

Г. В. Адаменко, И. И. Бурак

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ АНТИСЕПТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА
ДЛЯ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ РУК****Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет**

Целью данного исследования была разработка лабораторного регламента и проекта фармакопейной статьи для производства антисептического средства для гигиенической обработки рук на ОАО «Бобруйский завод биотехнологий».

На основе разработанного лабораторного регламента на ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» разработан опытно-промышленный регламент на производство антисептического средства на основе 72,0% спирта этилового и бриллиантового зеленого 0,01 г на 1,0 дм³ раствора. На основе полученных данных и проекта фармакопейной статьи была разработана фармакопейная статья предприятия Республики Беларусь № 1123-13 на антисептическое средство для наружного применения, выпускаемое на ОАО «Бобруйский завод биотехнологий».

Ключевые слова: антисептики, спирт этиловый, бриллиантовый зеленый, лабораторный регламент, фармакопейная статья.

ВВЕДЕНИЕ

В профилактике и лечении инфекционных заболеваний важное значение принадлежит профилактической антисептике. В соответствии с Законами Республики Беларусь «О лекарственных средствах», «О здравоохранении» население должно обеспечиваться безопасными, эффективными и качественными лекарственными средствами [1, 2]. В области лекарственного обеспечения важно насыщение внутреннего рынка качественными и эффективными лекарственными средствами отечественного производства, соответствующего республиканским стандартам «Надлежащей производственной практики» [3, 4].

При проведении профилактической антисептики в организациях здравоохранения важное внимание уделяется обработке рук персонала. Руки медицинских работников, принимающих участие в оказании медицинской помощи, могут быть фактором передачи транзитных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в частности, кишечной палочки, клебсиел, псевдомонад, сальмонелл, кандид, адено- и ротавирусов, попадающих на кожу в процессе контакта с инфицированными пациентами или контаминированными объектами окружающей среды и сохраняющихся на руках до 24 ч. Руки могут являться также и резервуаром граммотрицательной условно-патогенной микрофлоры, в том числе госпитальных штаммов, устойчивых к антибиотикам, антисепти-

кам и дезинфектантам в случае нарушения стабильности постоянной микрофлоры и развития дисбактериоза кожи при использовании для обработки рук жестких щеток, щелочного мыла [5, 6].

Гигиеническая антисептика рук включает удаление или уничтожение транзитной популяции микроорганизмов. При гигиенической обработке антисептик наносят на руки и тщательно втирают в ладонные, тыльные и межпальцевые поверхности кожи рук [7, 8].

Работники аптечных организаций и фармацевтических предприятий также должны проводить гигиеническую обработку рук, особенно тщательно при изготовлении стерильных лекарственных средств [8, 9].

Антисептики для обработки кожи рук должны обладать широким спектром и высоким уровнем антимикробного действия, быть безопасными, визуализировать обрабатываемую поверхность, не иметь побочных эффектов [5, 7, 10]. Для профилактической обработки рук в Республике Беларусь широко используется спирт этиловый 70,0% [7, 11]. Особый интерес вызывает спирт этиловый марки «Люкс», выпускаемый на ОАО «Бобруйский завод биотехнологий», получаемый из экологически чистого пищевого сырья СТБ 1334-2003 [11].

Недостатком при использовании спирта этилового 70,0% является невозможность визуализации обрабатываемых кожных покровов, возможность использования данного средства не по назначению.

Споры бактерий устойчивы к действию спирта этилового 70,0%, что может привести к контаминации спиртовых растворов спорами, в том числе патогенных клостридий. А в больших концентрациях спирт этиловый 70,0% обладает дубящим действием на кожу [9, 11]. Хорошо визуализируют обрабатываемую кожу антисептики с красителем бриллиантовым зеленым 1,0% на 57,0% спирте этиловом. Однако вследствие низкой эффективности и выраженных красящих свойств он не нашел широкого применения для обработки рук.

В связи со сказанным выше антисептическое средство на основе 72,0 % спирта этилового и бриллиантового зеленого 0,01 г на 1,0 дм³ раствора эффективно для гигиенической обработки рук.

Целью данного исследования была разработка лабораторного регламента и проекта фармакопейной статьи для производства антисептического средства для гигиенической обработки рук на ОАО «Бобруйский завод биотехнологий».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели исследования выполнено **две серии** опытов.

