

**Методи стерилізації, які застосовують у
медицині.**

План.

1. Загальні вимоги стерилізації.
2. Фізичні методи стерилізації.
3. Хімічні методи стерилізації..

Методи стерилізації, які застосовують у медицині.

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ

Проблема стерилізації інструментів, медикаментів, продуктів харчування є першорядною для медицини, сільського господарства, космонавтики, мікробіологічної та харчової галузей промисловості.

Стерилізація передбачає проведення тільки тих заходів, які сприяють знищенню мікроорганізмів усередині об'єкта, що стерилізується. Їй відповідає слово «стерильність» — **абсолютний термін**.

Досі немає однозначного тлумачення цього поняття, особливо в офіційній нормативній документації: найчастіше в тому самому документі від одного методу вимагається досягнення абсолютної стерильності, а від іншого — забезпечення малої (звичайно на рівні 10⁻⁶) ймовірності залишкової мікробної контамінації.

ФІЗИЧНІ МЕТОДИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ

У промислових масштабах знайшли широке впровадження декілька методів стерилізації, таких як, наприклад, *хімічна стерилізація, стерилізація паром, гарячим повітрям, прожарюванням, газова і плазмова стерилізація, ВЧ-стерилізація й стерилізація ультрафіолетовими променями, електронними пучками, γ -випромінюванням*. Застосування того чи іншого методу обумовлене ступенем опірності різних видів мікроорганізмів різноманітним засобам впливу, фізико-хімічними властивостями виробів, що стерилізуються, екологічною безпекою, економічною доцільністю, технологічністю оснастки стерилізаційного устаткування та ін. Кожний із цих методів стерилізації має свої переваги й недоліки і може бути застосований тільки до певних видів об'єктів стерилізації.

Головні показники будь-якого промислового способу стерилізації мають задовольняти такі вимоги:

► **надійність** — тобто повинні репродукційно вести до стерильності об'єкта (забезпечувати одночасне і швидке знищення або видалення бактерій, які

його обсіменяють або знаходяться в ньому, а також вірусів, грибів, найпростіших та інших мікроорганізмів);

- ▶ можливість застосування до багатьох об'єктів, що стерилізуються, без обмежень;
- ▶ здатність проникати в матеріал, не вступаючи в реакцію з ним;
- ▶ здатність давати сухий стерильний матеріал і забезпечувати його стерильність в упаковці при зберіганні після стерилізації;
- ▶ простота й безпечність;
- ▶ економічність щодо розмірів капіталовкладень, потреби в приміщенні й умовах служби апаратури та продуктивних витратах (тобто потреби в персоналі, енергії, догляді).

Теплова стерилізація — це традиційний метод стерилізації, який має сьогодні безсумнівну перевагу перед іншими в основному з трьох причин. По-перше, він дає можливість стерилізувати препарати в кінцевій герметичній упаковці. По-друге, завдяки тривалій практиці використання він забезпечений досить надійною апаратурою. По-третє, він найбільш доступний (цей важливий аспект, очевидно, прямо пов'язаний з попереднім).

Одним із способів знезаражування інструментів, виробів із гуми, латексу й окремих полімерних матеріалів є **стерилізація водяною парою під тиском у стерилізаторах (авто- клавах)**. Вона здійснюється при відповідних тисках насиченої водяної пари і температурах:

- тиск пари 0,11 МПа при 120 ± 2 °С; $t = 45$ хв;
- тиск пари 0,20 МПа при 132 ± 2 °С; $t = 20$ хв.

Інструменти і вироби з гуми, призначені для стерилізації, обгортають пергаментним папером або подвійним шаром марлі, упаковують в стерилізаційні коробки і поміщають у стерилізатор. Тривалість стерилізації (стерилізаційна витримка) при температурі 120 °С дорівнює 45 хв, при 132 °С — 20 хв, при 100 °С — 60 хв. По закінченні часу стерилізації нагрівання припиняють і випускають пару зі стерилізаційної камери. Кришку стерилізатора відкривають лише тоді, коли тиск пари досягає атмосферного, потім виймають коробки і барабани зі стерильними об'єктами.

