

# ЗАВИСИМОСТЬ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ОТ СЫРЬЯ.

## 1. ЗНАЧЕНИЕ ВОДЫ КАК ОДНОГО ИЗ ВИДОВ СЫРЬЯ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ.

Область использования воды:

1. как растворитель в процессах химического синтеза, а также выделения БАВ
2. как компонент питательных сред в БТ-процессах
3. как компонент ГЛФ, стерильных и нестерильных
4. для санитарной подготовки оборудования и помещений
5. для приготовления растворов дезинфектантов и антисептиков

В фармацевтических производствах используются следующие **виды воды**:

- **питьевая вода** из центральных систем хозяйственного водоснабжения
- **вода очищенная**, получаемая на производстве различными методами
  - дистилляцией
  - ионнообменной хроматографией
  - обратным осмосом
  - электродиализом
- **вода для инъекций**

### 1.1 Требования, предъявляемые к воде.

В соответствии с нормативно-технической документацией (НТД) к качеству питьевой воды предъявляются требования **САНПиН** (санитарно-эпидемиологические правила и нормы), регламентируемые Госсанэпиднадзором, а к воде очищенной и воде для инъекций – требования фармакопейной статьи (**ФС**)

Требование	Вода питьевая	Вода очищенная	Вода для инъекций
Допустимое содержание м/о в 1 мл	Не более 50	Не более 100	Не более 100
Санитарно-показательные м/о	а) отсутствие колиформных в 100мл б) колифагов в 100 мл в) сульфитредуцирующих в 20 мл г) цист, лямблий в 50 л	Не определяются	Не определяются
Условно-патогенные м/о	Не определяются	Отсутствие всех представителей семейства Enterobacteriaceae, St. aureus, Ps. aeruginosae	Как к воде очищенной
Дополнительные требования	–	–	Апирогенность
Руководящий документ	Требования САНПиН	ФС	ФС

Более высокое допустимое содержание м/о в воде очищенной и в воде для инъекций по сравнению с питьевой водой, связано с неизбежным загрязнением воды во время хранения. При хранении в резервуарах происходит достаточно быстрое повышение численности м/о, которое может достигать уровня  $10^5$ - $10^6$  кл/мл.

Несмотря на указание ФС хранить воду очищенную в закрытых емкостях, в процессе получения воды происходит попадание единичных клеток, которые прикрепляются к внутренним стенкам емкостей хранения и, размножаясь, формируют **био пленку**. Возможность формирования био пленки появляется в присутствии источников питания. Так  $G^-$  палочки могут размножаться при концентрации питательных веществ 0,26 мкг/мл.

**Бактериальная био пленка** – это агрегат бактерий, склеившихся между собой при помощи вырабатываемого ими защитного адгезивного матрикса. Био пленки формируются практически в любых местах соприкосновения твердых тел с жидкостями и газами.

## 2. МИКРОБИОТА ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ.

Сырье животного происхождения широко используется в технологических процессах для:

1. приготовления питательных сред (экстракты, отвары, кровь)
2. применяют культуры клеток и тканей в производстве вирусных вакцин (почки морских свинок и обезьян, куриные эмбрионы и др.)
3. для получения животного белка – желатина.
4. в качестве основного сырья для получения органо препаратов (например, поджелудочная железа в производстве панкреатина)

Животное сырье содержит большое количество различных м/о:

- представители нормальной микробиоты
- представители транзитной (случайной) микробиоты, попавшие при жизни из-за нарушения условий содержания
- представители случайной микробиоты, попавшие после убоя (с инструментами, руками персонала, с оборудованием для первичной разделки туши и др.)
- м/о, оказавшиеся в сырье вследствие размножения из-за нарушения правил хранения и транспортировки

Наибольшую опасность представляют условно-патогенные и патогенные виды. Среди которых представители:

- *Bac. cereus*
- *Salmonella sp.*
- *Proteus sp.*
- *Cl. perfringens*
- аэромонады

Количество м/о часто достигает  $10^3$ - $10^5$  кл/см<sup>2</sup> сырья. Многие м/о сохраняют свою жизнеспособность в сырье при длительном замораживании. Например, *Salmonella* сохраняет жизнеспособность в замороженном мясе 13 мес., а в яйце – 12 мес.

