. Бастапқы шикізатты 1 г немесе 1 см²-ге қайта санаңыз.

Дәрілік шикізаттың 1 г немесе 1 см² құрамында рұқсат етілген мөлшері 10 000 микроорганизмдерден аспайды, оның ішінде 1000 саңырауқұлаққа дейін.

2.1. Өсімдіктердің дәрілік шикізатының микробтық ластануын анықтау

Микробтық ластануы жоғары препараттар, әсіресе қоздырғыштар адамда жұқпалы ауруларды тудыруы мүмкін, сонымен қатар, дәрілік

заттардың құрамындағы микроорганизмдердің көбеюі олардың физикалық және органолептикалық қасиеттерінің өзгеруіне, ал кейбір жағдайларда дәрілік заттардың улы өнімдерге айналуына әкеледі. Егін жинау кезінде кесілген және жұлынған дәрілік өсімдіктердің (шикізаттардың) құрамында көптеген микробтар болуы мүмкін.

Өсімдік материалдары ластануы мүмкін:

- 1) қалыпты өсімдік микрофлорасы;
- 2) фитопатогенді микрофлора; яғни өсімдіктердің микробтары
- 3) қоршаған ортадағы микробтар.

Шөптік дәрілік шикізат оны дайындаудың және сақтаудың барлық кезеңдерінде қоршаған ортадан микроорганизмдермен ластануы мүмкін: жинау, алғашқы өңдеу, кептіру, ұнтақтау, орау, ұсақталған шикізатты, көкөніс ұнтақтарын өндіру, сондай-ақ брикет дайындау, түйіршіктер, таблеткалар.

Кесілген және бөлектелген өсімдіктер микроорганизмдердің (саңырауқұлақтар, шіріткіш және целлюлозаны бұзатын бактериялар және т.б.) көбеюіне қолайлы орта болып табылады. Нәтижесінде шикізаттың микробтық бұзылуы орын алады. Бұзылу белгілері: түсінің өзгеруі, зең ошақтарының пайда болуы және т.б. Микробтардың бұзылуы өсімдіктер мен өсімдік өнімдерінің фармакологиялық қасиеттерінің өзгеруіне әкеледі, сонымен қатар улы өнімдердің пайда болуына себеп болуы мүмкін. Патогендік микроорганизмдер адамда ауру тудыруы мүмкін. Өсімдіктер микроағзалардың көбеюін болдырмаудың бір жолы – оларды кептіру. Кептірілген өсімдіктерде микробтардың белсенділігі айтарлықтай төмендейді, көптеген бактериялар өледі. Осыған байланысты шикізаттың микробтық бұзылуы негізінен жоғары ылғалдылықта болады, бұл шіріткіш микробтардың көбеюіне ықпал етеді. Сондықтан өсімдік шикізатын сақтау шарттарын қатаң сақтау және оның микробтық ластануына бактериологиялық бақылау жүргізу қажет. Дәрілік заттардың микробтармен ластануы дәріханадағы санитарлық-гигиеналық режимнің сақталуына байланысты.

2.2. Ауа микрофлорасы дәрілік шикізаттың ластану факторы ретінде

Микроорганизмдер атмосферада олардың көбеюіне қолайсыз орта болғанымен, қоректік заттардың жетіспеуінен және ылғалдың болмауынан үнемі ауада болады. Ауадағы микроорганизмдердің тіршілік әрекеті судың, шырыштың, шаңның және т.б.

Атмосфералық ауа мен үй-жай ауасы микрофлораның сандық және сапалық құрамы бойынша айтарлықтай ерекшеленеді.

Атмосфералық ауа микрофлорасының құрамы күн радиациясының интенсивтілігіне, желге, метеорологиялық жауын-шашынға, топырақ жамылғысына, популяцияның тығыздығына және т.б. байланысты. Ауадағы

микробтардың ең аз саны ормандарда, теңіздерде, қарда болады. Өнеркәсіптік қалалардың үстінде орналасқан ауа қабаттарына көбірек түседі. Атмосфералық ауада саңырауқұлақтардың споралары, актиномицеттер, таяқшалар, ашытқылар, микрококстар, сарциндер, стафилококктар және т.б. болады.

Ішкі ауаның микроорганизмдермен ластануы атмосфералық ауаның бактериялық ластануынан асып түседі. Өсіресе адам көп жиналатын қоғамдық орындарда микроағзалардың саны көп. Ішкі ауада негізінен тыныс алу жолдарының микрофлорасы мен адам терісі бар, олардың көпшілігі адамдарға жұқтыруға жеткілікті уақыт ішінде ауада өмір сүре алады.

Ауадағы микроорганизмдер әртүрлі жұқпалы ауруларды тудыруы мүмкін - тұмау, тонзиллит, қызылша, скарлатина және т.б.

Ауаны санитарлық-бактериологиялық зерттеу

Аэрогенді инфекциялармен күресу шарасы ретінде оны бактериялық ластанудан тазартуды жүзеге асыруда атмосфералық ауаны, сондай-ақ тұрғын үй-жайлардың ауасын микробиологиялық зерттеу маңызды орын алады.

Санитарлық-бактериологиялық зерттеу объектілері: емдеу-профилактикалық және балалар мекемелерінің ауасы, адамдар көп жиналатын орындар, өндірістік аумақтар. Желдету жұмысын бағалау үшін тұрғын үйлердің әртүрлі қабаттарында ауа зерттеледі.

Ауаны зерттеу сапрофиттік бактериялардың, стафилококктардың, стрептококктардың жалпы санын анықтауды қамтиды, олар ауаның адамның мұрын-жұтқыншақ микрофлорасы арқылы биологиялық ластануының көрсеткіштері болып табылады. Перзентханалардың, хирургиялық емханалардың, аурухана ішілік инфекцияларды қоздыратын БПМ ауасын тексеру кезінде анықталады. Ауа сыналасын алу әдістерін тұндыру және аспирациялау деп бөлуге болады.

Тұндыру әдісі. Қоректік ағары бар екі Петри табақшасын 60 минут бойы ашық қалдырады, содан кейін дақылдар термостатта 37°C температурада инкубацияланады. Нәтижелер екі тақтайшада өскен колониялардың жалпы саны бойынша бағаланады: 250-ден аз колония болса, ауа таза, 250-500 колония орташа ластанған, ал колония саны 500-ден көп болса, ол - ластанған.

Микробтардың санын анықтау үшін Петри табақшаларында өскен колониялар есептеледі (табақтағы ағардың беті 75 см²) және есептеу келесі ереже бойынша жүргізіледі: 10 л микробтардағы микробтардың мөлшері. ауа 5 минутта 100 см² бетке шөгеді.

$$A \times 10 \times 100$$

$$X = \frac{\text{---}}{75 \text{ см}^2}$$

X – 1 м^3 микробтардың саны; A - Петри табақшасындағы ағардағы колониялар саны.

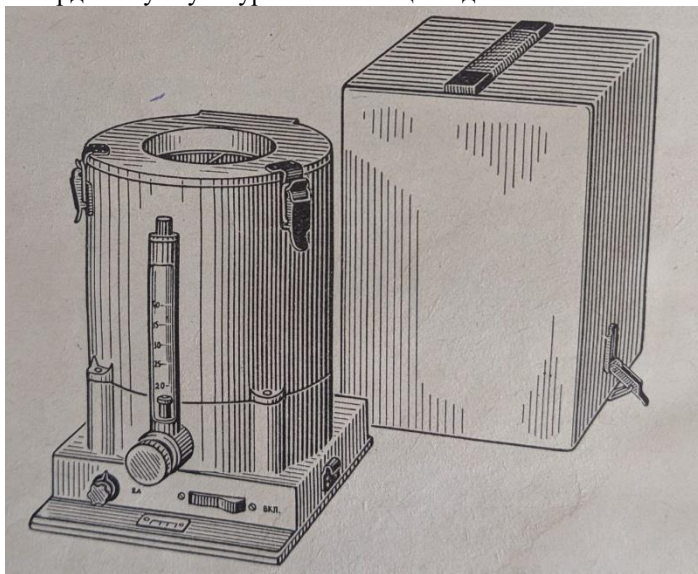
Аспирация әдісі. Ол микроорганизмдердің тығыз қоректік ортаның бетіне немесе ұстағыш сұйықтыққа мәжбүрлеп шөгуіне негізделген. Ол үшін Кротов аппараты, Речменский бактериотрапы, ПОВ-1 аппараты және т.б.

Кротов аппараты (1-сурет) қоректік ағары бар Петри табақшасын жабатын плексиглас пластинкасының тар ойығы арқылы ауа берілген жылдамдықпен сорылатындай етіп жасалған. Сонымен қатар, әйнек (кіреберіс ұясының астында) үнемі айналатындықтан, микроорганизмдер бар аэрозоль бөлшектері бүкіл бетке біркелкі бекітіледі. Егуді термостатта инкубациялаудан кейін микроорганизмдердің саны формула бойынша есептеледі:

$$x = \frac{A \times 1000}{V}$$

Мұндағы, a – кеседе өскен колониялар саны; V – құрылғы арқылы өтетін ауа көлемі, л; 1000 - ауаның қажетті көлемі, л.

Ауаның микробтық санын анықтау үшін қоректік ағар қолданылады, гемолитикалық стрептококктарды – қанды ағарды генциан күлгін қосылған, содан кейін бақылау микроскопиясы және қанды ағарда күдікті колониялардың таңдамалы субкультурасы қолданылады. Стаф. aureus сары-тұзды ағардағы ауа культурасымен анықталады.



1-сурет. Ауаны бактериологиялық зерттеуге арналған Кротов аппараты

Композициялық БАҚ. *Gentian Violet Blood Agar*: 5-10% жылқының, қоянның немесе қойдың және гентиан фиолетінің дефибротикалық қаны бар 2% қоректік агар (1:50 000).

Жұмыртқа-тұзды агар: 2% қоректік агар және 10% натрий хлориді, 20% (көлемі бойынша) жұмыртқаның сарысы суспензиясы (200 мл изотоникалық натрий хлоридінің ерітіндісіне 1 жұмыртқаның сарысы).

Ауаның көлемін сұйықтық немесе сүзгі арқылы өткізіп, содан кейін қоректік ортада өлшенгенде, ауаны зерттеу үшін басқа құрылғыларды пайдалануға болады. PAB-1 және POV-1 ауаның үлкен көлемін зерттеу және патогендік бактериялар мен вирустарды анықтау үшін пайдаланылуы мүмкін. Патогендік және шартты-патогенді бактерияларды – ауруханаішілік инфекциялардың қоздырғыштарын (стафилококктар, *Pseudomonas aeruginosa* және басқа да грамтеріс бактериялар) тікелей анықтау қазіргі уақытта ауруханаларда: хирургиялық, акушерлік және гинекологиялық және т.б. ауаны зерттеу кезінде жүргізіледі.

Стафилококкты этиологияның ауруханаішілік инфекциясы кезінде инфекцияның таралу көзі мен жолын анықтау үшін қоршаған орта объектілерінен оқшауланған стафилококктардың идентификациясын анықтау және пациенттер мен көмекшілерден фагты типтеу арқылы зерттеу жүргізіледі. Микробтық ластанудың нормативті көрсеткіштері және алтын түсті стафилококк құрамы. Аурухана палаталарының ауасынан оқшауланған алтын түсті стафилококк 2-кестеде көрсетілген.

2-кесте. Аурухана үй-жайларындағы ауаның микробтық ластануын бағалау критерийлері

Зерттелетін объект	Микробтық саны	Staph. aureus (250 л.)
Ауа жұмысы:	500 ден аспайды	Болмауы қажет
Жұмыс алдында	» » 1000	Дәл солай
Оның барысында	» » 1000	» »
Босану бөлмелерінің ауасы		

Бактериялардың жалпы санын анықтау үшін әрқайсысы 100 литрден екі сынама алынады. Дақылдар термостатта 24 сағат бойы инкубацияланады, содан кейін бөлме температурасында 48 сағатқа қалдырылады. Пластиналардағы колониялар саны есептеледі, 1м³ ауадағы микроорганизмдер санына орташа арифметикалық мән есептеледі және қайта есептеледі.

Ауаның микробтық санын анықтаудың дәлірек сандық әдісі.

2.3. Топырақ микрофлорасы дәрілік шикізаттың ластану факторы ретінде

Топырақ – топырақ түзілу және тазарту процестеріне, сонымен қатар табиғаттағы заттардың айналымына қатысатын микроорганизмдердің негізгі су қоймасы және табиғи ортасы.

Топырақтағы микроорганизмдердің тіршілік әрекеті, олардың сапалық және сандық құрамы бойынша анықталады: қоректік заттардың болуы, ылғалдылық, аэрация, реакция, температура және т.б.

Топырақ түрі микроорганизмдердің жеке жүйелі топтарының жалпы санына да, арақатынасына да үлкен әсер етеді. Физикалық және химиялық қасиеттерімен ерекшеленетін топырақ микроорганизмдердің тіршілік әрекеті үшін басқа орта болып табылады. Олар ылғалды және мәдени топырақта көбірек (4,2-5,2 млрд./г), орман топырағында азырақ, Құмдарда (0,9-1,2 млрд./г) кездеседі. Ең мол микрофлора 2,5-15 см тереңдіктегі топырақтың жоғарғы горизонтында. Бұл қабатта микроорганизмдердің тіршілік әрекетіне байланысты органикалық заттардың негізгі биохимиялық түрлену процестері жүреді. 4-5 м тереңдікте микроорганизмдер саны айтарлықтай азаяды, өйткені қоректік заттардың мөлшері азайып, аэрация жағдайы нашарлайды.

Топырақ микрофлорасының құрамына микроорганизмдердің келесі топтары кіреді: Жануарлардың өлекселерінің, өсімдік қалдықтарының ыдырауын, аммиак және басқа өнімдер түзе отырып мочевианың ыдырауын тудыратын аммонификаторлы бактериялар: аэробты бактериялар-*B. subtilis*, *B. mesentericus*, *Serratia marcescens*; *Proteus* тектес бактериялар; *Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium* тектес саңырауқұлақтар; анаэробтар - *C. sporogenes*, *C. putrificum*; уробактериялар – несепнәрді ыдырататын *Urobacillus pasteurii*, Сарцина мочевина; нитрификациялайтын бактериялар: *Nitrobacter* және *Nitrosomonas* (*Nitrosomonas* аммиакты азот қышқылына дейін тотықтырады, нитриттер түзіледі, *Nitrobacter* азот қышқылын, оксид пен нитраттарды түрлендіреді); азотфиксациялаушы бактериялар: олар ауадан оттегісіз ассимиляцияланады және тіршілік әрекеті барысында молекулалық азоттан, өсімдіктерден, күкірт, темір, фосфор айналымына қатысатын бактериялардан және басқа элементтерден – күкірт бактерияларынан белоктар мен басқа да органикалық азот қосылыстарын синтездейді, темір бактериялары және т.б. (күкірт бактериялары күкіртесутекті күкірт қышқылына дейін тотықтырады, темір бактериялары темір қосылыстарын темір оксидінің гидратына дейін тотықтырады, фосфор бактериялары жеңіл еритін қосылыстар мен фосфордың түзілуіне ықпал етеді); талшықты ыдырататын, ашытуды тудыратын бактериялар (лактобактериялар, алкоголь, бутирик, сірке, пропионды және т.б.).

Патогендік және шартты-патогенді микроорганизмдер (саңырауқұлақ ауруларының қоздырғыштары, ботулизм, сіреспе, газды гангрена, сібір жарасы, бруцеллез, лептоспироз, ішек инфекциялары және т.б.) топыраққа адам мен жануарлардың экскрецияларымен, нәжіс суларымен түсуі мүмкін.

Топырақты санитарлық-бактериологиялық зерттеу

Топырақты зерттеген кезде толық немесе қысқаша талдау жүргізуге болады. Топырақтың толық санитарлық-бактериологиялық талдауы: топырақтың санитарлық жағдайын тереңірек сипаттау үшін; тұрғын үйлерді,

демалыс орындарын, балалар үйлерін және санитарлық-гигиеналық үй-жайларды пайдалану кезінде топырақтың жарамдылығын анықтау үшін; эпидемиологиялық зерттеулерге үшін жүргізіледі.

Ағымдағы санитарлық бақылауды жүзеге асыру кезінде қысқаша талдау ұсынылады және сапрофитті бактериялардың, БГКП (коли-титр және коли-индекс), клостридий (перфрингенс-титр), термофильді бактериялар, нитрификациялаушы бактериялардың жалпы санын анықтауды қамтиды.

Толық санитарлық-бактериологиялық талдауға қосымша мыналар кіреді: актиномицеттер, саңырауқұлақтар, сальмонеллалар, шигеллалар, сіреспе, ботулизм, бруцеллез, сібір жарасының қоздырғыштарын анықтау.

Микробиологиялық көрсеткіштер бойынша топырақтың санитарлық жағдайының схемасы:

Топырақ категориясы	Титрі	1 жылдағы термофильді бактериялар саны
Коли-титрі	Перфрингенс-титрі	
таза	1 және одан жоғары	0,01 және одан жоғары
ластанған	0,9-0,01	0,009 – 0,001
Қатты ластанған	0,09 және одан төмен	0,00009 және одан төмен

2.4. Жуғыш заттарды асептикалық жағдайда дайындау.

Зерттеу үшін 3 құты қолданылады. Бөтелкелердің біріне 10 мл стерильді физиологиялық ерітінді құйылады, ыдыстың ішкі беті жуылады, екінші және үшінші бөтелкелерге құйылады, кезекпен жуылады.

Залалсыздандырылған пинцетпен 5 дана көлеміндегі тығындар (тығын, полиэтилен, резеңке) кең мойынмен стерильді колбаға салынып, үстіне мақта дәкемен жабылады, 10 мл стерильді физиологиялық ерітіндімен құйылады және мұқият жуылады. Воронкалар, пробиркалар, пипеткалар 10 мл стерильді физиологиялық ерітіндімен жуылады.

Үстелден жуу 100 см² бетімен жүзеге асырылады, ол үшін жуғыш заттарды қабылдау алдында кальцинация арқылы зарарсыздандырылған сымнан немесе қалайыдан жасалған арнайы трафареттер қолданылады. Жуу 2 мл стерильді физиологиялық ерітіндісі бар пробиркаға салынған стерильді мақта тампонымен жүзеге асырылады (тампон ерітіндінің бетіне тиіп кетпеуі керек). Тұзды ерітіндімен суланған дәретхана тампонын алудың алдында бірден үстелдің бетіне мұқият үйкеледі, трафаретпен шектеледі, пробиркаға салынады, оған 8 мл стерильді физиологиялық ерітінді қосылады және мұқият жуылады.

Қолды жуу дымқыл жағындымен қабылданады (тампон 2 мл стерильді физиологиялық ерітіндісі бар пробиркада болады), алақанды, екі қолдың инфраорбитальды, сан аралықтарын сүртеді. Тампонды пробиркаға салады, 8 мл стерильді физиологиялық ерітінді қосып, мұқият жуады.

Жуу жалпы бактериялық ластану (ТВС), E. coli және Staphylococcus aureus үшін зерттеледі; анықтау дәріханаларда санитарлық режимнің өрескел бұзылуын көрсетеді.

Микробтардың санын анықтау.

Зарарсыздандырылған Петри стаканына 1 мл жуғыштар құйылады, 12-15 мл балқытылған және 45⁰С МПа дейін салқындатылған құйылады, стаканның ішіндегісін жақсылап араластырады және қатайтқаннан кейін агарды 24-48 термостатқа салады. сағат. Өсірілген колониялар саны есептеледі, 10-ға көбейтіледі және учаскенің жалпы микробтық ластануы анықталады.

3. Дәріханалардың санитарлық-микробиологиялық сараптамасы

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 7 шілдедегі ҚР ДСМ -58 бұйрығы. Қазақстан Республикасының Әділет министрлігінде 2021 жылы 9 шілдеде тіркелді. № 23416 "Дәрілік заттарды және медициналық мақсаттағы бұйымдарды тарату объектілеріне қойылатын санитариялық-эпидемиологиялық талаптар" санитариялық қағидаларын бекіту туралы.