Обоснование состава антисептического средства для гигиенической обработки рук проведено в **3-х группах первой серии** опытов. В **1-й группе первой серии** изучали кожно-раздражающее действие 60,0, 70,0, 72,0, 74,0, 95,0 об/об % спирта этилового, полученных из 96,3 % экологически чистого спирта этилового марки «Люкс» производства ОАО «Бобруйский завод биотехнологий», и выясняли антимикробную активность 60,0, 70,0, 72,0 и 74,0 об/об % спирта этилового в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки в отношении тест-культур микробов *P.aeruginosa* ATCC 27853 и *B.subtilis* ATCC 6633. Во **2-й группе первой серии** опытов выясняли антимикробную активность антисептического средства для гигиенической обработки рук на основе спирта этилового 72,0 об/об % и бриллиантового зеленого 0,01 г на 1,0 дм³ раствора в отношении стандартных тест-микробов *E.coli* ATCC 25922, *S.aureus* ATCC 25923, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *P.mirabilis* ATCC 14153, *C.albicans* ATCC 10231, *B.subtilis* ATCC 6633 в качественном суспензионном тесте без белковой нагрузки. В **3-й группе**

первой серии в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки изучали уровень антимикробной активности разработанного состава в отношении тест-культур микробов *C.albicans* ATCC 10231, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *B.subtilis* ATCC 6633 по сравнению со спиртом этиловым 72,0 об/об % и 1,0 % раствором бриллиантового зеленого на 60,0 % спирте этиловом промышленного производства.

Материалом исследования **второй серии** опытов явились три опытно-промышленных образца антисептического средства для гигиенической обработки рук на основе спирта этилового 72,0 об/об % и бриллиантового зеленого 0,01 г на 1,0 дм³ раствора, полученные на ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» на основании разработанного нами лабораторного регламента.

Лабораторный регламент разрабатывали в соответствии с РД 04.08.2-96 «Производство фармацевтической и микробиологической промышленности. Технологические регламенты производства» и ТКП 030-2013 «Надлежащая производственная практика».

В **1-й группе второй серии** опытов определяли цвет, запах, прозрачность, плотность и подлинность образцов [12]. Подлинность образцов определяли по качественным реакциям на спирт этиловый и бриллиантовый зеленый, а также газожидкостной хроматографией. Во **2-й группе второй серии** опытов определяли содержание спирта этилового пикнометрическим методом и бриллиантового зеленого йодометрическим титрованием. В **3-й группе второй серии** опытов устанавливали микробиологическую чистоту после 3 и 6 месяцев ускоренного хранения в термостате при температуре 42,0°C и после 6 месяцев долгосрочного хранения при нормальных условиях при температуре 25,0°C [13]. В **4-й группе второй серии** опытов изучали стабильность опытно-промышленных образцов при ускоренных испытаниях в течение 6 месяцев и долгосрочных испытаниях в течение 12 месяцев [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты **первой серии** опытов показали, что в **1-й группе** спирт этиловый 60,0, 70,0, 72,0 и 74,0 об/об % не вызывал на коже эритематозную реакцию и отек при

нанесении и через 1 ч после применения. Применение спирта этилового 95,0 об/об % обусловило жжение кожи при нанесении, через 1 ч отмечалась эритема кожи.

В количественном суспензионном тесте спирт этиловый 72,0 об/об % вызывал угнетение роста *P.aeruginosa* и *B.subtilis* с фактором редукции (RF) 5,83 и 5,93, 74,0 об/об % – с RF 6,3 и 6,0, 70,0 об/об % – с RF 5,1 и 5,0, 60,0 об/об % – с RF 4,3 и 4,05 соответственно.

Результаты 2-й группы первой серии опытов показали, что антисептическое средство для гигиенической обработки рук на основе спирта этилового 72,0 об/об % и бриллиантового зеленого 0,01 г на 1,0 дм³ рас-

твора вызывал полную гибель стандартных тест-культур *E.coli* ATCC 25922, *S.aureus* ATCC 25923, *P.aeruginosa* ATCC 27853, *P.mirabilis* ATCC 14153, *C.albicans* ATCC 10231, *B.subtilis* ATCC 6633 в качественном суспензионном тесте в течение 1 мин.

Результаты 3-й группы первой серии опытов показали, что в количественном суспензионном тесте без белковой нагрузки разработанный состав при экспозиции 1 мин вызывал гибель стандартных тест-культур *P.aeruginosa* ATCC 27853, *C.albicans* ATCC 10231, *B.subtilis* ATCC 6633 с RF от 5,17 lg до 6,3 lg, что превосходило спирт этиловый 72,0 об/об % и 1,0 % раствор бриллиантового зеленого (таблица 1).