Стерилізація сухим гарячим повітрям. Ефективність цього методу залежить від температури, тривалості й теплопровідності об'єктів стерилізації.

Призначені для стерилізації інструменти обгортають пергаментним папером або фольгою і складають у спеціальні конверти. Конверти завантажують у стерилізатори і стерилізують при температурах 160—200 °С.

За стандартами прийнято такі режими стерилізації: при температурі 180 °С стерилізаційна витримка становить 60 хв, при 160 °С тривалість стерилізації — 2,5 год. Можливе також використання більш високої температури 200 °С — із відповідним скороченням стерилізаційної витримки.

Вироби, простерилізовані в папері мішечному непросоченому, папері мішечному вологостійкому, папері для пакування продукції в автоматах, можуть зберігатися 3 доби. Вироби, стерилізовані без упаковки, слід використовувати одразу після стерилізації.

Погана проникність сухого повітря та шкідлива дія при високих температурах на деякі матеріали, що стерилізуються, — тканини, гуму й т. ін. — обмежують його застосування, у зв'язку з цим воно не одержало такого широкого застосування, як пара. Проте цей метод є також надійним, а в деяких випадках і єдино можливим.

Стерилізація надвисокочастотним (НВЧ) випромінюванням. Досі у дослідників, що займаються вивченням дії надвисокочастотного (НВЧ) випромінювання на мікроорганізми, немає єдиної точки зору на його механізм інактивації. Існують гіпотези про винятково тепловий механізм дії НВЧ-опромінення на біологічні об'єкти; не менш поширені уявлення про те, що, крім теплових ефектів, при інактивації мікроорганізмів має місце специфічний вплив НВЧ-випромінювання на компоненти клітин. НВЧ-опромінення поки що для стерилізації лікарських препаратів практично не використовується. Нагрівання у НВЧ-полях можна застосовувати для теплової стерилізації у варіанті швидкої високотемпературної обробки. Через відсутність широкого практичного впровадження НВЧ-стерилізації (хоча в літературі повідомляється про створення мікрохвильового автоклава для швидкої стерилізації розчинів) сьогодні важко порівнювати економічні показники цього процесу з витратами при стандартній тепловій стерилізації.

Стерилізація ультрафіолетовим та інфрачервоним світлом. Невидиме інфрачервоне випромінювання з довжиною хвиль від 0,66 до 500 мкм (1 мкм = 0,0001 см) займає область спектра, яка лежить між червоними променями його видимої частини та ультракороткими радіохвилями. Інфрачервоні

промені використовуються для стерилізації хірургічних інструментів. Вони не мають специфічної дії на мікроорганізми, останні гинуть не від променів, а від високої температури. Для стерилізації інструментів інфрачервоним промінням в Австрії та деяких інших країнах виготовляються спеціальні апарати: конвейєрні печі, інфрачервоні печі з глибоким вакуумом.

Безперечною перевагою цього потенційно «працездатного» методу перед традиційним автоклавуванням можна вважати можливість відмови від небезпечної в роботі й нетехнологічної перегрітої пари.

Ультрафіолетове (УФ) випромінювання в діапазоні довжин хвиль 200—300 нм також забезпечує якісний стерилізаційний ефект, оскільки в молекул ДНК і білків мікроорганізмів є пік поглинання випромінювання при довжині хвилі $\lambda = 260$ нм. Для стерилізації звичайно використовують газорозрядні лампи низького тиску на парах ртуті або ртуть-ксенонові дугові лампи, що мають у своєму спектрі потужну лінію на $\lambda = 254$ нм. У спектрах ртуть-ксенонових ламп є ще лінії на довжинах хвиль 385, 405, 436, 546, 577 нм, що перевершують за інтенсивністю лінію

$\lambda = 254$ нм. Тому застосовують рефлектори з багат шаровим поглинаючим покриттям з Al_2O_3 , NaF, Sc_2O_2 , MgF_2 та інших матеріалів.