Дәріханаларда Денсаулық сақтау министрлігінің бұйрығымен бекітілген нұсқаулыққа сәйкес бактериологиялық бақылау тоқсанына кемінде екі рет жүргізіледі, оның объектілері:

- тазартылған су;
- зарарсыздандыруға дейін және одан кейін инъекцияға арналған ерітінділер;
- зарарсыздандырудан кейін көзге арналған жақпа;
- стерильді негізде асептикалық түрде дайындалған көз тамшылары;
- стерильді емес дәрілік формалар;
- фармацевтикалық шыны ыдыстар, тығындар, тығыздағыштар, басқа материалдар;
- инвентарь, құрал-жабдықтар, қолдар, персоналдың санитарлық киімдері;
- дәріханадағы ауа.

3.1. Дайын дәрілік формалардың микрофлорасы

Дайын дәрілік формалар микробтық бұзылуға ұшырайды: құрғақ (ұнтақтар, препараттар), сұйық (қайнатпалар, инфузиялар, қайнатпалар, тамшылар), жұмсақ (майлар, пасталар, шарлар, суппозиторийлер) және стерильді инъекциялық препараттар. Микробтық ластануы жоғары препараттар, әсіресе қоздырғыштар адамдарда жұқпалы ауруларды тудыруы мүмкін. Фитозоонозды – бұл жылықанды (адамдарды қоса алғанда) және өсімдіктерге ортақ қоздырғыштардан болатын инфекция, көбінесе ішекке иерсиниоз, листериоз, псевдотуберкулез, микотоксикоз кіреді. Дайын препараттарда микроорганизмдердің көбеюі олардың физикалық және органолептикалық қасиеттерінің өзгеруіне, уыттылықтың пайда болуына әкеледі.

Дәрілік заттардың микробтық ластануы дәріхананың қазіргі уақытта Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 7

шілдедегі бұйрығымен реттелетін санитарлық-эпидемиялық режимге сәйкестігіне байланысты. №ҚР ДСМ-58 «Дәрілік заттардың және медициналық мақсаттағы бұйымдардың айналысы саласындағы объектілерге қойылатын санитариялық-эпидемиологиялық талаптар» санитариялық ережелерін бекіту туралы. Дайын өнімнің микробтық ластануының себебі шөптік дәрілік шикізаттың, өндірістік үй-жайлардың ауасының, жабдықтардың, ыдыстардың, тазартылған судың және қызметкерлердің қолдарының микробтық ластануы болуы мүмкін.

Инъекциялық препараттар, көз тамшылары мен майлары, жаңа туған нәрестелерге арналған препараттар стерильді болуы керек. Кейбір жағдайларда инъекциялық заттар стерильді болғанымен, пирогендік қасиеттерге ие. Дәрілік заттарды қолдану нәтижесінде пайда болатын адам ағзасының пирогендік реакциясы дене қызуының көтерілуімен, вазомоторлы бұзылыстармен, ауыр жағдайларда – шок күйімен сипатталады. Эндотоксиндер (негізінен грамтеріс бактериялар) болып табылатын пирогенді заттар (пирогендер) қайнатқанда инактивацияланбайды, оларды жою үшін 3 сағат автоклавтау қажет.

Препараттардың пирогенділігінің себебі (эндотоксиндердің пайда болуы және пирогенділігі) дистилденген судың микробтық ластануы, өндірістік процестің асептикасының бұзылуы, ерітіндіні дайындау мен зарарсыздандыру арасындағы уақыттың ұзаруы.

Құрғақ ұнтақ тәрізді заттар, әсіресе тальк пен крахмал, жұмсақ дәрілік формалар да микробтық ластануға бейім. Олардың микробтық зақымдануы ошақты сипатқа ие және заттың түсі мен консистенциясының өзгеруімен көрінеді.

Дайын өнімнің микробтық құрамы келесі топтармен ұсынылуы мүмкін:

- зең және ашытқы саңырауқұлақтары - *Penicillium*, *Aspergillus*, *Mucor*;
- кокки-сарциндер, стафилококктар;
- споралы таяқша тәрізді бактериялар-*B. subtilis*, *B. mesentericus*.

Дайын дәрілік заттардың микробтық бұзылуының алдын алу олардың микробтық ластануын төмендететін белгілі бір жағдайларда мүмкін болады: жеке гигиена, ауаны жоғары сапалы дезинфекциялау, дәріхана сифондары, аспаптармен манипуляциялау, қажет болған жағдайда жабдықтар (стерильді препараттар) - асептикалық өндіріс.

Барлық дәрілік формалар, оларды дайындау әдісіне сәйкес келмеуіне байланысты, патогенді микроорганизмдерді қоса, микробтық ластануға ұшырауы мүмкін. Мұндай препараттарды қолдану адамда жұқпалы аурулардың дамуына әкелуі мүмкін.

3.1.1. Дәрілік заттардың ластану көздері

Дәрілік микроорганизмдермен ластануының негізгі көздері:

- технологиялық жабдықтар,
- жабдықтар;

- өнімді өндірудің, сақтаудың және тасымалдаудың барлық кезеңдеріндегі шикізат пен қосымша заттар;
- өндірісте пайдаланылатын су;
- өндірістік үй-жайлардың ауасы;
- персонал.

Қосымша заттарда, атап айтқанда картоп крахмалында жиі *Aspergillus* және *Penicillium* тектес саңырауқұлақтар болады, олардың арасында микотоксин продуценттері табылған. Көмекші материалдардан басқа, бастапқы шикізаттар, көбінесе табиғи шығу тегі және орау материалдары дәрілік заттардың ластану көздері болып табылады.

Су дәрілік заттардың бөлігі болып табылады немесе оларды өндіруде қолданылады. Өндірістік үй-жайлардағы сумен жабықтау жүйелері өте кең. Бактериялардың көптеген түрлері белгілі бір уақыт ішінде суда өмір сүре алады. Олардың суда тіршілік ету уақыты негізінен бактериялардың түріне және микробтық суспензияның концентрациясына, судың температурасы мен құрамына байланысты.

Микроорганизмдерді препараттарға ауамен енгізуге болады. Ауадағы микроорганизмдердің өміршеңдігі судың, шырыштың, шаңның, топырақтың суспензия бөлшектерімен қамтамасыз етіледі. Тұрғын және кейбір өндірістік үй-жайлардағы ауаның ластануы әрқашан атмосфералық ластанудан жоғары. Микроағзалардың дәрілік заттарға ауа арқылы ену себептері ауаның жоғары біріншілік ластануы немесе ауаны дайындау жүйелерінің тиімсіз жұмысы болуы мүмкін.

Персонал есірткіні ластаудың ең маңызды көзі болып табылады. Микроорганизмдер өнімге енуі мүмкін:

- ауыздан және мұрыннан секрециялары бар ауа тамшылары;
- ауа-шаң және тері аймақтарымен байланыс жолдары, қорғалмаған киім және тіпті жеке технологиялық киім.

Микроорганизмдердің едәуір саны адамның жоғарғы тыныс жолдарынан қоршаған кеңістікке шығарылады. 10 м және одан да көп қашықтықта түшкіргенде 100-ден 1000-ға дейін бактериялар мен вирустардың өміршең жасушалары таралады, сілекеймен - 10²-10⁶ дана. / мл сілекей, мұрын қуысының құпиясымен - 10¹-10⁶ дана / мл. Терінің ең ластанған элементтері - білек, бет, мойын. Адам ағзасының басқа бөліктерінде сапрофитті аэробты бактериялардың саны 10⁵-10⁶ cfu/cm² аралығында болады. Механикалық және микробтық бөлшектердің саны орындалатын қозғалыстардың сипатына байланысты. Адам 1 минут ішінде қозғалмай-ақ қоршаған ортаға 10-1000 механикалық және микробтық бөлшектерді, ал қарқынды жұмыс кезінде 10⁶-ға дейін шығарады. Технологиялық киіммен бөлінген бөлшектердің саны матаның түріне, өңдеу әдісіне байланысты. тігістер мен жиектер, сондай-ақ тозу дәрежесі бойынша.

Гигиена, дезинфекциялау шаралары және қызметкерлерді оқыту дәрілік заттардың микроорганизмдермен ластануын азайтады.

3.1.2. Дәріхана үй-жайларындағы ауаны зерттеу

Ауа сынамалары дәріхананың келесі үй-жайларында алынады:

1. асептикалық кондырғы, зарарсыздандыру;
2. көмекші, орауыш, материалдық бөлме;
3. Кір жуу;
4. қызмет көрсету залы.

Ауа сынамасын алу келесі шарттарда жүргізіледі:

- a) ылғалды тазалаудан кейін 30 минуттан ерте емес жұмысқа дайындалған таза бөлме;
- b) жабық терезелер мен есіктер;
- c) Ауа сынамасын алу деңгейі жұмыс үстелінің биіктігіне сәйкес келеді.

Ауа сынамаларын ауаны бактериологиялық талдау құрылғыларының көмегімен аспирация арқылы алады: Кротов аппараты, көзқарас, паб. Ауаны шығару жылдамдығы минутына 25 литр болуы керек. Аппарат арқылы өтетін ауа мөлшері бактериялардың жалпы санын анықтау үшін 100 л, ашытқылар мен зеңдерді анықтау үшін 250 л. *Staphylococcus aureus* анықтау үшін.

Дәріхана үй-жайларының ауасын зерттеу мыналарды анықтау үшін жүргізіледі:

1. жалпы бактериялар;
2. ашытқы мен зеңнің болуы;
3. Алтын стафилококк.

Бактериялардың жалпы санын анықтау үшін ауаны МПа-ға, саңырауқұлақтарды Сабуро қатты ортаға себеді. Сары тұзды агарда алтын түсті стафилококк кездеседі.

МПа дақылдары мен сары тұзды агары бар тақталар зертханаға жеткізіледі және 37°C температурада 18-24 сағат бойы инкубацияланады. Сабуро ортасындағы дақылдар 22-24°C температурада 4 күн бойы инкубацияланады.

Жалпы бактериялық ластануды анықтау үшін культураларды 24 сағаттан кейін зерттейді, өскен колониялар саны есептеледі және 1 м3 дейін қайта есептеледі.

48 сағаттан кейін алтын түсті стафилококкты анықтау үшін дақылдарды зерттеп, алтын түсті стафилококкқа күдікті колонияларды санап, морфологиялық, тинкториалдық, плазмалық коагуляциялық қасиеттері бойынша анықтайды. Ауадағы алтын түсті стафилококк мөлшері м3 анықталады.

Ашытқылар мен зеңдердің мөлшерін анықтау үшін ашытқылар мен зеңдердің өскен колонияларын санап, 1 м3 ауаға айналдырады.

3.1.3. Дәрілік заттардың микрофлорасы және оның дәрілік заттардың қасиеттеріне әсері

Микробтардың болуы бактериялар мен саңырауқұлақтардың кейбір түрлерінің, сондай-ақ олардың метаболиттерінің токсигендік, аллергендік, кейде канцерогендік қасиеттеріне байланысты адам денсаулығына ықтимал қауіптерге төзімділігінен бастап, препараттың емдік құндылығына айтарлықтай әсер етуі мүмкін.

Көбінесе фармацевтикалық препараттарда кездеседі:

- спора түзетін бактериялар (*Bacillus sp.*, *Clostridium sp.*);
- *Salmonella*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *P. Eeningosis* тұқымдасының бактериялары және осы тектің басқа түрлері;
- кокки-сарциндер, стафилококктар;
- *Penicillium*, *Aspergillus*, *Candida* тектес саңырауқұлақтар.

Микроорганизмдер ферменттердің кең спектрінің арқасында препараттардың әртүрлі компоненттерін жоюға және өзгертуге қабілетті. Бұл жағдайда препараттардың биологиялық белсенді заттары сандық немесе толық жойылуы мүмкін. Мысалы, преднизолон таблеткалары *Aspergillus sp.* Стероидты конверсия орнатылды; Құрамында *Corynebacterium sp.* бар атропин бар көз тамшыларында атропин сульфатының азаюы анықталды. Микроорганизмдер консерванттарды ыдырай алады: метилпарабенді *P.aeruginosa* ыдыратады, ал сорбин қышқылы *Penicillium* тұқымдасының саңырауқұлақтарынан және т.б.

Микроорганизмдер әртүрлі дәрілік формалардың органолептикалық қасиеттерінің өзгеруін тудыруы мүмкін, көбінесе сыртқы көріністегі (түстің өзгеруі, газ түзілуі), дәм мен иістің көптеген жағымсыз өзгерістерімен бірге жүреді.

Сұйық дәрілік формаларда микроорганизмдердің метаболиттері олардың химиялық құрамын өзгерте алады, сонымен қатар улы өнімдердің түзілуіне әкелуі мүмкін. Сұйық дәрілік формалардан инфузиялар мен қайнатпалар микробтармен оңай себіледі; ашытқы мен зең осында жиі кездеседі. Дәрілік заттарды сақтау кезінде бұзылу белгілері пайда болады: бұлыңғырлық, түсінің өзгеруі, қабықша, тұнба, әдеттен тыс иіс. Бұл препараттардың жарамдылық мерзімі шектеулі. Алкоголь тұнбалары алкогольдің микробқа қарсы әсеріне байланысты бұзылуға бейім емес.

Жеңіл дәрілік формалар да микробтық ластануға ұшырайды. Олардың микробтық зақымдануы ошақты болып табылады және заттың иісі, түсі және консистенциясының өзгеруімен көрінеді. Мысалға; *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* эмульсияларда түстің өзгеруіне, фазалардың бөлінуіне және жағымсыз иістің пайда болуына әкеледі. Сонымен қатар кремдер мен жақпа майлардың бетінде *C. albicans*, *Penicillium sp.*, *Cladosporium sp.*, *Alternaria sp.*, *Fusarium sp.*, *Mucor sp.*, *Rhizopus sp.*, *Trichoderma sp.*, *Verticillium sp.* дамуы мүмкін.

Қатты дәрілік формаларда микробтардың бұзылу қаупі азырақ, өйткені микробтардың көбеюіне жағдайлар жоқ. Аспирин мен кодеин таблеткаларының болуы *Penicillium* sp. бұл үлгілердің бетінің түссізденуіне және сірке қышқылының иісіне әкеледі. Дәл осындай өзгерістер *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp. нитросепам таблеткаларында бар. Көбінесе ластану бейорганикалық табиғаттағы коллоидты ұнтақтар тобында тіркеледі (бактериялар мен саңырауқұлақтардың жалпы саны 1 г-да 1000-нан астам). Бұл ұнтақтардың коллоидтық қасиеттері зең спораларының агрегациясына ықпал етуі мүмкін. Сонымен қатар, бұл ұнтақтың құрылымын құрайтын магний бактериялар мен саңырауқұлақтардың қоректенуіндегі негізгі макронутриент болып табылады.

3.1.4. Микроорганизм-ластаушы заттардың адам денсаулығына әсері

Микроорганизмдердің әсерінен препараттардың сапасының нашарлауынан басқа, ластанған препараттар пациенттердің денсаулығына қауіпті болуы мүмкін. Пациенттердің ластанған препараттарды қолдануының негізгі теріс салдары препараттың емдік әсерінің төмендеуі немесе болмауы, жағымсыз реакциялардың, аурулардың пайда болуы, сондай-ақ төзімді бактериялар мен саңырауқұлақтарға дәрі-дәрмектердің алмасуы мен таралуы.

Науқастың ауыр аурулары биологиялық өнімдер бұзылысынан немесе микробтық токсиндерден туындауы мүмкін. Соңғысы токсикалық инфекцияларды тудыруы мүмкін - токсиндерді шығаратын патогендік және шартты-патогенді бактериялармен ластанған препараттарды қабылдағаннан кейін дамиды өткір ішек аурулары.

Олардың ішінде әртүрлі микроорганизмдер бар: *Escherichia coli* энтеротоксигенді нұсқалары, *Proteus*, *Enterococcus*, *V. cereus*, *S. aureus*, *Cl. perfringens*, сирек *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*.

Аурудың пайда болуы, дамуы және нәтижесі микробтардың ластану деңгейіне, микробтардың вируленттілігіне, науқастың иммундық жағдайына және препаратты енгізу жолына байланысты. Ең үлкен қауіп олардың қанға, көзге, дене қуысына түсуі болып табылады, олар әдетте стерильді.

Дәрі-дәрмектерді жергілікті қолдану кезінде жарақат, күйік және хирургиялық араласу нәтижесінде, тіндердің ауқымды зақымдануымен инфекциялық процестің даму ықтималдығы артады. Мұндай инфекциялар иммунитеті төмендеген адамдар үшін ең үлкен қауіп төндіреді: жаңа туған нәрестелер, егде жастағы науқастар, әлсіреген науқастар.

Дәрілік инфекция офтальмологиялық тәжірибеде жиі кездеседі. Қазіргі уақытта көздің контактілі линзаларының микрофлорасын және оларды жууға арналған ерітінділерді зерттеуге көп көңіл бөлінеді, өйткені соңғысының микробтық ластануына байланысты көз ауруларының қаупі күрт артады.

P. aeruginosa және *C. albicans* -пен ластанған дәрілік кремдерді қолданудан туындаған тері ауруларының дамуы мүмкін.

Кейбір жағдайларда дәрілік заттар стерильді бола отырып, **пирогендік қасиеттерге** ие болады. Мұндай препараттарды парентеральды және әсіресе тамыр ішіне енгізу кезінде дене температурасының 40°C-қа дейін жылдам жоғарылауы байқалады. Сонымен қатар, пульстің тез соғуы, қалтырау, терлеудің жоғарылауы, жүрек айнуы және бас ауруы байқалады. Әсіресе ауыр жағдайларда бұл құбылыстар өлімге әкеледі.

Пирогендік заттар (пирогендер) эндотоксиндер (көбінесе грамтеріс микробтар) болып табылады. Химиялық тұрғыдан пирогендер – негізінен ақуыз тасымалдаушысында адсорбцияланған липополисахаридтерден тұратын, молекулалық массасы жоғары және бөлшектерінің мөлшері 50-ден 1 мкм-ге дейінгі күрделі заттар.

Пирогендер суда ериді, спиртте және ацетонда ерімейді, жоғары температураға төзімді. Автоклавта 120°C температурада 20 минут қыздыру бактерияларды өлтіреді, бірақ пирогендерді жоймайды. Пирогендердің жоғары температураға сезімталдығы әртүрлі. Су ерітіндісінің рН өзгеруі пирогендердің термиялық лабильділігіне іс жүзінде әсер етпейді. Құрғақ күйде олардың толық ыдырауы тек 200°C температурада 30 минут ішінде жүреді; құрғақ ауаны 160°C температурада 2 сағат бойы зарарсыздандыру пирогенсіз толық кепілдік бермейді. Температураның жоғарылауы пирогендердің жойылу уақытын қысқартады. 600°C температурада минуттық қыздыру жеткілікті, 450°C - екі минут, сондықтан олардан термиялық зарарсыздандыру арқылы суды және инъекциялық ерітінділерді шығару мүмкін емес.

Пирогенді заттар сутегі асқын тотығы немесе калий перманганаты сияқты тотықтырғыштардың әсеріне сезімтал. Пирогендер өте кішкентай және кеуектері 0,005-тен 0,001 мкм-ге дейін болатын ең тығыз сүзгілерден өтеді.

Препараттардың пирогенділігінің пайда болуы дистилденген судың микробтық ластануынан, технологиялық процестің асептикасының бұзылуынан, ерітіндіні дайындау мен зарарсыздандыру арасындағы уақыттың ұзаруынан (1,5 сағаттан астам) мүмкін.