Сырье может содержать различные вирусы. Культура клеток обезьян для производства полиомиелитной вакцины, кори и парагриппа содержит аденовирусы, энтеровирусы, вирус герписа обезьян, вызывающий у человека заболевания со смертельным исходом.

Для исключения контаминации полупродуктов, все сырье животного происхождения подлежит контролю в соответствии с требованиями ГФ.

### 3. МИКРОБИОТА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТЕТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ (ЛРС)

ЛРС – высушенные части лекарственных растений не подвергавшиеся хим. обработке: листья, корни, корневища, кора, плоды, почки.

Лекарственные растения, как и все другие, являются естественной средой обитания м/о. Микробиоту растений подразделяют на:

1. Эпифитную (нормальную)
2. Фитопатогенную

#### 3.1 Эпифитная микробиота

К эпифитным относят м/о, развивающимся на поверхности растения. Они не проникают внутрь и растут за счет выделений и органических загрязнений на поверхности растений. Они устойчивы к фетанцидам, высушиванию, а также препятствуют проникновению фитопатогенов.

Наибольшее количество эпифитной микробиоты составляют Гр<sup>-</sup> м/о. В норме обнаруживают: травянистую палочку, *Ps. fluorescens*, *Cromobacterium*, *Phytomonas*, *Vac. mesentericus*, некоторые виды грибов.

Состава микробиоты зависит от:

- высоты стебля
- вида растения
- возраста растения
- типа почвы
- климатических особенностей

Численность микробиоты возрастает вместе с ростом влажности.

#### 3.2 Фитопатогенная микробиота

К фитопатогенам относят некоторых представителей бактерий, грибов и вирусов.

Представители	Заболевания
<i>Бактерии</i>	
<i>Erwinia carotovora</i>	Некрозы и мокрая гниль
<i>Xanthomonas campestris</i>	Сосудистый бактериоз
<i>Xanthomonas beticola</i>	туберкулез
<i>Corynebacterium sp.</i>	Сосудистые и паранхиматозные заболевания, увядание, бактериальный рак
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	Рак корней и корнеплодов, опухоли (галлы)
<i>Грибы</i>	
<i>Synchytrium endobioticum</i>	Рак картофеля
<i>Synchytrium taraxaci</i>	Галлы на листьях одуванчика
<i>Phytophthora infestans</i>	Гнили у пасленовых
<i>Claviceps purpurea</i>	спорынья
<i>Venturia sp.</i>	парша
<i>Ustilago sp.</i>	Головня кукурузы, пшеницы
<i>Fusarium sp.</i>	фузариоз
<i>Cladosporium sp.</i>	Бурая пятнистость
<i>Verticillium sp.</i>	Серая гниль, увядание
<i>Вирусы</i>	
Различные представители	Пятнистая расцветка плодов и листьев, изменение боковых побегов и цветков

Внешними признаками поражения ЛРС можно считать:

1. Наличие нехарактерной окраски и постороннего запаха
2. Сухая и мокрая гниль в результате развития бактерий и грибов
3. Белый налет на листьях и побегах
4. Ожоги, почернения плодов и листьев
5. Деформации разных органов растений (курчавость, искривления побегов)
6. Опухоли корней, корневищ за счет гиперплазии клеток в местах повреждения
7. Мозаика – красные участки на поверхности листьев
8. Нарушение целостности листовой пластинки

У пораженного растения происходит изменение химического состава тканей и содержание БАВ резко снижается. Использование такого сырья невозможно.

Кроме эпифитных и фитопатогенных м/о в ЛРС попадают случайные представители бактерий и грибов, имеющие адаптивные возможности к размножению на растительных объектах. Их называют **деструкторами**. Опасность состоит в том, что деструкторы могут увеличиваться в численности при возникновении благоприятных условий: повышенной влажности (более 70%) и температуре (более 20°C). Это приводит к порче ЛРС и резкому снижению содержания в них действующих веществ. Например, листья наперстянки под действием деструкторов могут утрачивать до 50% БАВ, а ландыши около 30%.

Наиболее часто **деструкторами являются представители грибов**, вследствие высокой способности у них к выделению различных ферментов. (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*)

При использовании контаминированного сырья м/о могут попадать в субстанцию и готовую лекарственную форму.