Існує декілька методів стерилізації УФ-випромінюванням, таких, наприклад, як опромінення поверхні на відстані, занурення випромінювача в газ або рідину, що стерилізується, тощо. Оскільки інтенсивність УФ-випромінювання відчутно зменшується зі збільшенням відстані від джерела, то іноді застосовують оптичні волоконні системи з ниток кварцу або германію оксиду для підведення УФ-випромінювання від випромінювача до об'єкта, що стерилізується. До недоліків УФ-методу стерилізації можна віднести такі явища:

- відбувається неповна стерилізація предметів складної конфігурації, що мають щілини, отвори, сховані від променів поверхні;
- немає достатньої глибини обробки, оскільки УФ-промені цілком поглинаються в перших кількох атомних шарах речовини;
- не можна обробляти предмети в непроникних для УФ-променів упаковках;
- УФ-випромінювання при великих дозах може призводити до руйнації полімерних молекул поверхневих шарів стерилізованих предметів із пластмаси й поліетилену. Крім того, час стерилізації УФ-випромінюванням великий, вона може тривати декілька годин.

Радіаційна стерилізація. Цей метод придатний для обробки лікарських препаратів в обмеженому обсязі, але його можна віднести до найбільш вивчених у всіх аспектах методів стерилізації, не виключаючи й теплової, особливо коли йдеться про нешкідливість опроміненої продукції. Причина цього дещо парадоксального явища полягає в тому, що радіаційна стерилізація широко використовується в усьому світі вже понад 20 років при виготовленні полімерних медичних виробів і є одним з основних способів забезпечення стерильності зазначених систем.

Переваги радіаційного методу такі: **технологічність** (включаючи можливість організації безупинного автоматизованого процесу); **універсальність** (можливість забезпечення високої ефективності стерилізації практично для будь-якого виду об'єкта при оптимальних умовах опромінення); можливість досягнення будь-якої заданої надійності стерилізації; простота контролю ефективності процесу завдяки простим методам дозиметрії поглинутої енергії. За економічними показниками цей метод сьогодні перевершує асептичне виготовлення зі стерильною фільтрацією, але ще поступається тепловій стерилізації, однак у майбутньому може наблизитися до неї, а можливо, й перевищити через неминуче зниження відносної (у порівнянні з іншими джерелами енергії) вартості ізотопів, яка є переважною в сумарній вартості процесу.

Досить чітко встановлено типові дози випромінювання, необхідні для надійної стерилізації електронами (як правило, 20—30 кГр), розроблено радіаційне устаткування для високопродуктивної стерилізації, вирішено питання безпеки роботи установок для персоналу і населення.

Є **два види** устаткування для опромінення — установки з кобальтом-60 і прискорювачі електронів. Обидва ці види призначаються для задоволення вимог великого промислового виробництва. У порівнянні з масивними розмірами установки з кобальтом-60 розміри прискорювача електронів невеликі. Пучок електронів спрямовується на стрічку конвейєра, на якій знаходяться предмети однакового розміру, наприклад, упаковки із шовним матеріалом, шприци тощо. При стерилізації іонізуючим випромінюванням використовуються радіоактивні джерела на основі ^{60}Co або ^{132}Cs . Залежно від виду і властивостей предметів, що стерилізуються (шовні й перев'язувальні матеріали, хірургічні інструменти, лікарські препарати), слід обирати чітко визначену дозу поглинутої потужності іонізуючого

випромінювання. Це пов'язано з можливістю виникнення наведеної радіації в стерилізованих предметах. Енергія випромінювання не повинна перевищувати 6 МеВ. Наприклад, при стерилізації γ -квантами Со60 пластмасових одноразових шприців норма поглинутої дози в Англії і США складає 25 кГр, у Скандинавських країнах — 35 кГр. Після опромінення стерилізовані предмети піддаються ретельному радіаційному контролю.