3.1.5. Залалсыздандырудың кейбір әдістері

Экстракция. Көптеген жағдайларда үрлегіштердің аз саны процесті өзі басқара алады. Мысалы, патогенді микроорганизмдердің санын азайту әдісі ретінде дәрілік өсімдік материалдарын спирт ерітіндісімен экстракциялауды қарастыруға болады. Этанолдың жоғары концентрациясы (60%-дан 95%-ға дейін) өсімдік формаларына бактерицидтік және фунгицидтік әсер етеді, бірақ бұл әсер жоғары концентрацияларда да (20%-дан) сақталуы керек. Микробқа қарсы әсері этанол концентрациясынан басқа, әсер ету ұзақтығына, температураға және бар микроб түрлеріне де байланысты.

Венециандық құс өсірушілер адамдарға мейірімді және жылу мен қозғалысқа өте сезімтал. Экстракция процесінен кейінгі қалдық микробтық

ластану негізінен этанол сияқты бактерияға қарсы агенттерге төзімді бактериялық эндоспоралар болып табылады. Гидроспиртті қыздыру арқылы экстракциялау жалпы аэробты мөлшері 10 КҚБ/мл-ден аз препараттарға әдетте тиімді.

Құрғақ сығындыларды өндіру, егер бар болса, тіннің құбылмалылығына байланысты. Көп жағдайда алынған қою сығынды, оның ішінде біраз ылғал қалады, қолайлы көмекші заттармен араласады, содан кейін кептіруге дейін қайтадан буланады, мысалы, бүріккіш немесе таспалы кептіргіш арқылы. Спирт буланғаннан кейін микроорганизмдердің жалпы мөлшері көбеюі мүмкін, өйткені қою сығындының құрамындағы су микробтардың өсуін тудыруы мүмкін. Бұл аспект өндіріс процесін жобалау кезінде ескеріледі.

Дәрілік шөптерден сығындыларды қайнаған сумен бөліп алуды зерттеу нәтижесінде алынған мәліметтерге сәйкес, тағамдық және ашытқы және зен саңырауқұлақтарының жалпы мөлшерін қайнаған сумен экстракциялау арқылы орта есеппен 2 реттен артық азайтуға болады. Спора түзбейтін бактериялардың саны (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Aeromonas hydrophila*, *Klebsiella pneumoniae*) өсімдік материалына өте тәуелді, ал спора түзетін аурулардың саны (*Bacillus cereus*) қайнатылған сумен экстракцияға өте тәуелді.

Су өсу мен көбеюдің нәтижесі болғандықтан, консерванттарсыз сұйық және қою сулы сығындылардың сақтау мерзімі 2-8°C температурада 24 сағаттан аспауы керек. Басқа қауіпсіздік ережелері тұрақтылық деректерін қолдайды және сақтайды.

Жоғары шығарылатын еріткіштердің әсерін ескере отырып, CO₂ экстракциясы аэробты бактериялардың, ашытқылардың және зендердің саны мен деңгейін төмендетеді.

Этанолды экстракциялау микробтық ластануды азайтуға көмектеседі, сондықтан микробтық ластануды азайту үшін сығындыны этанолмен қайта өңдеу, содан кейін булану қажет болуы мүмкін.

Термиялық өңдеу. Микробтық ластануды азайту үшін қажет болған жағдайда өсімдік өнімдері мен шөптерді кептіру алдында қысқа мерзімді термиялық өңдеуді (УНТ немесе жоғары температура) немесе пастерлеуді жүргізуге болады. Мұндай процедуралар әдетте жоғары шайырлы сығындыларға, ұсақ қалдығы 50%-дан асатын тұтқырлығы жоғары сығындыларға немесе ыстыққа төзімді немесе ұшпа компоненттері бар сығындыларға қолданылмайды.

Дүние жүзіндегі өнеркәсіптік химиялық тазартқыштар сияқты шағын шахталарда жоғары температурада кептіру. Статикалық кептіргіштерде төмен температурада ұзартылған кептіру белгілі бір химиялық заттардың әсерін азайтуы мүмкін, бірақ кептіргіштердің жиілігін азайтуда тиімді емес және грам-оң споралы инфекцияларға қарсы тиімсіз. Оларды жою үшін қажетті температураның әсері дәрілік затта физика-химиялық, химиялық және органолептикалық өзгерістерге әкелуі мүмкін.

65°C температурада бумен пісіру кейбір микроорганизмдердің алдын алады. Ұқсас өңдеуді орындау процесін басқа мемлекеттер бірдей басқарумен орындайды.

Консервант енгізу. Микробқа қарсы кешен қосу дезинфекция процесін төмендетпейді. Дегенмен, егер дәрілік затта консервант қолданбай микробтардың өсуі байқалса, микробтардың өсуін болдырмаудың бұл әдісі дәрілік препараттың бүкіл жарамдылық мерзімі ішінде өзгеріссіз қалады.

Фумигация. Өсімдіктердің зиянкестерімен және ауруларымен күресу үшін дәрілік өсімдіктерді фумигациялау да микробтардың ластануын азайтады. Әдетте, пестицидтермен фумигациялау дәрілік өсімдіктердің мәдени түрлерін өсіруде қолданылады. Фумиганттарды қолдануды мүмкіндігінше шектеу ұсынылады, оларды қажет болған жағдайда ғана пайдаланады. Фумиганттың ең ерте сатысында ғана фумиганттың таңдауы, оның концентрациясы және пайдалану шарттары (температура, ылғалдылық, экспозиция уақыты) өсімдік материалындағы фумиганттың қалдық құрамын барынша азайту үшін мұқият бағаланады. Фумигант қалдықтарының шөптік препаратқа және шөптік дәрілік өнімге әлеуетті тасымалдануы, қажет болған жағдайда, өнімде фумигант қалдықтарының болуын бақылау әдістерін пайдалана отырып, жан-жақты талдануы керек. Этилен оксиді дәрілік өсімдік материалдарын залалсыздандыру үшін пайдаланылмайды.

3.2. Дәрілік заттарды санитарлық-микробиологиялық бақылау

Дәріханаларда микробиологиялық бақылау объектілері болып бастапқы, аралық және дайын өнімдер, қосалқы заттар мен материалдар, персоналдың қолдары мен санитарлық киімдері, үй-жайлар мен жабдықтардың ауасы мен беттері табылады.

Дәрілік заттарды өндірудің санитарлық режимін сақтау үшін кәсіпорынның қоршаған орта объектілеріне және өндірілетін дәрілік форманың әрбір сериясына санитарлық-микробиологиялық бақылау жүргізіледі. Өндірілген дәрілік заттардың (дәрілік заттар мен субстанциялардың), сондай-ақ дәрілік заттарды өндіруде қолданылатын қосалқы заттардың микробиологиялық тазалығы стандарттарға сәйкес болуы керек (3, 4 кестелер). Стерильді емес дәрілік заттар микроорганизмдермен ластанған болуы мүмкін. Олар адам денсаулығына қауіп төндіретін бактериялардың белгілі бір түрлері болмаған кезде микроорганизмдердің шектеулі санының болуына мүмкіндік береді.

3-кесте. Дәрілік заттардың микробиологиялық тазалығы

Категория	Препараттар	Ұсынылатын талаптар
1	2	3
1	«Стерилділік» талаптарына сәйкес препараттар	Препараты должны быть стерильными
2	Жергілікті, сыртқы, интравагинальды қолдануға арналған	Аэробты бактериялар мен саңырауқұлақтардың жалпы саны (барлығы) 10^2 –ден аспайды
3	Құлақ, мұрын қуысына енгізу үшін	1 г немесе 1 мл немесе 1 пластырға (жабысқақ жағы мен негізін қоса). 1

	Респираторлы. Трансдермальды пластырлер. Стерильді болуы керек дәрілік заттарды қоспағанда	пластырға энтеробактериялар мен басқа да грам теріс бактериялардың болмауы (жабысқақ жағы мен негізін қоса). 1 г немесе 1 мл басқа препараттарда 10 энтеробактериядан және басқа грам-теріс бактериялардан артық емес. 1 г немесе 1 мл <i>Pseudomonas aeruginosa</i> немесе 1 пластырдың болмауы (жабысқақ жағы мен негізін қоса). <i>Staphylococcus aureus</i> 1 г немесе 1 мл-де немесе 1 пластырде болмауы (жабысқақ жағы мен негізін қоса алғанда)
	А. Ішке қабылдау немесе ректальді енгізу үшін	Аэробты бактериялардың жалпы саны 1 г немесе 1 мл-де 10^3 -тен көп емес. Саңырауқұлақтардың жалпы саны 1 г немесе мл-ге 10^2 -ден аспайды. 1 г немесе 1 мл <i>Escherichia coli</i> болмауы
	Б. Ішке қабылдау үшін – алдын ала өңдеу кезінде микробтық ластану деңгейін төмендетуге болмайтын табиғи текті шикізаттан (жануарлардан, өсімдіктен немесе минералдан).	Аэробты бактериялардың жалпы саны 1 г немесе 1 мл-де 10^4 -тен көп емес. Саңырауқұлақтардың жалпы саны 1 г немесе мл-ге 10^2 -ден аспайды. Энтеробактериялар және басқа грамтеріс бактериялар, артық емес 1 г немесе 1 мл 10^2 1 г немесе 1 мл-де <i>Escherichia coli</i> болмауы. 10 г немесе 10 мл-де <i>Salmonella</i> болмауы. 1 г немесе 1 мл-де <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы
	Шикізаттың бір түрінен (қапталған өнімдер) немесе бірнеше (алымдар), сондай- ақ шөп шикізатынан тұратын дәрілік шөптер өнімдері «ангро»	1г-да жалпы аэробты бактериялар саны 10^7 – көп емес. 1г-да жалпы саңырауқұлақтар саны 10^5 -тен көп емес. 1г-да <i>Escherichia coli</i> 10^2 -тен көп емес.
4	А. Қайнаған суды пайдаланып дайындалған инфузия және қайнатпа түрінде қолданылатын дәрілік шөптерден жасалған препараттар немесе дәрілік шикізат "ангро"	1г-да жалпы аэробты бактериялар саны 10^5 -т көп емес. 1г-да жалпы саңырауқұлақтар саны 10^4 -тен көп емес
	Б. Шөптік препараттар немесе қайнаған суды қолданбай дайындалған «ангро» шөптік препараттар	1г-да энтеробактериялар мен басқа грамтеріс бактериялар 10^3 –тен көп емес. 1г-да <i>Escherichia coli</i> болмауы. 10г-да <i>Salmonella</i> болмауы.

4-кесте. Дәрілік заттарды өндіруге арналған заттар мен қосалқы заттардың микробиологиялық тазалығы

Категория	Субстанциялар, қосалқы заттар	Ұсынылатын нормалар
1	2	3
1	Өндіруге арналған субстанциялар: А. Стерильдеуге ұшырамайтын стерильді дәрілік препараттар	Субстанциялар стерильді болу керек
	Б. Стерилизацияға ұшыраған стерильді дәрілік заттар	Аэробты бактериялар мен саңырауқұлақтардың жалпы саны (барлығы) 1 г немесе 1 мл-де 10^2 -ден көп емес. 1 г немесе 1 мл-де энтеробактериялардың болмауы
	В. Стерильді емес препараттар	1 г немесе 1 мл <i>Pseudomonas aeruginosa</i> болмауы. 1 г немесе 1 мл <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы
2	Стерильденбеген дәрілік препараттарды өндіруге арналған синтетикалық текті субстанциялар	1 г немесе 1 мл-де жалпы аэробты бактериялар саны 10^3 –тен көп емес. 1 г немесе 1 мл-де жалпы саңырауқұлақтар саны 10^2 -тен көп емес. 1 г немесе 1 мл-де <i>Escherichia coli</i> болмауы.
3	Стерильденбеген дәрілік препараттарды өндіруге арналған табиғи (өсімдіктен, жануардан немесе минералдан жасалған) субстанциялар	Аэробты бактериялардың жалпы саны 1 г немесе 1 мл-де 10^4 -тен көп емес. Саңырауқұлақтардың жалпы саны 1 г немесе 1 мл-ге 10^2 -ден аспайды. 1 г немесе 1 мл <i>Escherichia coli</i> болмауы. 10 г немесе 10 мл <i>Salmonella</i> болмауы. 1 г немесе 1 мл-де <i>Pseudomonas aeruginosa</i> болмауы. 1 г немесе 1 мл алтын <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы. Энтеробактериялар 1 г немесе 1 мл-де 10^2 -ден аспайды
4	Қосалқы заттар (бидай ұны, крахмал, тальк және т.б.)	Аэробты бактериялардың жалпы саны 1 г немесе 1 мл-де 10^3 -тен көп емес. Саңырауқұлақтардың жалпы саны 1 г немесе 1 мл-ге 10^2 -ден аспайды. 1 г немесе 1 мл <i>Escherichia coli</i> болмауы. 10 г немесе 10 мл <i>Salmonella</i> болмауы. 1 г немесе 1 мл-де <i>Pseudomonas aeruginosa</i> болмауы. 1 г немесе 1 мл <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы. 1 г немесе 1 мл-де 10^2 басқа энтеробактериядан артық емес

3 және 4 кестеге ескертулер:

1. Дәрілік заттың құрамына және технологиялық процестің ерекшеліктеріне қарай ерекшелік ретінде нормативтік құжаттарда басқа да техникалық шарттар көрсетілуі мүмкін.
2. Балаларға арналған препараттарға қатысты нормативтік құжаттарға қатаңырақ стандарттар енгізілсін, атап айтқанда: 1 г немесе 1 мл-дегі аэробты бактериялардың саны – 100-ден 500-ге дейінгі аралықта, саңырауқұлақтар саны – 10-нан 50-ге дейін, Enterobacteriaceae тұқымдасының, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* бактерияларының болмауы.
3. Тестілеу кезінде жоғарыда аталғандардан басқа патогенді бактериялар табылған жағдайда, дәрілік заттардың, заттар мен қосалқы заттардың сапасы «микробиологиялық тазалық» талаптарына сәйкес келмейді деп есептеледі.

3.2.1. Стерилділік сынағы

Дәрілік заттар, көз тамшылары, майлар, пленкалар және инъекциялар мен инфузияларға арналған құжаттамада көрсетілген басқа препараттар мен заттар стерильді болуы керек. Стерилді бақылау әдістері табиғаты мен дәрілік формасына қарамастан барлық препараттарды сынау үшін қолданылады.

Стерильділікке сынау егу кезінде микробтық ластануды болдырмау үшін стерильді жағдайларда жүргізіледі, мысалы, А класының ламинарлы ағынды сорғышты немесе В класының аймағында орналасқан изоляторлы. Ластанудың алдын алу үшін басқа шаралар, егер олар үлгіде болуы мүмкін микроорганизмдерге теріс әсер етпесе, қолданылуы мүмкін.

Микробқа қарсы белсенділікті анықтау

Стерилділікке сынауды жүргізбес бұрын, зерттелетін үлгінің микробқа қарсы белсенділігі бар-жоғын анықтау керек, бұл сынақ нәтижелеріне айтарлықтай әсер етуі мүмкін. Ол үшін соңғы концентрациясы 100 КОБ/мл аспайтын зерттелетін микроорганизмдердің культуралық суспензиялары дайындалады (5-кесте). Сынақ әрбір микроорганизммен екі рет жеке жүргізіледі. Сынақ үшін ұсынылған 10 мл қоректік ортасы бар пробиркаларға зерттелетін микроорганизмнің 1 мл дайындалған суспензиясын қосады. Егілген ортасы бар екі пробиркаға 1 мл сынақ үлгісі, ал қалған екеуіне 1 мл сәйкес еріткіш қосылады – оң бақылау. Тиогликольдік қоректік ортадағы дақылдар 3 күн бойы $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ температурада инкубацияланады. Сұйық соя-казеин ортасындағы және Сабуро ортасындағы дақылдар $22,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ температурада 5 күн бойы инкубацияланады. Бақылау және тәжірибелік дақылдардағы сыналатын микроорганизмдердің өсуін көзбен бақылау. Егер нәтижелер сәйкес келмесе, яғни бақылауда зерттелетін микроорганизмнің

өсуі байқалады және тәжірибеде өсу жоқ, зерттелетін үлгі бактериостатикалық немесе фунгистатикалық әсер етеді деп болжанады.

Сынақ үлгісінің микробқа қарсы әсері болған жағдайда нормативтік құжаттарда көрсетілген арнайы инактиваторлар қолданылады. Мысалы, сульфаниламидтер үшін пара-аминобензой қышқылы, пенициллиндер мен цефалоспориндер үшін бета-лактамаза. Арнайы емес инактиваторлар (твин-20, твин-80, жұмыртқа лецитині, гистидин гидрохлориді, натрий тиосульфаты және т.б.) буферлік немесе қоректік ортаға, әдетте, зарарсыздандыру алдында қосылады.

5-кесте. Қоректік ортаның өсу қасиеттерін анықтауға және микробқа қарсы әсерін анықтауға арналған тест-микроорганизмдер

Қоректік орта	Тест-микроорганизмдер	
	түр	штамм
Сұйық тиогликоль ортасы	Аэробты бактериялар: <i>Bacillus subtilis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 6633 ATCC 6538-P ATCC 9027
Сұйық соя казеин ортасы	Саңырауқұлақтар: <i>Candida albicans</i>	NCTC 885-653
Сабуроның сұйық ортасы	<i>Aspergillus niger</i>	ATCC 9642

Ескертпе:

ATCC – американдық типтік мәдениеттер жиынтығы, АҚШ.

NCTC – типтік мәдениеттердің Ұлттық жиынтығы.

Зерттелетін үлгіні стерильділікке сынау алдында сұйылту үшін өнеркәсіптік өндірістің бейтараптандырушы сұйықтығын немесе зертханада дайындалған келесі құрамды пайдалануға болады:

- Полисорбат-80 (аралас-80) - 30,0 г.
- Жұмыртқа (немесе соя) лецитині - 3,0 г.
- L-гистидин гидрохлориді - 1,0 г.
- Пептон (ет немесе казеин) - 1,0 г.
- Натрий хлориді - 4,3 г.
- моно алмастырылған калий фосфаты - 3,6 г.
- Қосалмастырылған натрий фосфаты - 7,2 г.
- Су - 1000 мл.

Автоклавта зарарсыздандырылған, стерилизациядан кейінгі рН $7,0 \pm 0,2$.

Егер жоғарыда көрсетілген ерітіндіде сұйылту зерттелетін үлгінің микробқа қарсы әсерін жоймаса, онда Твин-80 немесе лецитин концентрациясын арттырыңыз. Балама буферлік ерітіндіге дәрілік заттардың немесе консерванттардың микробқа қарсы әсерін жоятын арнайы инактиваторларды қосуға рұқсат етіледі (6-кесте).

6-кесте. Консерванттардың микробқа қарсы әсер ететін инактиваторлары

Консервант түрі	Инактиватор	Еріткіштегі концентрация
Фенолдар	Натрия лаурилсульфат Твин-80 және лецитин Жұмыртқа сарысы	4 г/л 30 г/л и 3 г/л 5–50 мл/л
Ағзалы-сынапты қосылыстар	Натрий тиогликолаты	0,5–5 г/л
Галогендер	Натрий тиосульфаты	5 г/л
Төрттік аммоний қосылыстары	Жұмыртқа сарысы	5–50 мл/л

Инактиватор болмаған жағдайда зерттелетін үлгіні егістік пен қоректік ортаның көлемдерінің арақатынасын өзгерту арқылы сұйылтады немесе мембраналық фильтрация әдісін қолданады.

Стерилділік сынағы

Сынақ үшін сұйық тиогликоль ортасы, сұйық соя-казеин ортасы немесе Сабуро сұйық ортасы қолданылады. Сұйық тиогликол ортасы аэробты және анаэробты бактерияларды анықтау үшін қолданылады. Саңырауқұлақтарды анықтау үшін сұйық соя-казеин ортасы немесе сұйық Сабуро ортасы қолданылады.

Сынақ үшін кестеде көрсетілген мөлшерде дәрілік заттың үлгілері алынады (7-кесте).

7-кесте. Талдау жүргізу үшін зерттелетін үлгі сериясынан бірлік саны (ампула, флакон және т. б.)