Таблица 1 – Антимикробная активность антисептических средств при экспозиции 1 мин

Антисептическое средство на основе спирта этилового 72,0 об/об % и бриллиантового зеленого 0,01 г на 1,0 дм ³ раствора	Спирт этиловый 72,0 об/об %	1,0 % раствор бриллиантового зеленого на 60,0 % спирте этиловом промышленного производства
<i>C.albicans</i>		
5,17 lg	5,0 lg	4,46 lg
<i>P.aeruginosa</i>		
6,3 lg	5,83 lg	4,54 lg
<i>B.subtilis</i>		
6,0 lg	5,93 lg	4,4 lg

В результате работы разработан лабораторный регламент, на основании которого были получены опытные образцы для исследования химико-аналитических показателей, микробиологической чистоты и стабильности антисептического средства.

Лабораторный регламент содержит следующие разделы: характеристика конечной продукции производства, технологическая схема производства, аппаратная схема производства и спецификация оборудования, характеристика сырья, материалов и полупродуктов, описание технологического процесса, переработка и обезвреживание отходов производства, контроль производства, вопросы охраны труда, техники безопасности, пожарной безопасности, производственной санитарии и условий труда сотрудников, перечень производственных инструкций. Технологическая схема производства представлена на рисунке 1.

Результаты исследования 1-й группы второй серии опытов показали, что образцы представляли собой прозрачные растворы, не отличающиеся от воды *P.*

светло-зеленого цвета со спиртовым запахом (2±0 балла). Плотность образцов была 0,880±0,03 г/см³.

Образцы давали положительные качественные реакции на спирт этиловый и бриллиантовый зеленый. На хроматограммах испытуемых образцов характерный пик имел то же время удерживания, что и на хроматограмме раствора стандартного образца спирта этилового.

Результаты 2-й группы второй серии опытов показали, что содержание спирта этилового в образцах было 72,0±1,0 об/об %, бриллиантового зеленого было 0,01±0,003 г/дм³.

При изучении микробиологической чистоты в 3-й группе второй серии опытов было установлено, что после 3 и 6 месяцев ускоренного хранения в термостате при температуре 42°C, а также после хранения в течение 6 месяцев в нормальных условиях при температуре 25,0°C общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1,0 см³ было менее 10⁻¹, бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в 1,0 см³ – менее 10⁻¹, *P.aeruginosa* и *S.aureus* в 1,0 см³ не обнаружены.