Обробка матеріалів нейтронами навіть невеликих енергій (<8 МеВ) та електронами з енергією >10 МеВ також призводить до виникнення наведеної радіації. До вад радіаційного методу стерилізації можна віднести радіаційну небезпеку, виникнення наведеної радіації, руйнацію молекулярної структури стерилізованих полімерних предметів, дорожнечу і високу енергоємність устаткування (наприклад, прискорювачів заряджених часток).

Принципове обмеження застосування радіаційної стерилізації стосується тих лікарських речовин, при радіолізі яких «пряма дія випромінювання» повинна ініціювати ланцюгові процеси розкладання, але, як відомо з радіаційної хімії, таких систем узагалі небагато, а серед лікарських сполук ще менше. З розвитком того або іншого варіанту радіаційної стерилізації уможлиблюється надійна стерилізація цим методом широкого кола готових препаратів різного складу і призначення. Тому вже сьогодні можна говорити, з огляду на сукупність мікробіологічних, медико-біологічних, фізико-хімічних і технологічних досліджень та розробок, про створення досить загального методу стерилізації, готового для впровадження у виробництво.

В експериментах із тривалого зберігання встановлено, що стерилізуюче опромінення зазвичай не знижує терміни придатності препаратів, а в ряді випадків стерилізовані радіаційно препарати стабільніші при зберіганні, ніж ті самі об'єкти після теплової стерилізації. У таких випадках уведення у виробничий цикл радіаційної стерилізації замість традиційної теплової може дати прямий економічний ефект ще й за рахунок збільшення термінів придатності ліків.

Ультразвукова стерилізація. Ультразвукова (УЗ) стерилізаційна обробка знаходить застосування в стерилізації медичних інструментів і дуже обмежено — для одержання стерильних рідких систем: розчинів, емульсій, суспензій. Механізми дії УЗ-коливаль у кавітаційному режимі на водянй середовища, очевидно, споріднені з механізмами радіаційно-хімічних процесів. З цієї причини питання стабільності компонентів ліків при УЗ-стерилізації мають багато спільного з аналогічними проблемами радіаційної стерилізації (хоча є, звичайно, і специфіка, пов'язана з перебігом поряд із

сонохімічними перетвореннями процесів релаксації високих локальних тисків у розчині), і одним із шляхів їх вирішення є, мабуть, застосування розроблених для радіаційної стерилізації методів стабілізації розчинів за рахунок уведення добавок. Інший можливий шлях підвищення тривкості ліків при УЗ-впливі полягає в доборі таких умов обробки, які забезпечують зниження енергії, уведеної в систему, на тих частотах ультразвуку, що одночасно зі стерилізацією приводять до ефективних сонохімічних перетворень.

Одним із способів такого підвищення ефективності ультразвуку при стерилізації є послідовна обробка системи ультразвуком різних частот. При цьому перша стадія впливу сенсibiliзує мікроорганізми (але не інактивує і не повинна викликати сонохімічних процесів), а друга стадія (яка може призводити навіть до псування ліків) спричиняє власне інактивацію сенсibiliзованих на першій стадії мікроорганізмів за час значно менший, ніж при прямому впливі ультразвуку на цій частоті. Тим самим глибина розпаду складових частин препарату може бути значно знижена.

Плазмові методи стерилізації. Серед ефективних методів стерилізації, заснованих на нових фізичних принципах, чільне місце посідають плазмові методи стерилізації, де в ролі стерилізуючого агента виступають різні види низькотемпературної плазми. До переваг плазмових методів стерилізації належать: висока ефективність і швидкість стерилізації, універсальність методів по відношенню до видів мікроорганізмів, що знищуються, і стерилізованих предметів, що стерилізуються, екологічна безпека тощо.

Низькотемпературна плазма являє собою частково іонізований газ, температура іонного та нейтрального компонентів якого наближена до кімнатних температур.