Сериядағы бірліктер саны	Талдау жүргізу үшін бірліктер саны (кем емес)
1	2
Парентеральді дәрілік заттар: 100-ден артық емес 100-ден 500-ге дейін 500-ден астам Үлкен көлемдегі парентеральді дәрілік заттар Антибиотиктер, қатты түрлері, "ангро" (5г астам)	10% немесе 4 (ең көп) 10 2% немесе 20 (ең кішісін алады) 2% немесе 10 (ең кішісін алады) 6

Инъекцияға жатпайтын дәрілер (оның ішінде офтальмологиялық): 200-ден аспайды 200-ден астам Бір дозалық қаптамадағы препараттар	5% немесе 2 (ең көп) 10 «Парентеральді препараттар» бағанасын қараңыз.
Қатты формалар, «ангро»: 4 қаптамадан артық емес 4-тен жоғары, бірақ 50-ден көп емес 50-ден астам	Әрқайсысы 20% немесе 4 (ең көп) 2% немесе 10 (ең көп)

Үлгілерді ашу кезінде олардың сыртқы бетінде болуы мүмкін микроорганизмдермен контаминациясына жол берілмейді. Сауыттардың ампулалары мен тығындарын 96% ректификацияланған этил спиртімен сүртеді және фламбирлейді. Әр қоректік ортаға себу үшін кестеде келтірілген зерттелетін үлгінің мөлшері қолданылады (8-кесте).

8-кесте. Қоректік ортаға егу үшін үлгінің ең аз мөлшері

Қаптамадағы дәрілік заттың саны	Егуге арналған үлгінің саны
Сұйықтық: 1 мл-ден аз 1–40 мл 40–100 мл 100 мл-ден астам Антибиотиктер Суда немесе изопропилмиристен эритін басқа препараттар	Толық көлем 1/2 г жиынтық, бірақ 1 мл 20 мл кем емес Құрамы 10%, бірақ 20 мл-ден аспайды 1 мл Пакет жиынтығы, бірақ аз емес 0,2 г
Эмульсияға немесе суспензиялауға болатын ерімейтін препараттар, жақпа және кремдер	Қаптаманың ішіндегісі, кемінде 0,2 г
Қатты: 0,05 г-нан аз 0,05–0,3 г 0,3–5 г 5 г артық	Барлық жиынтық 1/2 г жиынтық, бірақ 0,05 г артық емес 0,150 г 0,500 г

1. Мембраналық сүзу әдісі

Мембраналық фильтрация әдісі айқын микробқа қарсы әсері бар препараттардың және көлемі 100 мл-ден астам ыдыстағы препараттардың стерильділігін анықтау үшін қолданылады. Ерекшелік – суда немесе изопропил миристен эритін микробқа қарсы белсенділігі бар препараттар.

Сынақ аseptикалық жағдайда зерттелетін ерітіндіні айдауға және сүзуге болатындай етіп орнатылуы керек сүзгі қондырғысының көмегімен жүзеге асырылады. Сынақтар минутына 55-75 мл су шығынында 93,3 кПа (70 см

сынап бағанасы) вакуумда жүргізіледі. Стерильді жабық жүйе болып табылатын және сонымен қатар ерітінді сүзу принципі бойынша жұмыс істейтін жабдықты пайдалануға рұқсат етіледі, бұл ретте мембрана сүзгіден кейін стерильді орта қосылатын контейнерде сақталады. Кеуек өлшемі $0,45 \pm 0,02$ мкм және сыртқы диаметрі 47 мм болатын мембраналық сүзгілер қолданылады. Целлюлоза нитраты сүзгілері сулы, майлы және әлсіз спирт ерітінділері үшін, целлюлоза ацетаты концентрлі спирт ерітінділері үшін және т.б. үшін қолданылады. Гидрофобты фильтр жиегі және сорбциялық қабілеті төмен сүзгілеу кезінде дәрілік заттардың жоғалуын азайтады. Бактериостатикалық немесе фунгистатикалық әсері жоқ препараттар үшін сүзгілеу алдында ылғалдандырылған гидрофобты жиегі жоқ сүзгілерді қолдануға болады.

Жабдықтар мен сүзгілер зарарсыздандырылады және стерильді жағдайларда сақталады.

Майдағы ерітінді түріндегі препараттарды зерттеген кезде сүзгі мен қондырғыны талдау алдында мұқият кептіру керек.

Негізгі дайындықтар

Қаптамадағы сұйық дәрілік зат араласады, зерттеуге қажетті сынама сынамаcының мөлшері алынады (8-кесте) және асептикалық түрде бір немесе бірнеше сүзгілерге ауыстырылады. Мембраналық фильтрация вакуумда немесе қысым астында жүргізіледі.

Егер зерттелетін үлгіде микробқа қарсы әсері болса немесе құрамында консервант болса, онда изотониялық 0,9% натрий хлоридінің ерітіндісін немесе №1 сұйықтықты (1 г ферменттік пептонды 1000 мл суда ерітеді, сүзгіден өткізеді немесе мөлдір болғанша центрифугалайды, құйылады) ыдыстар мен стерильденген, стерилизациядан кейінгі рН – 7,1). Сынақ жуу сұйықтығының соңғы бөлігінің микроорганизмдермен ластануын қоспағанда жүргізіледі.

Сүзу жылдамдығын арттыру үшін тұтқыр сұйықтықтарды немесе суспензияларды сүзгіге қоймас бұрын, асептикалық түрде барлық үлгіге сәйкес еріткіштің жеткілікті мөлшерін қосыңыз.

Егер зерттелетін үлгінің құрамында лецитин, май немесе консервант болса және микробқа қарсы әсері болса, онда сұйықтық жоқ. 2 (1000 мл №1 сұйықтыққа 1 мл твин-80 қосылады, ыдыстарға құйылады және стерильденеді, стерилизациядан кейінгі рН 7,1).

Май негізіндегі жақпа және майдағы су эмульсиясы тесігі диаметрі 0,22 мкм мембраналар арқылы мембраналық сүзу арқылы алдын ала зарарсыздандырылған изопропил миристатта (ИПМ) ерітіледі. Стерильді еріткіш және қажет болған жағдайда сынақ үлгісі сүзгілеу алдында тікелей 44°C-ден аспайтын температураға дейін қыздырылады. Алдымен мембрана арқылы стерильді 5 мл ИПМ өтеді. Содан кейін препарат ерітіндісі ИПМ-ге сүзіледі. Процестің максималды тиімділігі үшін ерітінді қабаты сүзгіден

жоғары болуы керек. Сүзуден кейін мембрана алдымен №1 сұйықтықтың екі порциясымен жуылады. 2, әрқайсысы 200 мл, содан кейін 100 мл сұйықтық №2. 1. Сынау кезінде твин-80 қоректік ортаға 1 г/л жылдамдықпен қосылады.

Егер препараттың құрамында вазелин болса, сүзгілерді жуу үшін №3 сұйықтық қолданылады (5 г ферменттік пептон, 3 г ет сығындысы және 10 г твин-80 1000 мл суда ерітіледі, ыдыстарға құйылады және зарарсыздандырылады, Стерилизациядан кейінгі рН 6, 9). Сүзгіден бұрын 200 мл сұйықтық кетеді. Процестің максималды тиімділігі үшін ерітінді қабаты сүзгіден жоғары болуы керек. Үлгіні сүзгеннен кейін сүзгіні №1 сұйықтықтың үш порциясымен жуады. 3 x 100 мл.

Егер препарат еккіш-түтіктерде шығарылса, онда әрбір еккіш-түтіктің ішіндегісін мембраналық сүзгілер блогының екі воронкасына ауыстырады немесе барлық сынаманы кейіннен сүзгіге ауыстыру үшін стерильді пробиркаға алады.

Қатты дәрілік түрлерден (антибиотиктерден басқа) сұйықталу қолдану жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес дайындалады.

Стерильді аэрозольдық құрамдардың ішіндегісін асептикалық жолмен алып тастайды және бүріккіш қақпақшаның штоктарын қысып, стерильді колбаға орналастырады. Мүмкіндігінше, пропеллент булану арқылы жойылады. Колбаға №2 сұйықтық қосып, абайлап араластырыңыз.

Бақылау кезінде мембраналық сүзгілеу әдісінің валидациясы (әдіс қолайлылықтың алдын ала белгіленген критерийлеріне жауап беретін нәтижелерді тұрақты беретініне жоғары сенімділік дәрежесін қамтамасыз ететін рәсім)

Зерттеу барысы

Сүзгіленгеннен кейін сүзгілер сүзгі ұстағыштан асептикалық түрде алынып, сұйық тиогликоль ортасына, сұйық соя-казеин ортасына немесе Сабуро сұйық ортасына орналастырылады. Жабық жүйені қолданған кезде канистрлер ортаның тең көлемімен толтырылады.

Бұл жағдайда тиогликоль ортасын аэрациядан аулақ болу керек. Дақылдарды кемінде 14 күн инкубациялайды. Сұйық тиогликоль ортасында $32,5 \pm 2,5$ С температурада және сұйық соя-казеин ортасында немесе Сабуро сұйық ортасында (себу әдісіне қарамастан) $22,5 \pm 2,5$ С температурада, қоректік ортаны мезгіл-мезгіл қарап отырыңыз.

Микроорганизмдердің өсуі көзбен анықталады.

2. Тікелей себу әдісі

Үлгіні дайындау

Фильтрленбейтін сұйықтықтың белгілі бір көлемін (8-кесте) асептикалық жағдайда алып, қоректік ортаға себеді.

Майлардағы ерітінділер болып табылатын дәрілік үлгілерді зерттеу үшін алдымен қоректік ортаға сынақ жағдайында микробқа қарсы әсері жоқ концентрацияда 10 г/л твен-80 немесе басқа эмульгатор қосылады.

Майлар мен кремдерді зерттеу үшін 20 сынама алынады және әрқайсысы 10-нан 2 топқа бөлінеді. Сыналатын үлгілер 1:10 сұйылтуда сәйкес эмульгатормен сәйкес стерильді еріткіште, мысалы, №1 сұйықтықта эмульсияланады. Алынған эмульсия эмульгаторы жоқ қоректік ортаға енгізіледі.

Егер зерттелетін үлгіде сынақ жағдайында микробқа қарсы белсенділік болса, ол қолайлы инактиваторларды қосу немесе қоректік ортаның мөлшерін арттыру арқылы жойылады. Майлардағы сынама ерітінділерінің инокуляциясы күн сайын абайлап араластырылады. Дегенмен, анаэробты микроорганизмдерді анықтау үшін тиогликоль немесе эквивалентті ортаны пайдаланған кезде, анаэробты жағдайларды бұзбау үшін шайқау немесе араластыру мүмкіндігін барынша азайту керек.

Дәрілік препараттың құрамында майы қиын эмульгацияланатын өнімдер болса, үлгіні 40°C-қа дейін (ерекше жағдайларда, 45°-қа дейін) бір уақытта қыздыра отырып, стерильді еріткіште тиісті концентрациядағы белгілі бір эмульгаторды қолдануға рұқсат етіледі. С) 30 минуттан аспайды.

Ұнтақ немесе суспензия түріндегі қатты дәрілік нысандар (егер ыдысқа стерильді еріткіш қосылса) кестеде көрсетілген мөлшерде тасымалданады. Сұйық тиогликоль ортасына, сұйық соя-казеин ортасына немесе сұйық Сабуру ортасына салып, ақырын араластырыңыз. (8 кесте)

Зерттеу барысы

Дақылдар кем дегенде 14 күн инкубацияланады температурада:

- Сұйық тиогликольді ортада $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ температурада
- $22,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ Соя казеин сұйықтығы немесе Сабуру сұйық ортасы (егу әдісіне қарамастан), культура ортасын кезеңді түрде қарай отырып.

Микроорганизмдердің өсуінің болуы көзбен анықталады. Егер зерттелетін үлгі қоректік ортаның лайлануын тудырса және микроорганизмдердің өсуінің бар немесе жоқтығын көзбен анықтау мүмкін болмаса, 14 күннен кейін сынақ басталғаннан кейін бірдей стерильді ортасы бар пробиркаларға кем дегенде 1 мл бұлыңғыр ортаны құйыңыз. Түпнұсқа және қайталанатын дақылдарды инкубациялаңыз. Сынақтың басынан бастап жалпы инкубация уақыты кем дегенде 14 күн, бірақ 18 күннен аспауы керек.

3. Стерильділікке сынақтар жүргізу кезінде нәтижелерді түсіндіру

Егер микроорганизмдердің өсуі болмаса, зерттелетін үлгі сынақ талаптарына сай деп есептеледі. Көрнекі түрде бақыланатын және микроскопиялық зерттеу арқылы расталған микробтардың өсуі болған жағдайда, зерттелетін үлгіге қатысы жоқ себептер бойынша сынама сенімсіз деп танылған жағдайларды қоспағанда, зерттелетін үлгі стерильділік сынағының талаптарына сәйкес келмейді деп саналады. Төмендегі шарттардың біреуі немесе бірнешеуі орындалса, сынақ нәтижелері жарамсыз болуы мүмкін:

- сынақ кезінде қоршаған ортаны микробиологиялық бақылаудың қанағаттанарлықсыз нәтижелері алынды;
- сынақ кезінде жіберілген қателер анықталды;
- теріс бақылауда микроорганизмдердің өсуі анықталды;
- зерттелетін үлгіден оқшауланған микроорганизмдер идентификацияланғаннан кейін осы түрдің немесе түрдің өсуінің себебі сынақта пайдаланылған материалдар немесе әдістемелер екені біржақты мойындалса;
- қоректік орта стерильді болмаса немесе оның өсу қасиеттері қанағаттанарлықсыз болса.

Сынақ нәтижелері сенімсіз болып табылса, ол бастапқыдағы үлгілердің бірдей санында қайталаынады. Қайта сынау кезінде микроб өсімі анықталмаса, өнім стерильділік сынағынан өтті деп есептеледі. Егер

қайталама сынақ нәтижесінде микроорганизмдердің өсуі анықталса, препарат стерильділік сынағынан өтпеді деп есептеледі.

3.2.2. Микробиологиялық тазалықты анықтау

Микробиологиялық тазалық сынағы мыналарды қамтиды:

- сынау алдында әртүрлі дәрілік формалардың үлгілерін дайындау;
- талдау үшін сынама алу;
- өмірге қабілетті бактериялар мен саңырауқұлақтарды сандық анықтау;
- стерильді емес дәрілік препараттарда болуы рұқсат етілмейтін немесе шектелген бактериялардың жекелеген түрлерін анықтау және сәйкестендіру.

Сынақ сынақ үлгілерінің ластануын болдырмау үшін асептикалық жағдайларда жүргізіледі.

Препараттың микробқа қарсы әсерін анықтау

Бақылауды жүргізбес бұрын зерттелетін дәрілік заттың микробиологиялық тазалығына сынау жағдайында бактериялар мен саңырауқұлақтардың жекелеген түрлерінің өсуін тежейтін микробқа қарсы әсері бар-жоғын анықтау қажет, өйткені бұл кәте бағалауға әкелуі мүмкін. (талдау нәтижелері бойынша) Микробқа қарсы белсенділікті анықтау үшін сыналатын микроорганизмдер қолданылады: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella abony* IHE 103/39, *Pseudomonas aeruginosacadic aeruginosa*2AT6ATCC, *Canphy9dacodic abony* 6AT68, 10231, *Aspergillus niger* ATCC 9642.

Микробқа қарсы белсенділіктің болуына тест төменде сипатталған әдістердің бірімен жүзеге асырылады. Препараттың қажетті сұйылтуларын (1:10, 1:50, 1:100, 1:500 және 1:1000) сериялық сұйылту әдісімен натрий хлориді және пептон рН 7,0 фосфатты буфер ерітіндісін пайдалана отырып дайындаңыз.

1. Микробиологиялық тазалықты сынау жағдайында микробқа қарсы белсенділікті анықтау әдісі

Препараттың әрбір сұйылтуына 1 мл мөлшерінде диаметрі 90 мм алты Петри табақшасына қосылады, оның екеуіне 0,2 мл *V. subtilis* споралары суспензиясы, 0,2 мл культура суспензиясы қосылады. Конидий *A. niger* 0,2 мл суспензия. Бактериялары бар ыдыстар 10–15 мл ерітілген қоректік агармен толтырылады және $47,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ дейін салқындатылады, саңырауқұлақтар дақылдары бар ыдыстар Сабуро ортасының бірдей мөлшерімен толтырылады. Препараттың әрбір сұйылтуынан 1,0 мл 10 мл сұйық ортасы бар № 3 және 8 (немесе ұқсас) бар пробиркаларға қосылады, содан кейін 1 мл *E. coli*, *Salmonella abony*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, тиісінше әрбір микроорганизм бөлек қосылады. Препараттың сұйылтуларының орнына бақылау табақшалары мен пробиркаларға бірдей мөлшерде еріткіш қосылады. Екі рет қайталауда жинақталған тәжірибе. №1,3,8 ортадағы егістіктерді $32,5 \pm 2,5$ оС температурада 48 сағат (орта

№3, 8) және 5 тәулік (сәрсенбі №1). №2 ортадағы егістіктерді $22,5 \pm 2,5$ С температурада 5 тәулік бойы инкубациялайды.

Инкубациялық кезең аяқталғаннан кейін препаратсыз бақылау табақшалары мен пробиркаларда зерттелетін микроорганизмдердің типтік өсімінің пайда болуы және препараттың әртүрлі сұйылтулары бар орталарда зерттелетін штаммдардың өсуінің болуы немесе болмауы белгіленеді. Нәтижелерді есепке алуды қиындататын лайлану немесе қоректік ортаның түсі өзгерген жағдайда агар орталарында субкультуралар жасалады. *E. coli*, *S. abony*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* типтік колонияларының өсуімен зерттелетін препараттың микробқа қарсы әсерінің жоқтығы байқалады.

2. Көшіру әдісі

Суда ерімейтін (суспензиялар, эмульсиялар және т.б.) немесе түсті қосылыстар үшін репликация әдісін қолданған дұрыс.

Стерильді Петри табақшасына әрбір сұйылтылған сынама препаратынан 1 мл қосыңыз. Бақылау табағына сұйылтуды дайындау үшін пайдаланылған 1 мл еріткіш қосыңыз. Тәжірибелер мен бақылауларда Петри табақшасына ерітілген және $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ дейін салқындатылған 10-15 мл соя-казейн агары немесе орта 1 қосылады, қалған ыдыстарға Сабуро ортасының тең мөлшерін қосады және мұқият араластырады. Тәжірибе екі рет қайталанатын етіп орнатылған.

Агар қатқаннан кейін ыдыстар ортаның бетіндегі конденсатты кетіру үшін кептіріледі және әрбір тексерілген бактериялық және саңырауқұлақ штаммының бляшка суспензиялары бактериялық сақина, тамшуыр немесе репликатор арқылы 1 және 2 (немесе ұқсас) орталарға қолданылады. Казейнді соя агары немесе №1 ортасы бар пластиналар $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ температурада 48 сағат бойы инкубацияланды. Сабуро ортасы бар пластиналар $22,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ температурада 5 күннен аспайтын инкубацияланды.

Нәтижелерді есепке алу және интерпретациялау.

Зерттелетін микроорганизмнің бақылаудағыдай өсуі «+» белгісімен, өспеуі «-» белгісімен, ал әлсіз, баяу немесе тежелген өсу «+/-» белгісімен белгіленеді. Микробқа қарсы заттың болуы туралы қорытынды, егер препараты бар қоректік ортадағы бақылаумен салыстырғанда ыдыстағы колониялар санының айтарлықтай төмендеуі (70%-дан астам) немесе зерттелетін микроорганизмнің өсуінің жоктығы байқалса жасалады.

Микробқа қарсы белсенділігі жоқ препараттың бірінші сериялық сұйылтуы тиісті қоректік ортаға егу үшін қолданылды.

Дәрілік заттардың бактерияға қарсы әсерін жою әдістері.