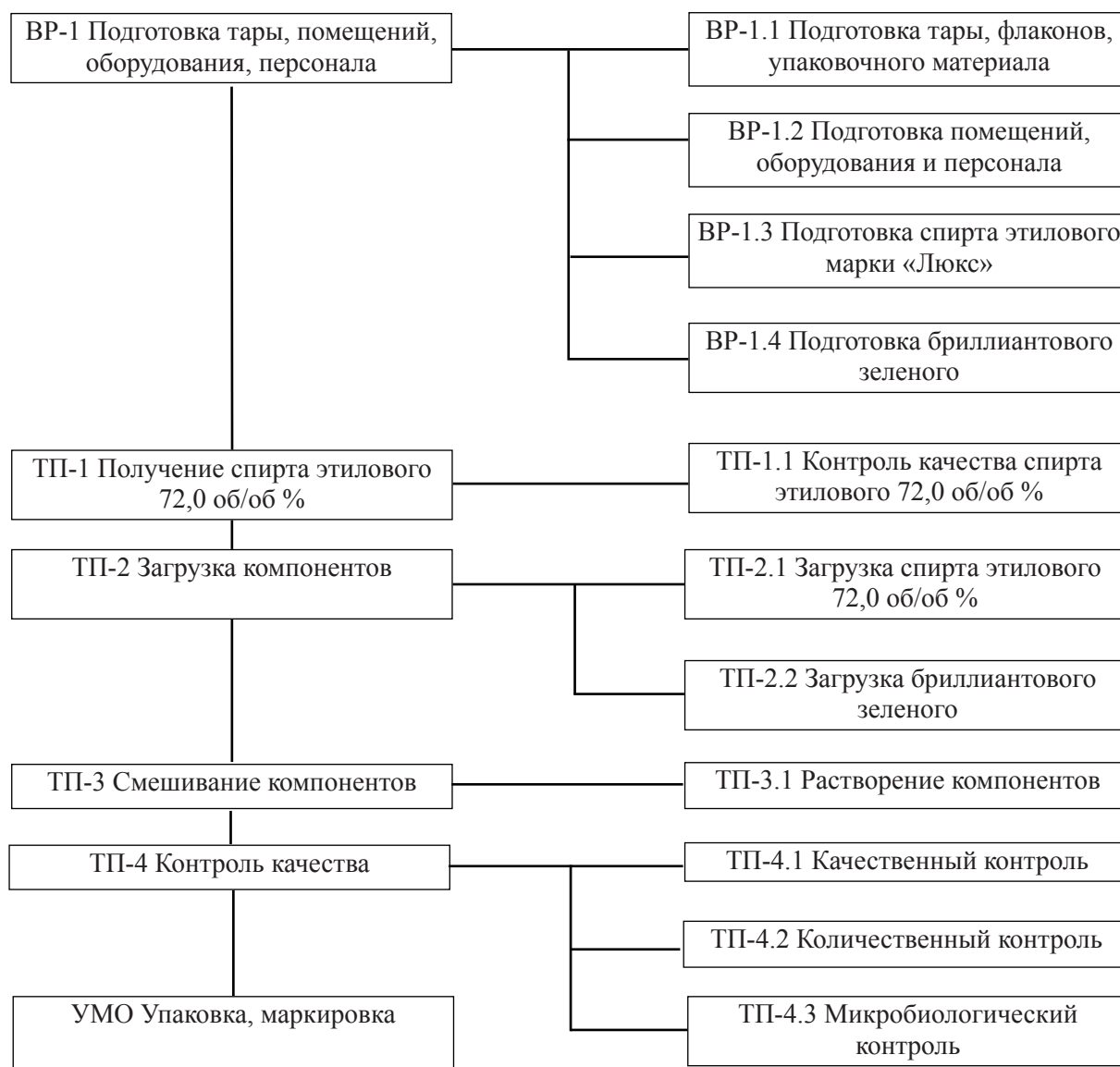


Рисунок 1 – Технологическая схема производства

Результаты 4-й группы **второй серии** опытов показали, что по окончании ускоренных испытаний стабильности при температуре $40\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $75\pm 5\%$ в течение 6 месяцев плотность образцов была $0,880\pm 0,03$, содержание спирта этилового – $72,0\pm 1,0$ об/об %, номинальный объем – $1,0\pm 0$ дм³. По окончании долгосрочных испытаний при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60\pm 5\%$ в течение 12 месяцев плотность была $0,880\pm 0,04$, содержание спирта этилового – $72,0\pm 1,0$ об/об %, номинальный объем – $1,0\pm 0$ дм³.

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что образцы антисептического средства содержали в сумме единичное число аэробных бактерий

и грибов в $1,0$ см³, единичное количество бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в $1,0$ см³, не содержали в $1,0$ см³ *P.aeruginosa* и *S.aureus*. Указанное позволяет считать их микробиологически чистыми и соответствующими требованиям к антисептикам.

Изучение стабильности при ускоренных и долгосрочных испытаниях показало, что образцы стабильны в течение 12 месяцев.

Стандартизованными химико-аналитическими показателями качества разработанного средства для наружного применения являются запах спиртовой 2 ± 0 балла, светло-зеленый цвет, прозрачность, не отличающаяся от воды Р, а также рациональное содержание спирта этилового $72,0\pm 1,0$ об/об %.

На основании полученных данных был разработан проект фармакопейной статьи на антисептическое средство для

гигиенической обработки рук. Показатели качества раствора приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели качества антисептического средства для гигиенической обработки рук

Наименование показателей	Допустимые пределы	Методы контроля по проекту ФСП
1. Описание	Прозрачный раствор светло-зелёного цвета со спиртовым запахом	ГФ РБ, визуальный
2. Подлинность	А На хроматограмме испытуемого средства характерный пик должен иметь то же время удерживания, что и на хроматограмме раствора стандартного образца спирта этилового В.С. Должны выдерживаться качественные реакции на спирт этиловый	ГФ РБ В соответствии с НД
3. Плотность	От 0,875 до 0,885	ГФ РБ
4. Объём содержимого	Не менее 1000 мл	ГФ РБ
5. Микробиологическая чистота: – общее число аэробных бактерий и грибов (суммарно) в 1 мл – бактерии семейства <i>Enterobacteriaceae</i> в 1 мл – присутствие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл – присутствие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл	– не более 10^2 КОЕ – не более 10^1 КОЕ – не допускается – не допускается	ГФ РБ
6. Количественное определение: – спирт этиловый	– от 71,0% до 73,0% по объёму	ГФ РБ
7. Упаковка	Должна соответствовать разделу «Упаковка» проекта ФСП	
8. Маркировка	Должна соответствовать разделу «Маркировка» проекта ФСП	
9. Хранение	При температуре ниже 25°C на расстоянии не менее 1 м от отопительных приборов, вдали от источников огня, не подвергая воздействию прямого солнечного света.	
10. Срок годности	1 год	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных, лабораторного регламента и проекта фармакопейной статьи на ОАО «Бобруйский завод биотехнологий» организовано производство антисептического средства «Витасепт-СКЗ» для наружного применения.