Як плазмоутворювачі використовуються гази O_2 , H_2 , Ar , He , H_2O_2 , CH_2O , C_2H_4O та інші, а також різноманітні суміші газів. Механізми впливу плазми на мікроорганізми можуть бути такі: руйнівний для хімічних зв'язків вплив високоенергетичних електронів, іонів, нейтральних часток; радіаційний вплив УФ та інших видів (рентгенівське, ВЧ, НВЧ) випромінювання; хімічний вплив радикалів із плазми. Таким чином, установка з низькотемпературною плазмою поєднує в собі одночасно прискорювач електронів помірних енергій, джерело ультрафіолетового та рентгенівського випромінювання і плазмохімічний реактор.

Суть методу плазмохімічної стерилізації така. У низькотемпературній плазмі з тиском $P \approx 133$ Па електрони, щільність яких лежить в інтервалі $n \sim 10^{10}—10^{14}$ см⁻³, роблячи коливальні рухи в індукційному або ємнісному змінному зовнішньому полі, зіштовхуючись із молекулами, передають енергію в їхні внутрішні ступені свободи. При цьому значно збільшується реакційна здатність усередині кожної групи молекул плазмоутворюючого газу між різними групами молекул, а також між плазмою і молекулярною структурою мікроорганізмів.

При виборі режимів роботи плазмової установки можуть виникати великі потоки високоенергетичних часток, що, крім стерилізаційної дії, призводить до руйнації молекул поверхневих шарів стерилізованих предметів, наприклад, із пластмаси чи поліетилену.

Поверхні, які стерилізуються, при цьому можуть також розігріватися і термічно руйнуватися або втрачати свої задані фізичні властивості.

ХІМІЧНІ МЕТОДИ СТЕРИЛІЗАЦІЇ

Стерилізація газами. Для термолабільних або кородуючих під впливом водяної пари інструментів раціональним є метод газової стерилізації. Цим методом стерилізують хірургічні інструменти, які ріжуть і колють, інструменти з мікронним заточенням, а також зонди, катетери, полімерні вироби, що не витримують парової, сухожарової стерилізації хімічними розчинами. Стерилізацію цим методом проводять, використовуючи гази певного хімічного складу, що мають спороцидну дію: *етиленоксид, метилбромід, пропіленоксид, формальдегід* та ін.

Широке впровадження здавна має хімічна стерилізація, особливо її варіант, у якому як бактерицидний агент використовується суміш етиленоксиду з різними газами.

Стерилізацію проводять в упаковці з двох шарів поліетиленової плівки завтовшки 0,06—0,2 мм, пергаменту, паперу мішечного непросоченого, паперу мішечного вологостійкого, паперу для упакування продукції на автоматах. Інструменти поміщають у газові стерилізатори або мікроаеростати. У камерах стерилізаторів підтримуються відповідна температура, концентрація газу, тиск, волога і час експозиції.

Термін зберігання виробів, простерилізованих в упаковці з поліетиленової плівки, — до 5 років, у пергаменті або папері — 20 діб.

Контакт об'єкта стерилізації (а також мікроорганізмів) із газом здійснюється в результаті адсорбції газу або внаслідок конденсації пари на поверхні об'єкта. Швидкість стерилізації залежить від швидкості дифузії молекул газу через клітинну оболонку мікроорганізмів, а також здатності їхніх білкових сполук вступати у взаємодію з бактерицидом.

Висока швидкість дифузії етиленоксиду, зокрема через полімерні плівки, що використовують для упакування, дає можливість стерилізувати готову продукцію в упаковці. Метод досить універсальний, застосовується в першу чергу для стерилізації різноманітних полімерних виробів медичного призначення.

Вадами газової стерилізації є: висока вартість; залежність ефективності процесу від багатьох параметрів (складу газу, вологості, температури й т. д.), які утруднюють його здійснення; хімічні реакції етиленоксиду з рядом полімерів; і головне — оприлюднена лише в останні роки мутагенна і канцерогенна дія етиленоксиду, залишкова концентрація якого зависока для багатьох стерилізованих виробів.