Препараттың Бактерияға қарсы әсерін жою үшін тиісті спецификалық (мысалы, парааминобензой қышқылы және бета-лактамаза) немесе спецификалық емес (твин-20, твин-80, соя немесе жұмыртқа лецитині және т. б.) инактиватор пайдаланылады, препараттың сұйылтылуын арттырады, микробтық ұрықтанудың рұқсат етілген диапазоны шегінде еріткіштің үлкен көлемін пайдалану; егер зерттелетін препараттың табиғаты мүмкіндік берсе, препараттың қолданылуы мембраналық сүзу әдісі, содан кейін сүзгіні тазарту, яғни препарат суда немесе изопропил миристатында ериді.

Препараттың суда немесе изопропил миристатта ерімейтіндігіне байланысты мембраналық фильтрацияны қолдану мүмкін болмаса және зерттелетін белгілі бір микроорганизмге қарсы оның бактерияға қарсы әсерін жоюдың жоғарыда аталған әдістерінің барлығы тиімсіз болса, мұндай сынақтар жүргізілмейді.

Сынамаларды алу және талдауға дайындау ерекшеліктері.

Зерттелетін дәрілік заттың әрбір партиясынан көлеміне қарамастан, талдау үшін дәрілік заттың әртүрлі қаптамаларының жеткілікті саны (кемінде 3-5) таңдалады.

Қатты дәрілік нысандарды талдау кезінде *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* және *Escherichia* таяқшаларының болуына 1 г препараттағы бактериялар мен саңырауқұлақтардың жалпы санын анықтау үшін 10 г сынама алынады; сынама 10 г - сальмонеллалардың болуы үшін.

Таблеткаларды, дражелерді, түйіршіктерді және басқа да қатты препараттарды зерттеген кезде 10 г үлгі (егер мақалада өзгеше көрсетілмесе) стерильді фарфор ерітіндісінде немесе арнайы жабдықта ұсақталады, содан кейін 100 мл буферлік ерітіндіге ауыстырылады, микроорганизмдердің сандық және сапалық анықтауын жүргізу.

Капсулаларды зерттеген кезде 10 г үлгіні құрамында 5%-дан аспайтын твин-80 бар 100 мл буферлік ерітіндіге ауыстырады және 40°C аспайтын температураға дейін қыздырады. Капсулаларды буферлік ерітіндіде суспензиялаудан кейін микроорганизмдердің сандық және сапалық анықтауы жүргізілді.

Жұмсақ дәрілік формаларды талдау кезінде бактериялар мен саңырауқұлақтардың жалпы санын анықтау үшін 10 г препарат қолданылады, 1 г препаратта *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia tаяқшаларының* болуы, 10 г препараттың болуы анықталады. Үлгілер 1 г препаратта *Enterobacteriaceae* бар-жоғына сыналады.

Сумен оңай араласатын майларды, кремдерді, суппозиторийлерді зерттеу кезінде салмағы 10 г үлгіні 100 мл буферлік ерітіндісі бар стерильді колбаға және диаметрі 5-6 мм шыны түйіршіктерге салады. Қоспаны су моншасында 40°C аспайтын температураға дейін қыздырып, микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау үшін біртекті эмульсия алынғанша қатты шайқады.

Егер жұмсақ гельді сумен араластыру қиын болса, 10 г үлгіні стерильді твин-80 ерітіндісімен үлгі көлемінің 1/2 бөлігінен (осы мысалда 5 г) аспайтын мөлшерде араластырыңыз. Қоспаны су моншасында немесе термостатта 40°C-тан аспайтын температураға дейін (ерекше жағдайларда, 45°C-қа дейін) қыздырып, ақырын араластырады. Бұл жағдайда қыздыру уақыты 30 минуттан аспауы керек. Тиісті температураға дейін алдын ала қыздырылған стерильді фосфат буферінің қажетті мөлшерін және диаметрі 5-6 мм шыны түйіршіктерді қосыңыз. Микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау үшін 1:10 сұйылтуда біртекті эмульсия алынғанша қоспаны ақырын араластырды.

Қажет болса, стерильді твин-80 тиісті концентрациясы бар фосфатты буферленген физиологиялық ерітіндіні пайдаланып, келесі 10 есе сұйылтуларды дайындаңыз.

Сұйық дәрілік формаларды талдау кезінде *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* және *E. coli* бар-жоғын анықтау үшін 1 мл препараттағы бактериялар мен саңырауқұлақтардың жалпы санын анықтау үшін 10 мл сынама және ішектің бар-жоғын анықтау үшін 10 мл үлгі қолданылады. Сандық және сапалық сынақтар, 10 мл - сальмонеллаларды анықтау үшін.

Ерітінділерді, суспензияларды, сироптарды, препараттарды зерттеген кезде қоспаны және микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау үшін 10 мл үлгіні 90 мл буферлік ерітіндіге ауыстырады.

Майлы ерітінділерді, эмульсияларды зерттеу кезінде 10 мл сынаманы құрамында 5%-дан аспайтын Твин-80 Бар 90 мл буферлік ерітінді және диаметрі 5-6 мм шыны шарлары бар стерильді колбаға салады, қоспаны су моншасында 40°C-тан аспайтын температураға дейін қыздырады және микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау үшін біртекті эмульсия алғанға дейін қарқынды сілкіп жіберді.

Майлы ерітінділерін, эмульсияларды зерттеу кезінде 10 мл үлгіні құрамында 5%-дан аспайтын твен-80 және диаметрі 5-6 мм шыны түйіршіктері бар 90 мл буферлік ерітіндісі бар стерильді колбаға салады.

Қоспаны су моншасында 40°C аспайтын температураға дейін қыздырып, микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау үшін біртекті эмульсия алынғанша қатты шайқады.

Аэрозольдік талдауда 1 г препараттағы аэробты бактериялар мен саңырауқұлақтардың жалпы санын анықтау, *Pseudomonas aeruginosa* және *Staphylococcus aureus* бар-жоғын анықтау үшін 3 г сынама және энтеробактериялардың болуын тексеру үшін 3 г сынама алынды. Клапанның өзегін (саптаманы) қайта-қайта басу арқылы үлгі алыңыз.

Спирт негізіндегі аэрозольдерді зерттеу кезінде микроорганизмдерді араластыру және сандық және сапалық анықтау үшін 3 г үлгіні (пропеллантты буланғаннан кейін) 30 мл буферлік ерітіндіге ауыстырады.

Май негізіндегі аэрозольдер сыналатын болса, 3 г үлгіні (отынды буландырудан кейін) диаметрі 5% твин-80 және 5-6 мм-ден аспайтын 30 мл-ге ауыстырыңыз. Қоспаны су моншасында 40°C аспайтын температураға дейін қыздырып, микроорганизмдерді сандық және сапалық анықтау үшін біртекті эмульсия алынғанша қатты шайқады.

Қатты негіздегі аэрозольдер үшін микроорганизмдерді араластыру және сандық және сапалық анықтау үшін 3 г үлгіні (пропеллант буланғаннан кейін) 30 мл буферлік ерітіндіге жіберіңіз.

Трансдермальды пластырды таңдаған кезде 20 бірлік үлгіні пайдаланыңыз. Залалсыздандырылған құралдарды пайдаланып 10 пластырдың әрқайсысынан қорғаныш пленканы алыңыз. Қажет болған жағдайда пластырды аса ұсақ кесектерге стерильді қайшымен кесіп, оларды сыйымдылығы 1000 мл, құрамында 500 мл стерильді буферлік ерітінді бар колбаға және диаметрі 5-6 мм шыны шарларға салып, су моншасында 40 °С-тан аспайтын температураға дейін 30 минут бойы қатты сілкіп жылытыңыз. Алынған шайындының 50 мл-і микроорганизмдерді мембраналық сүзу және көк ірің таяқшасын, алтын түсті стафилококкты бөлу әдісімен сандық анықтау үшін пайдаланылды.

Enterobacteriaceae оқшаулау және санын анықтау үшін келесі 10 пластырь қолданылды, олар лактозалық сорпаға қосылды (орта саны 11).

Егер пластырдың микробқа қарсы белсенділігі белгілі болса, еріткішке сәйкес инактивтендіргіш агент (твин-80 немесе лецитин) қосылады. Егер трансдермальды пластырь лосьоны ерімейтін болса және мембраналық фильтрацияны пайдалану мүмкін болмаса, тікелей себу әдісі қолданылады.

Аэробты бактериялар мен саңырауқұлақтарды сандық анықтау әдістері

Ұсынылған әдіс аэробты жағдайда өсетін мезофильді бактериялар мен саңырауқұлақтарды сандық анықтауға бағытталған.

Дәрілік заттың табиғатына және оның физика-химиялық қасиеттеріне қарай агар пластина әдісі (терең, екі қабатты, беттік, тереңдік-

модификацияланған), мембраналық фильтрация немесе ең ықтимал сандық (MPN) түтік әдістерінің бірі қолданылады.

1. Агар пластинасының әдісі

Микроорганизмдерді өсіру үшін агардандырылған қоректік орталар қолданылады: соя-казейн агары немесе №1 орта, құрғақ, микробтық ластануды бақылау үшін - бактерияларды өсіру үшін, Сабуро агар немесе №2 орта, құрғақ, микробтық ластануды бақылау үшін - саңырауқұлақтарды егу үшін. Егуді $32,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ температурада бактериялардың өсу ортасында және $22,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ температурада саңырауқұлақтар ортасында өсіріңіз. Әрбір үлгі сұйылту үшін көрсетілген ортасы бар кем дегенде екі Петри табақшасын пайдаланыңыз. Ерітуден кейін ортаны $45 \pm 5^{\circ}\text{C}$ температураға дейін салқындатады және Петри табақшасына қажетті мөлшерді қосады.

Терең әдіс

Диаметрі 90 мм стерильді Петри табақшасына талдауға дайындалған 1 мл үлгіні құйыңыз. 15-20 мл агар ортасын қосып, тез араластырыңыз. Петри табақшасының диаметрі неғұрлым үлкен болса, орта мөлшері де соғұрлым көп болады. Агар қатқаннан кейін пластина төңкеріліп, егу инкубацияланады.

Екі деңгейлі әдіс

Әрбір стерильді 90 мм Петри табақшасына 15-20 мл агар ортасын қосып, қатқанша күтіңіз. Петри табақшасының диаметрі неғұрлым үлкен болса, орта мөлшері де соғұрлым көп болады. Талданатын 1 мл үлгіні 4 мл сәйкес ерітілген және салқындатылған қоректік ортасы бар түтікке құйыңыз, Пробирканы тез араластырыңыз және лиофилденген агар бетіне ауыстырыңыз. Петри табақшасында ортаның үстіңгі қабаты айналмалы қозғалыстармен біркелкі таралады. Дайын болғаннан кейін ыдыстар төңкеріліп, инкубациялау үшін термостатқа қойылды.

Беттік әдіс

Диаметрі 90 мм әрбір зарарсыздандырылған Петри табақшасына 15-20 мл еріген және салқындатылған қоректік ортаны қосады және қатуына мүмкіндік береді. Петри табақшасының диаметрі неғұрлым үлкен болса, орта мөлшері де соғұрлым көп болады. Агар пластинасының бетін құрғатыңыз. Агарға 0,1 мл талданған үлгіні қосып, ортаның бетіне шпательмен біркелкі таратыңыз. Пластинаны төңкеріп, инкубациялау үшін инкубаторға салыңыз.

Модификацияланған тереңдік әдісі

Диаметрі 90 мм стерильді Петри табақшасына талдауға дайындалған 1 мл үлгіні құйыңыз. 7-10 мл еріген және салқындатылған ортаны қосып, айналмалы қозғалыспен жылдам араластырыңыз. Агар қатқаннан кейін пластинаны төңкеріп, инкубациялайды. Нәтижелер 48-72 сағаттан кейін тіркелді.

Пластина әдісімен дақылдардың нәтижелерін есептеу

Күнделікті егінді тексеріңіз. Колонияларды 48-72 сағаттан кейін (алдын ала нәтижелер) және 5 күннен кейін санайды. (соңғы нәтиже).

Сенімді нәтижелер алу үшін 30-дан 300-ге дейін бактерия колониясы және 10-100 саңырауқұлақ колониясы бар пластиналарды таңдаңыз. Егер екі дәйекті сұйылту ескерілсе, бір пластинадағы колониялар саны жоғарыда көрсетілген диапозонда болады және нәтиже төменгі сұйылтудан есептеледі.

Егер бір пластинада орта есеппен 300-ден астам бактерия колониясы немесе 100-ден астам саңырауқұлақ колониясы өсіп тұрса, үлгіні бірнеше реттік сұйылту арқылы сәйкес егуді таңдаңыз.

Егер бір пластинаның орташа өсімі 30 бактерия колониясынан және 10 саңырауқұлақ колониясынан аз болса, бактериялар мен саңырауқұлақтардың сандық құрамы қолда бар нәтижелер негізінде есептеледі.

Қоректік ортада микробтардың өсуі болмаған жағдайда нәтижелер келесідей болады: Препарат 1:10 сұйылту кезінде егу кезінде – «1 г (немесе 1 мл) препараттың құрамында 10 бактериядан (немесе саңырауқұлақтардан) аз», препарат егілгенде 1:100 сұйылтуға егілгенде - «Препараттың 1 граммында (немесе 1 мл) 100-ден аз бактерия (немесе саңырауқұлақтар) бар» т.б.

Нәтижелерді интерпретациялау.

Қажет болған жағдайда 1 г немесе 1 мл препараттағы жалпы саны (бактериялар мен саңырауқұлақтар) саңырауқұлақтар санымен салыстырғанда аэробты бактериялардың санын көрсетеді.

2. Мембраналық сүзу әдісі

Мембраналық фильтрация дәрілік заттардың немесе бактерияға қарсы емес заттардың экссудациясы мөлшерін анықтау үшін қолданылады.

Нитроцеллюлоза сүзгілері су, май және сұйылтылған спирт ерітінділері (30%-дан аз) үшін қолданылады. Целлюлоза ацетатынан - Спирт ерітінділері (30%-дан астам), қышқылдар, негіздер үшін мембраналық фильтрация стерильді жағдайда вакуумды пайдалана отырып жүргізіледі.

Үлгілерді әдетте буферлік ерітіндіде 1:10 қатынасында ерітеді немесе бактерияға қарсы инактиваторлар.

Трансдермальды шаю пластырлері мембраналық сүзгіден өтетін әрбір 50 мл мембраналық сүзгіден (бір пластырге баламалы) өткізіледі.

Фильтрацияның сипатына қарай мембрананың өту процесі қоректік ортаны Петри табақшасына құю уақытына байланысты.

Нәтижелерді есепке алу

Бір пластырдегі жұқтырған колонияларды 48-72 сағаттан кейін (алдын ала нәтижелер) және 5 күннен кейін (роникалық нәтижелер) санаңыз.

Микробқа қарсы бөлшектермен сүзілген препараттан мембрананың толық жуылғанын анықтау үшін сүзгіден кейін келесі жуу бөлімінде *Bacillus subtilis* ATCC 6633 және *Candida albicans* ATCC 885-653 1 мл суспензиясынан 1 мл бөлініп алынды. 100 колония құрайтын бірлікке дейін.

Сүзгі тазалау сұйықтығы:

Изотоникалық натрий хлоридінің ерітіндісі 0,9% стерильді рН 7,0.

№1 ерітінді: 1 г ет пептонын 1000 мл суда ерітеді, сүзеді немесе мөлдірлеу үшін центрифугалайды, бөтелкеге құйып, зарарсыздандырады. Стерилизациядан кейінгі рН – 7,0±0,2.

1000 мл №1 сұйықтыққа 2 мл твин-80 сұйықтығын қосып, флаконға құйып, зарарсыздандырыңыз. Стерилизациядан кейінгі рН–6,9 ± 0,2. Егер препараттың құрамында май болса, сұйықтықты пайдаланыңыз.

№3 сұйықтық: 5 грамм етті пептонды, 3 грамм етті сығындысын және 10 грамм твин 80-ді 1000 мл суда ерітіңіз. Құтыларға құйып, зарарсыздандырыңыз. Стерилизациядан кейінгі рН – 6,9±0,2.

3. Ең ықтимал сан әдісі

Сынақ үлгілері ерітінділерде, суспензияларда немесе эмульсияларда дайындалады 1:10, 1:100, 1:1000 тиісті еріткіштерді қолдану арқылы. Сұйық қоректік ортаны 9 мл 12 стерильді пробиркаға құйыңыз.

Пробиркалардың бірінші қатарына 1 мл сынақ үлгісін 1:10 сұйылтуға, екінші қатарға 1 мл 1:100 сұйылтуға, үшінші қатарға 1:100 сұйылтуға қосыңыз. Үлгіні еріту, тоқтата тұру немесе эмульсиялау үшін түтіктердің төртінші қатарына 1 мл еріткіш қосыңыз. Дақылдар 5 күннен аспайды.

Нәтижелерді есепке алу

Микробтардың өсуін көзбен көруге болатын бірінші, екінші және үшінші қатарлардағы түтіктердің санына назар аударыңыз. Түтіктердің төртінші қатарындағы орта (бақылау сұйылтқышы) стерильді болып қалуы тиіс. Алынған үш таңбалы сан 9-кестеде келтірілген 1,0 г немесе 1,0 мл Дәрілік препараттағы өмірге қабілетті микроорганизмдердің неғұрлым ықтимал санына сәйкес келеді.

9-кесте. Микроорганизмдердің ең ықтимал саны

Әрбір қатарда өскен пробиркалар саны			Микроорганизмдердің ең ықтимал саны 1 г-да
Пробиркадағы препараттың мөлшері, мг			
100 мг	10 мг	1 мг	
1	2	3	4
3	3	3	> 1100
3	3	2	1100
3	3	1	460
3	3	0	240
3	2	3	290
3	2	2	210
3	2	1	150
3	2	0	93
3	1	3	160

3	1	2	120
3	1	1	75
3	1	0	43
3	0	3	95
3	0	2	64
3	0	1	39
3	0	0	23

Бактериялардың шығарылуы

Технологиялық процесс кезінде зақымдалған микроорганизмдердің өміршеңдігін қалпына келтіру үшін сұйық қоректік ортада үлгілерді алдынала өсіру қолданылды.

Сыналатын үлгінің 10 г немесе 10 мл-ін 100 мл лактоза сорпасына (орта нөмірі 11) тасымалдаңыз, араластырыңыз және инкубациялаңыз, әдетте 2 сағат, бірақ 5 сағаттан аспайды (үлгінің 1 Г немесе 1 мл-ге тең) 100 мл бай құрама ортаға (моссель сорпасы, №3 орта). Тұқым 18-48 сағат инкубацияланады, ал өсу кезінде бактериялық сақиналар тығыз ортаға себіледі (моссель ағары, № 4 орта) және 18-24 сағат бойы бірдей температурада инкубацияланады.

Тері астындағы патчтарды микробтық тазалыққа тексерген кезде, 10 патчты 500 мл лактоза сорпасына салыңыз (№11 орта) және ортаны көпіршіктемеу үшін абайлап шайқаңыз, кем дегенде 15 минут. 50 мл жуу ерітіндісі кеуек мөлшері 0,45 мкм стерильді мембраналық нитроцеллюлоза сүзгісі арқылы өткізіледі, 100 мл қоректік ортаға (Моссель сорпасы, № 3 орта) ауыстырылады және 18-24 сағат бойы инкубацияланады. Энтеробактерлер мен басқа да грам теріс микроорганизмдерді бөліп алу үшін 18-24 сағат бойы сол температурада өсірілетін тығыз орта (Мозель ағары, №4 орта).

Концентрацияланған ортада грам-теріс таяқшалар колонияларының болуы аталған бактериялармен зерттелетін үлгінің контаминациясын көрсетеді.