SUMMARY

G. V. Adamenko, I. I. Burak
STANDARDIZATION
OF ANTISEPTIC FOR HYGIENIC
TREATMENT OF HANDS

The purpose of this study is to develop the laboratory regulations and the draft of the

official article for further production of anti-septic meant for hygienic treatment of hands by JSC «Bobruisk plant of biotechnologies».

On the basis of the developed laboratory regulations by JSC «Bobruisk plant of biotechnologies» the experimental-industrial regulations for the production of 0,001 % antiseptic solution of brilliant green and 72,0 V/V% ethanol were delivered. Due to the received data and the draft of the official article we elaborated the official article of the enterprise in the Republic of Belarus № 1123-13 in respect to the antiseptics for external application produced by JSC «Bobruisk plant of biotechnologies».

Keywords: antiseptics, ethanol, brilliant green, laboratory regulations, official article.

ЛИТЕРАТУРА

1. О лекарственных средствах: Закон Республики Беларусь, 20 июня 2006 г., № 161-З // Нац. реестр правовых актов Республики Беларусь. – Минск, 2006. – № 121. – 2/1258.

2. О внесении изменений и дополнений в Закон Республики Беларусь «О здравоохранении»: Закон Респ. Беларусь, 16 июня 2014 г., № 164-З // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Минск, 2014. – 2/2162.

3. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств GMP: РД 09/40.02.1.-2003. – Минск: «Белбиофарм», 2003. – 101 с.

4. Надлежащая производственная практика ТКП 030-2013 (02040), утв. и введен в действие пост. Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.01.2013 – № 6. – Минск, 2013. – 144 с.

5. Красильников, А. П. Справочник по антисептике / А. П. Красильников. – Минск: Высш. шк., 1995. – 267 с.

6. Рекомендации по мытью и антисептике рук; под общ. ред. академика РАЕН Л. П. Зуевой. – СПб: Санкт-Петербургский учебно-методический центр инфекционного контроля, 2000. – 20 с.

7. Инструкция по гигиенической и хирургической антисептике кожи рук медицинского персонала: утв. пост. Гл. гос. сан. врача Респ. Беларусь 05.09.2001, № 113-0801. – Минск: МЗ РБ, 2001. – 8 с.

8. Юркевич, А. Б. Методические указания по гигиене для студентов фармацевтического факультета / А. Б. Юркевич – Витебск: ВГМУ, 2013. – 27 с.

9. Беседина, И. В. Асептика в современной технологии стерильных растворов. Книга для провизора-технолога / И. В. Бе-

седина. – М.: МЦФЭР, 2004. – 240 с.

10. Машковский, М. Д. Лекарственные средства – 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М. Д. Машковский. – М.: РИА «Новая Волна», 2012. – С. 936–957.

11. Инструкция по применению лекарственного средства «Этанол, раствор для наружного применения, 70% во флаконах 100 мл, в бутылках 500 мл, 1000 мл»: ФС РБ: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 8 июля 2009 г. / И. И. Бурак [и др.] // УО «Витебский государственный медицинский университет» и ОАО «Бобруйский завод биотехнологий». – Минск, 2009. – 10 с.

12. Государственная фармакопея Республики Беларусь II. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Г. В. Годовальников [и др.]; под общ. ред. Г. В. Годовальникова. – Минск: Мин. госуд. ПТК полиграфии, 2010. – Т. 1. – 656 с.

13. Определение микробиологической чистоты дезинфицирующих и антисептических средств: инструкция № 4.2.10-22-102-2005, утв. Гл. гос. сан. врачом Республики Беларусь 30.12.2005. – Минск, 2005. – 7 с.

14. Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств: метод. указ. 09140.07-2004. – Минск: ЛОТИОС, 2004. – 57 с.

Адрес для корреспонденции:

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный
ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
кафедра организации и экономики
фармации с курсом ФПК и ПК,
тел. раб. 8 (0212) 60-14-08,
Адаменко Г. В.

Поступила 25.02.2016 г.