Рядом робіт встановлено антимікробну ефективність обробки порошоків етиленоксидом, проте питання про сталість лікарських компонентів і готової форми в цілому практично залишається відкритим і потребує детального вивчення на конкретних препаратах.

При розгляді питання про можливість використання етиленоксиду для стерилізації необхідно враховувати також високу токсичність і мутагенність як самого етиленоксиду, так і продуктів його взаємодії з багатьма матеріалами (у першу чергу 2-хлоретанолу, етиленгліколю й ін.), а також можливість тривалої присутності досить високих залишкових концентрацій цих сполук в обробленому матеріалі.

Стерилізація розчинами. Цей метод придатний для виробів із полімерних матеріалів, скла, гуми, корозійностійких матеріалів і сплавів. Хоча цей метод стерилізації менш ефективний, ніж метод фізичної стерилізації, потреба в його застосуванні часто виникає при роботі з інструментами, виготовленими з термолабільних матеріалів. Для рідинної стерилізації використовують найрізноманітніші хімічні сполуки: хлор, фенол, гідрогену пероксид,

йодовмісні сполуки, кислоти, луги, окиснювачі, альдегіди й багато інших речовин.

Ефективність стерилізації розчинами залежить від концентрації активної речовини, часу стерилізаційної витримки і температури стерилізованого розчину.

Широко використовуються для дезінфекції та стерилізації розчини гідрогену пероксиду. У 3 %-вому розчині гідрогену пероксиду вегетативні форми мікроорганізмів при 50 °С гинуть через 15—20 хв, а спори — через 30—40 хв.

Для стерилізації медичних інструментів рекомендується 6 %-вий розчин гідрогену пероксиду. Стерилізація цим розчином при температурі 18 °С повинна тривати 360 хв, а при температурі 50 °С — 180 хв.

Широкий антимікробний спектр має β -пропіллактон: віруси гинуть у його 0,05—0,4 %-вих розчинах, грибки — при концентраціях 0,25—0,5 %, вегетативні й спорові форми бактерій — при 0,5—2,0 %. Бактерицидна дія β -пропіллактону з'являється вже при концентрації 1 : 1000, синьогнійна паличка гине в 2,0 %-вому розчині через 10 хв.

Для дезінфекції та стерилізації медичних інструментів користуються 1—2 %-вими розчинами β -пропіллактону. Стерилізаційна витримка для медичних інструментів при використанні 1 %-вого розчину β -пропіллактону при 50 °С складає 60 хв, а при 25 °С — 240 хв. У 2 %-вому розчині при 50 °С стерилізація триває 40 хв.

Сильним дезінфектантом і стерилізуючим агентом є надоцтова кислота, антимікробна дія якої виявляється при концентрації 0,01 %. Розчини надоцтової кислоти мають фунгіцидну і спороцидну дію. Дія розчинів виявляється дуже швидко і дріжджі в 1 %-вому розчині гинуть через 1 хв. Інструменти, виготовлені з полімерних матеріалів, занурені в 1 %-вий розчин надоцтової кислоти, за 30 хв стають стерильними.

Стерилізація інструментів 1 %-вим розчином надоцтової кислоти при 180 °С повинна тривати 45 хв.

Хімічну стерилізацію розчинами проводять у закритих емальованих, скляних або пластмасових ваннах.

Зараз відома велика кількість антимікробних методів, проте стерилізуючих серед них порівняно небагато. Слід назвати в першу чергу сполуки хлору, органічні та неорганічні, які широко використовують для дезінфікуючої

обробки води і поверхонь (наприклад, хлорамін, трихлорізоціанурова кислота і її солі, кальцію гіпохлорид). Певні зручності дає застосування хлору, виділеного при електролізі розчину натрію хлориду. До речі, в останні роки опубліковано цікаві матеріали про високу антимікробну активність води і сольових розчинів, підданих електролізу, при цьому йдеться про плив на вегетативні форми мікроорганізмів. Без сумніву, така обробка має знайти застосування в технології стерилізації та деконтамінації.