Сандық анализ

Егу үшін үш пробирканы қолданыңыз, олардың әрқайсысында 9 мл моссель сорпасы немесе 3 орта бар. Бірінші пробиркаға 1 мл гомогенат а (0,1 г сынамаға сәйкес келеді) енгізеді, жақсылап араластырады және 1 мл (0,01 г сынамаға сәйкес келеді) екінші пробиркаға өткізеді, қайтадан араластырады және 1 мл (0,001 г сынамаға сәйкес келеді) ауыстырады. **Үлгі:** Әр қадамнан кейін тамшуырды өзгертіп, үшінші түтікке салыңыз (сурет. 2). Дақылдар 24-48 сағат ішінде өсірілді.

Enterobacteriaceae сандық талдау хаттамасы

Осу жағдайында Enterobacteriaceae болуын растау үшін сақинаны қатты ортаға (моссель ағары, 4-ші Орта) қайта жағыңыз және шыныаяқты 18-24 сағат инкубациялаңыз. Тығыз ортадағы оң сынақ, өспеген колонияларға теріс сынақ. Enterobacteriaceae және басқа грам-теріс микроорганизмдердің ең көп мөлшерін 1 Г немесе 1 мл үлгісінде 1-кестеге сәйкес анықтаңыз. (10 кесте)

10-кесте. Үлгідегі энтеробактериялар мен басқа грам-теріс бактериялардың санын анықтау

Сыналатын үлгінің тиісті саны			Ең ықтимал саны бактериялардың 1 г үлгі
0,1 г	0,01 г	0,001 г	
1мл гомогената 1	1мл гомогенат 1 асылдандыруда 1: 10	1мл гомогенат 1 асылдандыруда 1: 100	
+	+	+	Более 103
+	+	-	От 10 до 103
+	-	-	От 10 до 2
-	-	-	Менее 10

Ескерту: (+) – оң тест, (-) – теріс тест.

2. Ішек таяқшасын анықтау

1:10 стерильді буферлік ерітіндімен араластырылған зерттелетін үлгілер 100 мл сұйық қоректік ортаға (соя-казеин сорпасы, № 8 Орта) 10 мл-ден (1 г немесе 1 мл-ге тең) ауыстырылды, араластырылды және араластырылды. 18-48 с. С. ішінде инкубациялаңыз. құтының 1 мл ішіндегісін 10 мл Макконка сорпасына немесе 3 ортаға өткізіңіз. Дақылдар 18-24 сағат ішінде өсірілді.

Егер пробиркада біркелкі бұлтты ортада өсу болса, циклды тығыз ортаға - МакКонки агарына немесе № 4 ортаға өткізіңіз. Инокулятты 18-48 сағат (МакКонки агары) немесе 18-24 сағат (M4) инкубациялады. *E. coli* Мака конки агарында қызыл, шырышты емес колонияларды және 4-ші ортада металл жылтырлығы бар қара қызыл колонияларды құрайды, айналасында қара қызыл аймақ бар және шырышсыз. *E. coli*-ге қатысы бар деп күдіктелген колониялар микроскоппен тығыз ортада зерттелді. Жағындыда грам-теріс таяқшалар анықталған кезде жалғыз колонияларды пробиркаларға шабылған соя-казеин агарына себеді (1-сәрсенбі) және 18-24 сағат бойы инкубациялайды.

Растау үшін биохимиялық тесттер қолданылды. Таза дақылдары бар түтіктерден Симмонс агарына (14 сәрсенбі) және соя-казеин сорпасына (15 сәрсенбі) өтіп, цитохромоксидазаның бар-жоғын тексеріңіз. Бактериялардың өсуін немесе жойылуын Симмонс агарында 18-24 сағаттық инкубациядан кейін байқауға болады. Цитратты кәдеге жарату ортаның рН сілтілік жағына ауысуына байланысты (ортаның түсін жасылдан көкке өзгерту). Индолдың болуы Ковач реактивін қосқан кезде соя-казеин сорпасының бетінде қызыл сақинаның пайда болуымен анықталады.

Егер сынамада цитохромоксидазасы жоқ, натрий цитратын кәдеге жаратпайтын және индол түзетін грамтеріс түзбейтін таяқша табылса, Препарат контаминацияланған ішек таяқшасы болып саналады.

***E. coli* сандық анықтау**

E. coli сандық анықтамасы басқа энтеробактериялар сияқты, А гомогенатын Көкнәр сорпасы немесе 3 ортасы бар пробиркаға беру арқылы жүзеге асырылады. *E. coli* болуын растау үшін циклды тығыз ортаға қайта салыңыз (Мака Конки агары, 4-ші орта). Инокулятты 18-48 сағат (МакКонки агары) немесе 18-24 сағат (4 сәрсенбі) инкубациялаңыз.

E. coli - ге тән грам-теріс өзек тәрізді колониялардың ортада болуы оң сынақ, ал бұл колониялардың өсуінің болмауы теріс сынақ болып табылады.

3. *Salmonella* бактерияларының түрлерін анықтау

100 мл соя-казеин сорпасына немесе № 8 ортаға 10 г немесе 10 мл бірегей үлгіні салыңыз және 18-24 сағат инкубациялаңыз. агар; ксилозо-лизин-дезоксихолатты агар; ашық жасыл, фенол қызыл, лактоза-сахароза агары; висмутсульфитті агар-орта 5) және 24-48 сағат бойы инкубациялайды. Лактоза мен сахароза бар қызылдар-күшкентай, жылтыр, түссіз, қызғылт немесе сүт колониялары, әдетте Висмутсульфит агарында қызғылт немесе

қызыл аймақтармен қоршалған, Салмонелла грам-теріс таяқшаларының соққыларынан (5-ші орта), 2-3 тән колониялар (әрқайсысы жеке-жеке) темір трисахаридті агарға (13-ші орта) ауысады, алдымен циклмен көлемді мәдениетті қолданады агардың кесілген жеріне, содан кейін түтіктің түбіне тигізбестен бағанды тесіңіз. Күкіртсутектің пайда болуындағы дененің ортасын қара ету-сальмонеллалардың ерекше қасиеті сонымен қатар кесілген соя-казеин агарын немесе таза мәдениетті қолдана отырып, "Цитохромоксидаза" ферментінің "Цитохромоксидаза" ферментінің болуын тексеру қажет. Сәрсенбі №1. Растау үшін келіп түсетін материалдардың биохимиялық және серологиялық зерттеулері қолжетімді. .

Препараттар *Salmonella spp* бактерияларымен ластанған деп саналады. егер сынамада цитохромоксидазасы жоқ, сахароза мен лактозаны ашытпайтын және күкірт сутегін шығаратын грам-теріс емес түзетін таяқшалар табылса.

4. Көк ірінді таяқшаны анықтау

Сыналатын үлгіні 1: 10 глюкоза буферімен сұйылтыңыз, 10 мл-ге дейінгі көлемді (1 Г немесе 1 мл-ге тең) 100 мл сұйық қоректік ортада (соя-казеин сорпасы, № 8 Орта) қайта есептеңіз, араластырыңыз және 24-48 с. С. егер өсу болса, оларды бөлу үшін селективті қоректік ортаға сақиналарға себіңіз *Pseudomonas aeruginosa* (цетримидті агар, цетилпиридинийхлоридті (ЦПХ) агар - сәрсенбі № .16). Теріс таяқшалар № 9 сәрсенбіде егіліп, көк-жасыл пигмент пиоцианиннің анықтады. Егін өсіреді. 24-48 сағат ішінде.

Белгілердің болуын растау үшін цитохромоксидазаның болуына және бөлінген дақылдардың соя-казеин сорпасында немесе 8-ортада $42 \pm 1^\circ\text{C}$ температурада 18-24 сағат ішінде өсу қабілетіне биохимиялық сынақтар жүргізілді.

Трансдермальды патчтарды микробтық тазалыққа тексерген кезде 10 патчты 500 мл фосфат буферлік ерітіндісіне салыңыз, кем дегенде 15 минут шайқаңыз және сорпада немесе 8 ортада 24-48 сағат инкубациялаңыз. Өсіру, сақиналармен селективті ортаға - жоғарыда сипатталғандай анықталған цетримидті немесе СРС агарына ауыстыру.

Егер сынамада цитохромоксидаза бар және $42 \pm 1^\circ\text{C}$ температурада өсетін көк-жасыл пигментті құрайтын грам-теріс емес түзетін таяқшалар болса, Препарат мыс болып саналды.

5. *Staphylococcus aureus* анықтау

Сынақ үлгісі 1: 10 стерильді буферлік ерітіндімен сұйылтылады, 10 мл (1 Г немесе 1 мл-ге тең) 100 мл сұйық қоректік ортаға (соя-казеин сорпасы немесе 8 орта) ауыстырылады, 24-48 сағат бойы араластырылады және инкубацияланады. Бирд-Паркер немесе 10 сәрсенбі және 24-48 сағат инкубацияланады. Паркер колониялары немесе 10-ортада сары аймақтармен қоршалған алтын сары колониялар *S. aureus* бар екенін көрсетеді.

Сәйкестендіру үшін соя-казеин агарында немесе 1-ортада сыналған *Staphylococcus* таза дақылдарын қолдана отырып, плазмалық агглютинация реакциясы жүргізілді.

Трансдермальды патчтарды микробтық тазалыққа тексерген кезде 10 патчты 500 мл фосфат-буфер ерітіндісіне салыңыз және кем дегенде 15 минут шайқаңыз. 50 мл жуу ерітіндісі стерильді мембраналық нитроцеллюлоза сүзгісі арқылы кеуек мөлшері 0,45 мкм, 100 мл соя-казеин сорпасына немесе № 8 ортаға беріледі және 24-48 сағат инкубацияланады. егер өсу болса, *S. aureus*-ті оқшаулау үшін Вогель-Джонсон, Берд-Паркер агарына немесе № 10 ортаға циклдік қайта егуді орындаңыз.

Егер үлгіде грамоң маннитол анықталса *Fermentococcus* (Вогель-Джонсон ортасы, #10 сәрсенбі) коагулазамен, препарат ластанған болып саналады *S. aureus*.

Микроорганизмдерді анықтауға арналған биохимиялық тесттер

1. Цитохромоксидазаның болуын анықтау

Реагент: п,п-диметил-п-фенилендиамин дигидрохлоридінің 1% ерітіндісі. Ерітінділерді бейтарап жарыққа төзімді шыны құтыда 4-тен 10 °С-қа дейінгі температурада сақтайды, ерітінді түссіз болуы тиіс. Сүзгі қағазының жолағын реагентпен сулаңыз. Соя-казеин агарында немесе № 1 ортада өсірілген 24 сағаттық таза бактериялардың дақылдары үшін платина сақиналарын немесе шыны таяқшаларды қолданыңыз. 1 минут ішінде қою қызыл түс оң оксидаза реакциясын көрсетеді. *Pseudomonas aeruginosa* мәдениеттері оң бақылау, ал *Escherichia coli* мәдениеттері теріс бақылау ретінде қызмет етті.

2. Индолдың болуын анықтау

Ковач Реактиві:

Амил немесе изоамил спирті-75 мл;

п-Диметиламинобензальдегид-5 г;

Тұз қышқылының концентрациясы-20 мл.

Альдегид суспензиясын алкогольде аздап қыздырумен ерітіңіз (су моншасында 50-55°C температурада), салқындатыңыз және баяу қышқыл қосыңыз. Ерітіндіні 4-тен 10°C-қа дейінгі температурада қараңғы жерде сақтаңыз. Егер дұрыс сақталмаса, реагент қоңырға айналады және жарамсыз болады. Сынақ культурасы өскен соя-казеин сорпасы немесе 15 ортасы бар пробиркаға 0,5 мл Ковач реактиві қосылып, ақырын шайқалады. Бірнеше минуттан кейін индолдың қатысуымен түтіктегі орта бетінде қызыл сақина пайда болды. Оң бақылаулар *E. coli* мәдениеттері, ал теріс бақылаулар *S. аbоnу* мәдениеттері болды.

3. Коагулазаның болуын анықтау (реакция үю плазма)

Қоянның құрғақ цитрат плазмасын 0,9% натрий хлоридінің стерильді изотоникалық ерітіндісімен сұйылтыңыз және қоса берілген нұсқаулыққа сәйкес 0,5 мл стерильді пробиркаларға құйыңыз. Соя-казеин агарында немесе

№ 1 ортада өсірілген оқшауланған кокктердің тәуліктік мәдениетінің бір ілмегі пробиркаға салынады. *Staphylococcus aureus* мәдениеттері оң бақылау, ал *Staphylococcus epidermidis* мәдениеттері теріс бақылау ретінде қызмет етті. Сондай-ақ ластанбаған плазманы бақылау қажет. Плазманың үю реакциясы әр сағат сайын 4-6 сағат бойы пробирканы сәл еңкейтіп, бірақ шайқамай тіркеледі.

Плазманың коагуляциясының оң реакциясы болмаған кезде соңғы нәтиже алу үшін инкубация уақыты 24 сағатқа дейін ұлғайтылды.

Коагулазаның болуына сынама плазма коагуляциясы кезінде оң деп саналады.

Микробтық тазалықты анықтаудың сипатталған әдісі стерильді емес фармацевтикалық өнімдерге (субстанциялар мен препараттарға), қосалқы заттар мен жартылай өнімдерге, сондай-ақ микробқа қарсы консерванттардың тиімділігін анықтау үшін және фармацевтикалық компаниялар мен бақылау қызметінің зертханаларындағы өндірістік үй-жайларды бақылау үшін қолданылады.

3.2.3. Дәрілік заттардың стерильділігін және микробтық тазалығын тестілеуге арналған ортаның компоненттері

Қоректік ортаны дәл осы рецепт бойынша, ал құрғақ қоректік ортаны өндірушінің нұсқауларына сәйкес дайындау керек. Қоректік ортаның қажетті рН 25 ± 2 °С деңгейінде белгіленеді, ортаны автоклавта 15 мин температурада стерильдейді.

Егер басқаша көрсетілмесе, 121°С бекітілген зарарсыздандыру процесіне жатады.

Қоректік орта дәрілік препараттың микробтық контаминанттарының өсуі мен дамуын қамтамасыз етуі тиіс.

Құрамында натрий хлориді мен рН 7,0 пептоны бар фосфатты буферлік ерітінді:

Моно алмастырылған калий фосфаты 3,6 г.

Екі алмастырылған натрий фосфаты 7,2 г.

Натрий хлориді 4,3 г.

Пептон (ет немесе казеин) 1,0 г.

Тазартылған су 1000 мл.

Тест-микроорганизмдерді сақтауға арналған жартылай сұйық агар:

Казеиннің панкреатикалық гидролизаты 8,0 г.

Натрий хлориді 5,0 г.

Агар 5,0 г

Тазартылған су 1000 мл.

стерилизациядан кейін РН 7,0 $\pm 0,2$.

Казеин-соя сіңірілген агар:

Казеиннің панкреатикалық гидролизаты 15,0 г.

Папайя соя гидролизаты 5,0 г.

Натрий хлориді 5,0 г.

Агар 15,0 г.

Тазартылған су 1000 мл

стерилизациядан кейінгі рН 7,3 ±0,2.

Аэробты бактерияларды өсіруге арналған үй ортасы-микробтардың таралуын, кептірілуін, әртүрлі өндірушілерді бақылау үшін қолданылатын №1 орта.

Декстроза және антибиотиктері бар Агар Сабуро (антибиотиктері бар декстроза агар Сабуро):

Пептон (ет және казеин) 10,0 г.

Глюкоза моногидраты 40,0 г.

Агар 15,0 г.

Тазартылған су 1000 мл.

стерилизациядан кейінгі рН 5,6 ±0,2 құрайды.

Ашытқы мен көгеруді өсіруге арналған тұрмыстық орта-микробтық ластануды, кептіруді, әртүрлі өндірушілерді бақылауға арналған № 2 орта (декстроза және антибиотиктері бар сабан агары).

Қолданар алдында стерильді ерітінді түрінде 1 л ортаға 0,1 г бензилпенициллиннің натрий тұзы және 0,1 г тетрациклин қосылады немесе стерильдеу алдында 1 л ортаға кезекпен 50 мг хлорамфеникол (1-тетрациклин) қосылады.

Энтеробактерияларды байытуға арналған Мозер сорпасы (Enterobacter Enrichment Broth - Moser):

Желатиннің панкреатикалық гидролизаты 10,0 г.

Глюкоза моногидраты 5,0 г.

Құрғақ сиыр еті 20,0 г.

Моно алмастырылған калий фосфаты 2,0 г.

Екі алмастырылған натрий фосфаты 8,0 г.

Ашық жасыл 0,015 г

Тазартылған су 1000 мл.

рН 7,2 ±0,2.

Ортаны 100 ° С температурада 30 минут қыздырыңыз, содан кейін тез суытыңыз.

Энтеробактериялар үшін үйде байыту ортасы-микробтардың таралуын бақылауға арналған №3 орта, құрғақ, әртүрлі өндірушілер.

Моссель-агар (кристалды күлгін, бейтарап қызыл, өт агар):

Ашытқы сығындысы 3,0 г.

Казеиннің панкреатикалық гидролизаты 7,0 г.

Өт тұздары 1,5 грамм.

лактоза моногидраты 10,0 г.

Натрий хлориді 5,0 г.

Глюкоза моногидраты 10,0 г.

Агар 15,0 г.
Бейтарап қызыл 0,03 г.
Кристалды күлгін 0,002 г
Тазартылған су 1000 мл.
рН 7,4 ±0,2.

Қыздырса қайнау. Оны автоклавта қыздыруға болмайды. Энтеробактерияларды оқшаулауға арналған үй ортасы-микробтардың таралуын бақылауға арналған № 4 орта, құрғақ, әртүрлі өндірушілер.

МакКонки Сорпасы:

Желатиннің панкреатикалық гидролизаты 20,0 г.
лактоза моногидраты 10,0 г.
Сиыр етінің өт қабы 5,0 грамм.
Бромкрезол күлгін 10,0 г.
Тазартылған су 1000 мл.
стерилизациядан кейінгі рН 7,3 ±0,2.

Энтеробактериялар үшін үйде байыту ортасы-микробтардың таралуын бақылауға арналған №3 орта, құрғақ, әртүрлі өндірушілер.

Агар МакКонки:

Желатиннің панкреатикалық гидролизаты 17,0 г.
Пептон (ет және казеин) 3,0 г.
лактоза моногидраты 10,0 г.
Натрий хлориді 5,0 г.
Өт тұздары 1,5 грамм.
Агар 13,5 г.
Бейтарап қызыл 0,03 г.
Кристалды күлгін 0,001 г
Тазартылған су 1000 мл.
стерилизациядан кейінгі рН 7,1 ±0,2.

Стерилизациядан бұрын тұрақты шайқаумен 1 минут қайнатыңыз. Энтеробактерияларды оқшаулауға арналған үй ортасы-микробтардың таралуын бақылауға арналған № 4 орта, құрғақ, әртүрлі өндірушілер.

Дезоксихолат-цитратты агар:

Ет сығындысы 10,0 г.
Ет пептоны 10,0 г.
лактоза моногидраты 10,0 г.
Натрий цитраты 20,0 г.

Темір цитраты 1,0 г.
натрий дезоксихолаты 5,0 г.
Агар 13,5 г.
Бейтарап қызыл 0,02 г.
Тазартылған су 1000 мл.
рН 7,3 ±0,2.

Қайнатыңыз және қайнатыңыз
1 мин, 50°C дейін салқындатып, Петри ыдыстарына құйыңыз. Оны автоклавта қыздыруға болмайды.

Ксилоза, лизин, дезоксихолатты агар (ксилозды, лизинді, дезоксихолатты агар):

Ксилоза 3,5 г.
L-лизин 5,0 г.
лактоза моногидраты 7,5 г.
Сахароза 7,5 г.
Натрий хлориді 5,0 г.
Ашытқы сығындысы 3,0 г.
Фенол қызыл 0,08 г
Агар 13,5 г.
натрий дезоксихолаты 2,5 г.
Натрий тиосульфаты 6,8 г.
Темір-аммоний цитраты 0,8 г.
Тазартылған су 1000 мл.
рН 7,4 ±0,2.

Қайнатыңыз, 50°C дейін салқындатыңыз және Петри ыдыстарына құйыңыз. Оны автоклавта қыздыруға болмайды.

Алмаз жасыл Агар, фенол қызыл агар, лактоза және сахароза агары (Гауһар жасыл агар ортасы):

Пептон (ет және казеин) 10,0 г.

Ашытқы сығындысы 3,0 г.
Натрий хлориді 5,0 г.
лактоза моногидраты 10,0 г.
Сахароза 10,0 г
Агар 20,0 г
Фенол қызыл 0,08 г
Ашық жасыл 0,0125 г
Тазартылған су 1000 мл.
стерилизациядан кейінгі рН 6,9 ±0,2 құрайды.

1 минут қайнатыңыз. Автоклавтан кейін бірден қолданыңыз.

Висмутсульфитті агар:

Ет сығындысы 5,0 г.

Ет пептоны 10,0 г.

Глюкоза моногидраты 5,0 г.

Екі алмастырылған натрий фосфаты 4,0 г.

Темір сульфаты 0,3 г.

Ашық жасыл 0,025 г

Висмут сульфиті 8,0 г.

Агар 15,0 г.

Тазартылған су 1000 мл.

pH 7,6 ±0,2.

Орта автоклавталмайды. Дайындалған орта бұлтты және жасыл болды. Сальмонеллаларды оқшаулауға арналған үй ортасы-микробтық контаминацияны бақылауға арналған № 5 орта, құрғақ, әртүрлі өндірушілер.

Глюкоза сорпасы:

Ет пептоны 10,0 г.

Ет сығындысы 3,0 г.

Натрий хлориді 5,0 г.

Глюкоза моногидраты 10,0 г.

Бромкрезол күлгін 0,02 г

Тазартылған су 1000 мл.

стерилизациядан кейінгі РН 7,2 ±0,2 құрайды.

Энтеробактерияларды анықтауға арналған қолдан жасалған орта-микробтық контаминацияны бақылауға арналған № 6 орта, құрғақ, әртүрлі өндірушілер.

Нитрат сорпасы:

Ет пептоны 8,6 г.

Натрий хлориді 6,4 г.

Калий нитраты 1,5 г.

Тазартылған су 1000 мл.

стерилизациядан кейінгі РН 7,2 ±0,2 құрайды.

Энтеробактерияларды анықтау үшін үйде жасалған орта-микробтардың таралуын бақылауға арналған № 7 орта, құрғақ, әртүрлі өндірушілер.

Казеин соя ас қорыту сорпасы:

Казеиннің панкреатикалық гидролизаты 17,0 г.

Папайя соя қышқылының гидролизаты 3,0 г.

Натрий хлориді 5,0 г.

Екі алмастырылған калий фосфаты 2,5 г.

Глюкоза моногидраты 2,5 г.

Тазартылған су 1000мл.

стерилизациядан кейінгі РН 7,3 ±0,2.

Үй бактерияларының өсу ортасы-бұл микробтардың ластануын, кептірілуін және екі бөлігін бақылау үшін қолданылатын № 8 орта.

Цетримидті агар:

Желатиннің панкреатикалық гидролизаты 20,0 г.

Магний хлориді 1,4 г.

Екі алмастырылған калий сульфаты 10,0 г.

Цетримид (гексадецилпиридиния бромиді) 0,3 г.

Агар 13,6 г.

Глицерин 10,0 мл.

Тазартылған су 1000мл.

стерилизациядан кейінгі РН 7,2 ±0,2 құрайды.

***Pseudomonas aeruginosa*-ны ерекшелеуге арналған үй ортасы СРС-
Pseudomonas aeruginosa-ны ерекшелеуге арналған агар, құрғақ.**

СРС-агар:

Құрғақ пептон ферменті 20,0 г.

Калий сульфаты 7,6 г.

Магний сульфаты 2,4 г.

Кальциленген Сода 1,0 г

Фенол қышқылы 0,2 г.

СРС (N-гексадецилпиридиний хлориді, 1-су ерітіндісі) 0,3 г.

Агар 8 г.

Тазартылған су 1000мл.

рН 7,2 ±0,2.

Ортасы стерилденеді.

Pseudomonas aeruginosa анықтауға арналған Агар (Pseudomonas Agar Medium for Detection Pyocyanin):

Желатиннің панкреатикалық гидролизаты 20,0 г.

Сусыз магний хлориді 1,4 г.

Сусыз калий сульфаты 10,0 г.

Агар 15,0 г.

Глицерин 10,0 мл.

Тазартылған су 1000мл.

стерилизациядан кейінгі РН 7,2 ±0,2 құрайды.

Глицериннен басқа барлық ингредиенттер суда ерітіліп, қарсылықты қыздырып, 1 минут қайнатылды, глицерин қосылды және зарарсыздандырылды.

Берд-Паркер Агары:

Казеиннің панкреатикалық гидролизаты 10,0 г.

Ет сығындысы 5,0 г.

Ашытқы сығындысы 1,0 г.

литий хлориді 5,0 г.

Агар 20,0 г

Глицин 12,0 г.

Натрий пируваты 10,0 г.

Тазартылған су 950мл.

стерилизациядан кейінгі РН 6,8 ±0,2 құрайды.

Стерилизациядан кейін 45-50°C дейін салқындатыңыз, 10 мл жеміс 1% калий теллурит ерітіндісін және 50 мл 1% кептірілген жемістерді қосыңыз.

Вогель-Джонсонның агар ортасы:

Казеиннің панкреатикалық гидролизаты 10,0 г.

Ашытқы сығындысы 5,0 г.

Маннитол 10,0 г

Екі алмастырылған калий фосфаты 5,0 г.

литий хлориді 5,0 г.

Глицин 10,0 г

Агар 16,0 г.

Фенол қызыл 0,025 г

Тазартылған су 1000мл.

стерилизациядан кейінгі РН 7,2 ±0,2 құрайды.

Стерилизациядан кейін 45-50°C дейін салқындатылады және 20 мл 1% калий теллуритінің ерітіндісі қосылады.

Алтын стафилококкты оқшаулауға арналған үй ортасы-микробтардың таралуын, кебуін және әртүрлі қоздырғыштарды бақылауға арналған №10 орта.

Лактоза сорпасы (лактоза моногидраты бар сорпа):

Ет сығындысы 3,0 г.

Желатиннің панкреатикалық гидролизаты 5,0 г.

лактоза моногидраты 5,0 г.

Тазартылған су 1000мл.

стерилизациядан кейінгі РН 6,9 ±0,2 құрайды.

Стерилизациядан кейін жылдам салқындатқыш. Энтеробактерияларды қарқынды байытуға арналған тұрмыстық орта-микробтық ұрықтануды, құрғақтықты, түрлі патогендерді бақылауға арналған 11 орта.

Өт тетрасульфаты бар ашық жасыл сорпа:

Пептон 8,6 г.

Сиыр етінің өт қабы 8,0 грамм.

Натрий хлориді 6,4 г.

Кальций карбонаты 20,0 г.

Калий тетрасульфаты 20,0

Ашық жасыл 0,07 г

Тазартылған су 1000мл.

рН 7,0 ±0,2.

Қолданар алдында 1000 мл қоректік ортаға 20 мл йод және калий йодиді ерітіндісі қосылады (6 г металл йодиді, 5 г калий йодиді, 20 мл тазартылған).

Трисахаридті темір агар:

Ет сығындысы 3,0 г.

Ашытқы сығындысы 3,0 г.

Пептон (казеин және ет) 20,0 г.

Натрий хлориді 5,0 г.

лактоза моногидраты 10,0 г.

Сахароза 10,0 г

Глюкоза моногидраты 1,0 г.

Темір-аммоний цитраты 0,3 г.

Натрий тиосульфаты 0,3 г.

Фенол қызыл 0,025 г

Агар 12,0 г.

Тазартылған су 1000 мл.

стерилизациядан кейінгі РН 7,4 ±0,2 құрайды.

Орта пробиркаға құйылады және көлемнің 1/3 бөлігіне толтырылады. Стерилизациядан кейін орта бағандар мен бүйірлік бағандар пайда болатындай етіп қисайған. Сальмонеллаларды анықтауға арналған үйде жасалған орта - микробтардың ластануын, құрғақ, әртүрлі өндірушілерді бақылауға арналған № 13 орта.

Симмонс цитраты агары:

Натрий хлориді 5,0 г.

Магний сульфаты 0,2 г.

Аммоний дигидрофосфаты 1,0 г.

Калий гидрофосфаты 1,0 г.

Натрий цитраты 3,0 г.

Бромтимол көк 0,08 г

Агар 20 ж.

Тазартылған су 1000 мл.

стерилизациядан кейінгі РН 7,2 ±0,2 құрайды.

E. coli сәйкестендіру үшін қолдан жасалған орта-микробтық контаминацияны бақылауға арналған № 14 орта, құрғақ, әр түрлі

3.2.4. Пирогендік сынама

Пирогенді анықтау әдістерін химиялық, физикалық және биологиялық деп бөлуге болады. Химиялық әдістер белгілі бір түсті реакцияларды жүргізуге негізделген. Физикалық әдістер электр өткізгіштік пен полярографиялық максимумды өлшеуге негізделген. Алғашқы екі әдістің кейбір кемшіліктеріне байланысты биологиялық әдіс жиі қолданылады, ол ресми түрде қабылданады және Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопееясына енгізіледі.

Инъекцияға арналған ерітінділер мен олар жасалған заттардың пирогенділігін тексеру инъекцияға дейін және одан кейін қоянның дене температурасын өлшеуге негізделген.

Әрбір қоян жеке торда ұсталды, толығымен тамақтандырылды және қоздырғыштардан (акустикалық, оптикалық және т.б.) қорғалған. Сынақ алдында жануарларды сол жыныстағы және дене салмағы 2,0-3,5 кг альбинизмсіз және алдыңғы аптада дене салмағын жоғалтпай сау қояндарды қарап, іріктеп алды. Жануарлар орналасқан және сынақ жүргізілетін бөлмелерде тұрақты ауа температурасын 20 ±3 °С ұстаңыз. Сынақтан 18 сағат бұрын қояндар аш қарынға тамақ пен сусыз болған. Эксперимент кезінде жануарлар тамақ ішпейді немесе ішпейді. Алғаш рет дайындалған немесе төрт аптадан астам уақыт бойы экспериментке қатыспаған қояндар инъекциядан басқа барлық жұмыс операцияларын (тексеру, өлшеу, Температураны өлшеу) орындау арқылы тестілеу процедурасына дайындалды. Бұрын экспериментке қатысқан қояндарды үш күннен кейін

қайтадан қолдануға болады, егер оларға берілген дәрі апирогенді болса. Дене температурасы 0,6°C-тан жоғары көтерілген қояндарды одан әрі тәжірибе жасау үшін екі аптадан кейін қолдануға болады.

Сұйылтуға арналған жиынтықтар, шприцтер мен инелер стерильді және апирогенді болуы тиіс, бұл 250°C кезінде 30 минут бойы немесе 200°C кезінде 60 минут бойы қыздырумен қамтамасыз етіледі. Сыналатын өнімді сұйылту үшін, инъекцияға арналған 0,9% натрий хлориді ерітіндісі қолданылады. Барлық еріткіштер стерильді және апирогенді болуы керек. Қоянның ректалды температурасын медициналық максималды сынап термометрімен немесе жылу сезгіш сенсоры бар электронды термометрмен 0,1 ° С дәлдікпен өлшеңіз, жануардың салмағына байланысты термометр немесе сенсор қоянның тік ішегіне 5-тен 7,5 см тереңдікке енгізіледі.

Инъекциялық ерітіндінің көлемі жануардың дене салмағының 1,0 кг-на кемінде 0,2 мл және 10 мл-ден аспауы керек. Дозалау алдында ерітіндіні 37,0 ±2°c дейін қыздыру керек.

Препаратты сынау үш қоян тобында бастапқы температурада 38,5-39,5°C. эксперимент алдында әр қоянның дене температурасы кемінде 30 минут аралығында екі рет өлшенді. сол жануардың температурасы 0,2°C-тан аспауы керек. Соңғы Өлшеу мәні бастапқы температура ретінде қолданылады. Сынақ препараттарының ерітінділері жануарларға температураны екінші өлшегеннен кейін бірден енгізілді. Зерттелетін препаратты көктамыр ішіне енгізгеннен кейін температураны өлшеу 3 сағат ішінде 30 минуттан аспайтын аралықпен жүргізілді. Басқа парентеральді енгізу жолдарында-бес сағат.

Дәрі-дәрмектерді кезең-кезеңмен сынауға болады. Әр қадам үшін үш қоянды қолданыңыз. Кезеңдердің максималды саны төрттен аспауы керек. Әрбір сынақ кезеңінің соңында қоян денесінің температурасының бастапқы мәнмен салыстырғанда максималды өзгеруі (дельта t) анықталады. Жануарлардың дене температурасының бастапқы мәннен төмен өзгеруі нөлдік болып саналды және ескерілмеді. Үш қоян үшін температураның Жеке максималды көтерілуінің қосындысы анықталды (sum delta t). Сынақтың әртүрлі кезеңдерінде алынған SUM delta t мәндері дәйекті түрде қосылды және нәтижелер кестеде келтірілген деңгейлермен салыстырылды. 11-кесте.

Жану арлардың жалпы	SUM дельта t		
	Препарат апирогендік деп танылады	Қайта сынау жүргізеді	Егер дельта t

саны	Егер SUM дельта t	Саны кезінде жануарлар дельта t > 0,5°C артуымен	Егер SUM дельта t	Саны кезінде жануарлар дельта көтерілуімен t >0,5oC	препарат а деп танылад
3	>1,2	-	>1,2	1	-
6	>2,8	1	>2,8 , бірақ <4,3	1	>4,3
9	>4,5	2	>4,5 , бірақ <6,0	2	>6,0
12	>6,6	3	-	-	6,6*

11-кесте

Сынақ нәтижелерін бағалау

Он екі қоянның үштен бірінен көбі температураның 0,5°C-тан жоғары көтерілуіне ие болды және препарат пирогендік болып саналды.

3.2.5. Стерильді емес фармацевтикалық өнімдерді микробиологиялық бақылау

Стерильді емес дәрілік заттар-құрамына тірі микроорганизмдерді қосуға жол берілетін, саны мен сапалық құрамы бұйымның түрі мен қолданылуына байланысты болатын және тиісті құжаттармен стандартталған дәрілік заттар. Стерильденбеген препараттар шығарылатын дәрілердің жалпы санының 80% - ын құрайды. НЖС сапасына қойылатын микробиологиялық талаптар микробпен ластанған препараттарды қолданудан туындаған адам ауруының жағдайлары анықталған кезде жасалды.

Фармацевтикалық өнімдерде кездесетін микробты ластаушы заттардың мысалдары:

Талданатын өнім	Анықталған микробты
-----------------	---------------------

Көз тамшылары	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Тальк	<i>Clostridium tetani</i>
Антибиотикпен көз жақпа	<i>P. aeruginosa</i>
Қолға Арналған Крем	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Аскөк суы	<i>P. aeruginosa</i>
Хлоргексидин цитраты ерітіндісі	<i>Burkholderia cepacia</i>
Инъекциялық ерітінді	<i>Erwinia sp.</i>
Ұйқы безінің ұнтағы	<i>Salmonella sp.</i>
Контактілі линзаларға арналған ерітінді	<i>Serratia sp., Enterobacter</i>
Хирургиялық киім	<i>Clostridium sp.</i>
Йодофор ерітіндісі	<i>P. aeruginosa</i>
Құрамында тимол бар шаю	<i>P. aeruginosa</i>
Антисептикалық шаю	колиформы

Микроорганизмдердің дәрілік препаратқа ену көзі мен жолына байланысты зарарсыздандырылмаған препараттардың микробтық тазалығының қажетті деңгейін қамтамасыз ету үшін әртүрлі әдістерді қолдануға болады. Егер микробтың ластануы шикізатпен байланыс нәтижесінде пайда болса, микробтық тазалықтың қажетті деңгейіне жету үшін шикізатты микроорганизмдерден тазарту жеткілікті. Өндіріс процесінде микробтық контаминация пайда болған жағдайда дайын дәрілік түрді зарарсыздандыру. Алдын-ала зарарсыздандыру (споралық микроорганизмдер болмаған кезде бастапқы ұнтақтың төмен ылғалдылығы мен жоғары қысымы) Сусымалы Материалды басу арқылы қол жеткізуге болады. Іс жүзінде шикізат пен дайын өнімді зарарсыздандырудың төрт әдісі қолданылады.

Жылу әдісі. Өнеркәсіптік залалсыздандырудың кеңінен қолданылатын әдісі. Ыстық ауа, инфрақызыл және жоғары жиілікті сәулелену арқылы 60-70°C дейін қыздырылған термолабильді дәрілік формаларды өңдеуге жарамайды. химиялық әдіс. Ыдыс-аяқтарды, құбырларды және басқа да

полимерлі материалдарды зарарсыздандыру үшін қолайлы. Биоцид-бұл этилен оксиді немесе этилен оксиді мен бром метил коспасы (қатынасы 1:25). Фармацевтикалық препараттарды тікелей зарарсыздандыру үшін бұл әдіс шектеулі қолданылады, өйткені этилен оксиді галогендер, гидроксил және карбоксил топтары бар заттармен әрекеттеседі.

Ультракүлгін сәулелену. Бұл әдісті кеңінен қолдануды айтарлықтай шектеу оның мөлдір емес заттармен жұмыс істеу кезінде тиімділігі төмен болып табылады (бактерицидтік әсерге тек 1 мм тереңдікте қол жеткізіледі). Ол негізінен орауыш материалдар мен техникалық суды өңдеу үшін қолданылады. Қалыпталған заттарды (крахмал, тальк, қант) дисперсті күйде (араластыру кезінде) ультракүлгін сәулемен емдеуге болады.

Иондаушы сәуле. Шікі және дайын дәрілік формаларды зарарсыздандырудың ең перспективті әдісі. Иондаушы сәулелену жоғары ену қабілетіне ие. Сәулелендіру процесінде канцерогенді, мутагенді және уытты заттар түзілмейді, өңделген препараттардың физика-химиялық және биологиялық қасиеттері сақталады. Бұл әдіс антибиотиктермен, дәрумендермен, ферменттермен, гормондармен және алкалоидтармен емдеу үшін қолданылады.

3.2.6. Фармацевтикалық стерильділікті микробтық бақылау

Стерильділік-тірі микроорганизмдердің болмауы. Стерильді үшін дәрілік формалардың болуы, тіпті аз мөлшерде болса да, адамның иммунитеті әлсіреген жағдайда микроорганизмдердің қанға немесе дененің шырышты қабатына кедергі келтірмеуін ескере отырып, өлімге әкелуі мүмкін.

Бұл тест стерильді препараттарға жатады:

Инъекцияға арналған препараттар (ерітінділер, лиофилизацияланған және стерильденген өлшеп оралған инъекциялар және инфузияға арналған ұнтақтар);

офтальмологиялық препараттар;

жергілікті антисептикалық ерітінді;

Жергілікті жақпа майлар, гелдер (жара беттері үшін);

Стерильділікті анықтау әдістері:

Егер сыналатын өнімді сүзгілеу керек болса, мембраналық сүзу қолайлы әдіс болып табылады.

Стерильділікті анықтау үшін пайдаланылатын орта:

Сұйық тиогликоль ортасы: тотығу-тотықсыздану әлеуетін төмендетеді және анаэробты микроорганизмдердің өсуіне ықпал етеді.

- Анаэробты бактерияларды анықтау

- Аэробты бактериялар

Казеин мен соя гидролизаты негізіндегі сорпа (Сабуро ортасы)

- Саңырауқұлақтарды анықтау
- Аэробты бактерияларды анықтау.

Жұмыста келесі қоректік орталар қолданылды: аэробты және анаэробты бактерияларды өсіру үшін тиогликоль және соя-казеин сорпасы және саңырауқұлақтарды анықтау үшін Сабуро сорпасы. Барлық мәдениеттер кем дегенде 14 күн бойы өсірілді. Соя казеин сорпасы және Сабуро ортасы $22,5(\pm 2,5)^{\circ}\text{C}$, тиогликоль ортасында $32,5(\pm 2,5)^{\circ}\text{C}$. күнделікті егінді тексеріңіз.

Стерильділікті анықтау үшін тікелей себу және мембраналық сүзу қолданылды. Тікелей себу-бұл қолданылатын препараттың көлемінен 10 есе асатын көлемде сынақ жүргізілетін препараттың асуын тікелей қоректік ортаға енгізу. Инкубация соңында үлгіні енгізгеннен кейін қоректік орта бұлтты болған кезде, ұқсас ортаға қайта себу егіннің сақтау мерзімін 4 күнге ұзартады.

Майлар мен майларды сынау кезінде композицияның үлгілерін Twin-80 және шыны шарлары бар фосфат-буферлік ерітіндіні қолдана отырып эмульсия түрінде дайындайды және қажет болған жағдайда 42°C -тан аспайтын температураға дейін қыздырады.

Мембраналық фильтрация негізінен айқын Бактерияға қарсы әсері бар препараттардың және көлемі 100 мл-ден асатын ыдыстардағы препараттардың стерильділігін анықтау кезінде қолданылады, суда немесе изопропил миристатта ерімейтін микробқа қарсы препараттарды қоспағанда.

Тестілеу сүзгі блогының көмегімен жүзеге асырылады, ол сыналған ерітіндіні (сұйықтықты) стерильді жағдайда енгізуге және сүзуге болатындай етіп орнатылуы керек. Сүзу аяқталғаннан кейін мембраналар асептикалық түрде қоректік ортаға беріледі.

Сүзгі жабығының тағы бір дизайны бар – асептикалық жабық жүйелер, онда мембрана резервуарға орнатылады, сүзгіленгеннен кейін резервуарға стерильді орта қосылады. Стерильділікті тексеруге арналған мембраналық сүзгілер, әдетте, тері тесігінің мөлшері 0,45 мкм және сыртқы диаметрі 47 мм.

Сулы, майлы және аз алкогольді (30% - дан аз) ерітінділер үшін нитроцеллюлоза сүзгілері, концентрацияланған алкоголь ерітінділері үшін целлюлоза ацетаты сүзгілері және т.б. қолданылады. Бактериостатикалық немесе бактериостатикалық емес қосылыстар үшін гидрофобты шеттері жоқ сүзгілерді, егер басқаша көрсетілмесе, сүзгілеу алдында сулап қолдануға болады. Қондырғылар мен сүзгілер автоклавтау арқылы стерильденеді.

Егер препарат май ерітіндісі болса, сүзгі мен Құрылғыны қолданар алдында мұқият кептіру керек.

3.2.7. Бактериялық эндотоксинді анықтау

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопөясында "бактериялық эндотоксин" көрсеткішін енгізуге қатысты парентералдық дәрілік заттар мен осы дәрілік заттарды дайындау үшін пайдаланылатын заттардағы бактериялық эндотоксинді айқындау тәсілі сипатталған.

Бактериялық эндотоксиндердің құрамын анықтауды қан жасушаларының (амебоциттердің) limulus (Лал реактиві) немесе Limulus (ТАЛ реактиві) лизаттары болып табылатын реагенттердің көмегімен жүргізеді. Эндотоксинмен реакция нәтижесінде реакция қоспасы бұлтты болады және оның тұтқырлығы үлгіні бактериялық эндотоксиннің болуының көрсеткіші ретінде пайда болатын тығыз гель пайда болғанға дейін артады. Осылайша жасалған талдау гель тромб сынағы деп аталады.

Егер олар фармакопөялік бапта көрсетілсе және осы дәрілік зат үшін валидацияланған болса, басқа әдістерді және/немесе лимулус реагенті бар тестілерді пайдалана отырып түрлендіруге жол беріледі.

Биологиялық әдістермен салыстырғанда бұл әдіс көптеген артықшылықтарға ие: 5-10 есе жоғары сезімталдық, жылдам нәтижелер, пирогендерді сандық анықтау. Сонымен қатар, оны қояндарда тексеруге болмайтын препараттарды бақылау үшін қолдануға болады. Бұл әдістің кемшіліктерінің бірі-оның грам-теріс бактериялардың эндотоксиндеріне қатысты ерекшелігі, яғни препаратта пирогендердің басқа көздерінің қауіптілігі анықталмайды.

3.3 Персоналдың жабдықтарын, зертханалық ыдыстарды, қол және арнайы киімдерді гигиеналық және микробиологиялық тексеру

Бактериялық ластану субъектілердің қолынан және бетінен алынған шайындылардың микрофлорасын зерттеу арқылы анықталды.

Дәріханада зертханалық ыдыстар зерттеуді қажет етеді:

Ерітінділерді дайындауға және құюға арналған сауыттар, резеңке тығындар, Сүзгіш құйғыштар, колбалар, цилиндрлер.

Сынама алу. Инъекцияға арналған ерітінділерді, көз тамшыларын, зарарсыздандырылмаған сұйық дәрілерді дайындауға және құюға арналған 3 бөтелкені таңдаңыз. Стерильді тығынмен жабылған және зертханаға жіберілген бір орама. Зертханада 10 мл стерильді дистилденген судың үш бірдей құтысын кезекпен шаяды.

Резеңке тығындар, 5 дана бірдей мөлшердегі үлгілер кең мойынды стерильді колбаларға немесе банкаларға салынып, стерильді мақта-дәке тығындармен және қағаз қақпақтармен жабылды. Тығынға 10 мл стерильді су құйыңыз, зертханаға жіберіңіз және жақсылап шайыңыз.

Бір қондырғының кемінде үш Сүзгіш шұңқырын, өлшегіш колбаларын және градуирленген цилиндрлерін 10 мл стерильді дистилденген сумен

шаяды. Жағынды стерильді зертханалық құтыға салынып, зертханаға талдау үшін жіберіледі.

Тамшуырларды (бір көлемнің кемінде 3 данасы) 10 мл стерильді дистилденген суда кемінде 5 рет кезекпен шаяды. Жуу ерітіндісі бар пробиркалар стерильді дәке тығындармен жабылып, зертханаға жіберіледі.

Дәріханада жуу әдісімен келесі жабдықты тексеру қажет:

- а) Жұмыс үстелі
- б) тығындарды сақтауға арналған контейнерлер;
- в) су құбыры крандары;
- г) айдау аппараттары мен басқа да жабдықтар.

Сынама алу. Ұзындығы 5,5 см стерильді тампонмен немесе дәке салфеткасымен шайып, қағаз пакетте немесе Петри ыдысында зарарсыздандырыңыз. Мақта тампондары мен сулықтарды сулау үшін стерильді пробиркаға 2 мл стерильді физиологиялық ерітінді құйылады. Салфетканы физиологиялық ерітіндіге батырылған стерильді пинцетпен пробиркаға ұстайды және сыналушыны сүрткеннен кейін сол пробиркаға салады.

Ұсақ заттарды бақылау кезінде жағындыларды заттың бүкіл бетінен алады. Үлкен беттері бар объектілерді бақылау кезінде жуу көлемі шамамен 100 см² болатын заттың бірнеше жерінде жүргізіледі. Бетті шектеу үшін сым шаблон (шаблон) қолданылады. Шаблонның ауданы 25 см² болуы керек, ал 100 см² алаңынан жағынды алу үшін әр түрлі жерлерге 4 рет қолданылады. Қағазға оралған шаблондар зертханада зарарсыздандырылады. Сынамаларды іріктеу орнындағы шаблонды спиртпен немесе оттықпен күйдіру арқылы стерильдеуге жол беріледі. Мақта тампонымен трафаретпен шектелген бетті перпендикуляр бағытта сүртіңіз.

Дәріхана қызметкерлерінің қолынан шайындыны алу үшін алақанның беттерін, саусақтарды, саусақаралық кеңістікті, тырнақтың төсектерін және субногтасты беттерді тампонмен екі қолдың әр бөлігіне кемінде 5 рет сүртеді.

Жұмсақ инвентарды микробиологиялық зерттеу шаяу жолымен жүргізіледі. Шайындыларды халаттардан алған кезде 25 см² төрт беті сүртіледі: әрбір жеңнің төменгі беті және халаттың жоғарғы бөлігінен екі алаң. Сүлгілерден шайындыларды алған кезде оның әртүрлі учаскелерінде 25 см²-ден төрт алаң сүртіледі.

Дәріхана жабдығының шайындыларынан, жұмсақ инвентардан, дәріхана қызметкерлерінің қолынан алынған мақта тампоны бар пробиркаларға 8 мл тұзды ерітінді және тампонды ылғалдандыру үшін пайдаланылатын 2 мл стерильді тұзды ерітінді қосу арқылы дайындайды және пробирканы алақандар арасында 3 минут домалату арқылы араластырады.

Шайындыларда анықтайды:

1) жалпы бактериялық тұқымдану (мезофильді аэробты және факультативтік-анаэробты бактериялардың саны);

2) БГКП-ның болуы.

Микробтардың жалпы санын анықтау үшін мезофильді аэробтар мен факультативті анаэробтардың санын 10 мл шаюмен өлшеңіз. Ол үшін 1 мл жуу ерітіндісі екі стерильді Петри ыдысына терең әдіспен себіледі. Шыныаяқтарды 37°C температурада 18-24 сағат және бөлме температурасында 24 сағат инкубациялаңыз. Инокуляцияға арналған инкубация уақытынан кейін үлкейту әйнегін пайдаланып, агардағы және оның ішіндегі өсіп келе жатқан колониялардың санын есептеңіз. 1 мл жуу ерітіндісінде орнатылған колониялардың саны 10-ға көбейтіледі, бұл бірдей заттың бүкіл жуылатын бетіндегі микроорганизмдер санына сәйкес келеді.

ІТТБ болуын анықтау үшін қалған жуу 1 мл концентрацияланған глюкоза-пептон ортасында егіледі. 37°C температурада инкубациядан кейін Петри шыныаяқтарын эндо ортада қайта іздеңіз. Бір күннен кейін термостаттағы инкубация дақылдарды бақылаңыз. Бактериялардың көбеюінің болмауы теріс нәтижені көрсетеді.

Эндо ортада *E. coli*-нің типтік колониялары болған кезде оларды майлап, грамға бояйды. Ал жағындыда грам-теріс бациллалар табылған жағдайда күдікті колонияны глюкопептонды ортасы бар пробиркаға себеді және 43°C температурада 18-24 сағат шайғанда инкубациялайды.

Микробтық тазалыққа қойылатын талаптар:

1. 10 мл жуу ерітіндісіндегі мезофильді аэробты және факультативтік-анаэробты бактериялардың саны 150 микроорганизмнен аспауы тиіс;

2. Ішек таяқшасының колонияларына жабдықтар мен қолдардан жуылатын дәріхана ыдыстарында жол берілмейді.

Қорытынды

Қазіргі уақытта бүкіл әлемде адам өміріне қажетті табиғи, теңдестірілген формадағы дәрумендердің, макро - және микроэлементтердің және басқа да биологиялық белсенді заттардың маңызды көзі болып табылатын дәрілік өсімдіктің шикізатына қызығушылық артып келеді.

Қазіргі медицинада шөп дәрілері (80%) маңызды орын алады және оның одан әрі үлесі өсуде.

Өсімдіктер әртүрлі дәрілік формаларды дайындау үшін кеңінен қолданылатындықтан, эпифитті және фитопатогенді микроорганизмдермен өсімдік препараттарының ластануын ескеру қажет.

Бұл нұсқаулықта өсімдік микрофлорасына, фармацевтикалық шикізатқа және дайын дәрі-дәрмектерге, дәрі-дәрмектер сапасының микробиологиялық көрсеткіштеріне, дәріхана гигиенасына және микробты бақылау әдістеріне байланысты мәселелер қарастырылады. Ұсынылған ақпарат сізді дәрілік заттарға, шикізатқа, дәріхана үй-жайларындағы ауаға, дәріхана жабдықтары мен аспаптарына гигиеналық және микробиологиялық зерттеулер жүргізудің практикалық дағдыларымен қаруландырады.

Бұл оқу құралы Оқу материалдары арқылы студенттердің жұмысын жеңілдетеді, тәжірибелі дәрігерлердің көкжиегін кеңейтеді және білімді жүйелеуге ықпал етеді.

Оқу құралы оқулықтарға қосымша болып табылады және студенттер оларды оқу процесін оңтайландыру, пәннің мазмұнын жақсы түсіну, гигиеналық ойлауды қалыптастыру үшін қолдана алады.

Осылайша: фармацевттер мен фармацевттерге микроорганизмдердің табиғатта таралуы және олардың дәрілік заттардың қасиеттеріне әсері туралы нақты түсінік алу үшін санитарлық және фармацевтикалық микробиология саласындағы білім қажет.

Әдебиеттер тізімі:

1. Микробиология: учеб. для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности 060301.65 «Фармация» / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. – 608 с.: ил. ISBN 978-5-9704-2086-7
2. Гунар, О. В. Микрофлора лекарственных средств и различные аспекты ее излучения (обзор) / О. В. Гунар // Химикофармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 2. – С. 31–39.
3. Коротяев, А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: учеб. для мед. вузов / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. – СПб.: СпецЛит, 2002. – 591 с.
4. Муштоватова, Л. С. Микробиология растений, лекарственного сырья и готовых лекарств: учеб. - метод. пособие / Л. С. Муштоватова, О. П. Бочкарева ; под ред. Е. П. Красноженова. – Томск, 2006. – 41 с.
5. Поздеев, О. К. Медицинская микробиология / О. К. Поздеев; под ред. В. И. Покровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 768 с.
6. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 7 июля 2021 года № ҚР ДСМ-58. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 9 июля 2021 года № 23416 Об утверждении Санитарных правил "Санитарно-эпидемиологические требования к объектам в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий"
7. Государственная фармакопея Республики Казахстана: Утверждена приказом Министра здравоохранения РК от 31.12.2018 г. №707. Т.2. – Астана: [б.и.], 2009 – 804 с. – ISBN 978-601-7152-43-7: Б.ц.
8. Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие. Т.2. Лекарственное растительное сырье. Анатомио-диагностические признаки фармакопейного и нефармакопейного лекарственного растительного сырья / И. А. Самылина, О. Г. Аносова. – М: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 384 с. – ISBN 978-5-9704-1578-8
9. Прищеп Т.П. Основы фармацевтической биотехнологии / Т.П. Прищеп, В.С. Чучалин, К.Л. Зайков и др. Ростов н/Д.: Феникс; Томск: Изд-во НТЛ, 2006. – 256 с
10. Учебно-методические разработки для практических занятий по биотехнологии лекарственных средств./ Под ред. В.А. Быкова. - М.: ММА им. И.М.Сеченова, 1993. - 176 с.
11. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. - М.: Изд-во МГУ, 1994.-512 с.
12. Краткий терминологический словарь микробиолога-биотехнолога. М.: Наука, 1989. - 136 с.

13. Биотехнология лекарственных средств. Учебное пособие / Под ред. В.А. Быкова и М.В. Далина. - М.: Медбиоэкономика, 1991. - 303 с.
14. Быков В.А., Крылов И.А., Манаков М.Н. и др. Микробиологическое производство биологически активных веществ и препаратов. М.: Высшая школа, 1987. 142 с.
15. Производство антибиотиков. / Под ред. С.М. Навашина. — М.: "Медицина", 1970.
16. Я.М. Станишевский. Промышленная биотехнология лекарственных средств. М.: гоэтар-Медиа, – 2021. – 140.
17. Д.А. Харкевич. Фармакология: учебник. 12-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2018. – 760 с.
18. А.Л. Брюханов, К.В. Рыбак, А.И. Нетрусов. Молекулярная микробиология: Учебник для вузов. – М.: МГУ, – 2017. – 480 с.
19. А.А. Воробьев, Е.В. Буданова, В.В. Зверев. Основы биологии, микробиологии и иммунологии: Учебник для студентов среднего профессионального образования. – М.: ИЦ Академия, – 2017. – 288 с.
20. С.Н. Орехов. Промышленное биофармацевтическое производство лекарственных препаратов. – ГЭОТАР-Медиа, – 2012.
21. С.Н. Орехов. Промышленное биофармацевтическое производство лекарственных препаратов, 2-ое издание. – ГЭОТАР-Медиа, – 2015.
22. Добровольская, Т.Г. Структура бактериальных сообществ почв / Т.Г. Добровольская. — М.: Академия, 2002.
23. Звягинцев, Д.Г. Методы почвенной микробиологии и биохимии / Д.Г. Звягинцев. — М.: Изд-во : МГУ, 1991.
24. Микробиология / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
25. Коротяев, А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. — СПб.: Специальная литература, 1998.
26. Нетрусов, А.И. Микробиология / А.И. Нетрусов, И.Б. Котова. — М.: Академия, 2006.
27. Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. Кн. 1 / коллектив авторов; под ред. А.С. Лабинской, Е.Г. Волиной. — М.: БИНОМ, 2008.
28. Семенкова, И.Г. Фитопатология / И.Г. Семенкова, Э.С. Соколова; М-во образования РФ. — М.: Академия, 2003.
29. Шейдеров, Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание : в 3 т. Т. 1 : Микрофлора человека и животных и ее функции / Б. А. Шендеров. — М.: Грант, 1998.
30. Шлегель, Г. Общая микробиология / Г. Шлегель. — М.: Мир, 1987.

31. Галынкин, В.А. Питательные среды для микробиологического контроля качества лекарственных средств и пищевых продуктов : справочник / В.А. Галынкин, [и др.]. — СПб. : Проспект Науки, 2006. — 336 с.

32. Галынкин, В.А. Санитарно-микробиологический контроль в пищевой и фармацевтической промышленности / В.А. Галынкин [и др.]. — СПб., 2004. — 248 с.

33. Кочеровец, В.И. Введение в фармацевтическую микробиологию : учебное пособие / В.И. Кочеровец [и др.]. ; под ред. В.А. Галынкина, В.И. Кочеровца. — СПб. : Проспект Науки, 2014. — 238 с.

34. Микробиология: учебник для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности 060301.65 «Фармация» / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 608 с.

35. Найденов, А.Н. Безопасность работ в микробиологических лабораториях. Защитная эффективность инженерных систем безопасности. — М.: ДеЛи плюс, 2013. — 224 с.

36. Тагиева, Л.В. Безопасность жизнедеятельности в фармацевтических производствах : учебное пособие / Л.В. Тагиева, Л.Н. Константинова. — СПб. : Проспект Науки, 2014. — 352 с.

37. Калуцкий, П. В. Учебно-методическое пособие по микробиологии для студентов фармацевтического факультета / П. В. Калуцкий, О. А. Медведева, Н. Н. Ефремова ; Курск. гос. мед. ун-т, каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии. - Курск : Изд-во КГМУ, 2015. - 117 с. (72 экз.)

38. Микробиология : учеб. для студентов фармацевт. и мед. вузов / А. А. Воробьев, А. С. Быков, Е. П. Пашков, А. М. Рыбакова. - М. : Медицина, 2003. - 335 с. : ил. (29 экз.)

39. Задания для самостоятельной работы по микробиологии : учеб.-метод. пособие для студентов лечеб., педиатр., мед.-профилакт., фармацевт., высш. сестр. образования, стомат. и биотехнолог. фак. / [Е. В. Шаталова и др.] ; Курск. гос. мед. ун-т. - Курск: КГМУ, 2004. - 30 с.

40. Складорова Е.К. История фармации: Учеб. – Ростов н/Д: Феникс, 2015. – 317с.

ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ МИКРОБИОЛОГИЯ НЕГІЗДЕРІ

Оқу құралы

Шығарылымға жауапты

Компьютерлік беттеу

Баспаға қол қойылды

Пішім

Шарт.пеш.л.

Ризографта басылған. Таралымы . Тапсырыс .

Ақтөбе ғылыми-техникалық ақпарат орталығы, 2022ж.

Ақтөбе қаласы