

Prom.-Nr. 3143

Untersuchungen
über die Vorschriften zur Sterilitätsprüfung
in der Pharmacopoea Helvetica V

Von der
Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Naturwissenschaften
genehmigte

Promotionsarbeit

vorgelegt von
ROBERT HERMANN ERNST
dipl. Apotheker
von Zürich

Referent: Prof. Dr. K. Steiger-Trippi
Korreferent: Dr. J. Lindenmann

CITY-DRUCK AG, ZÜRICH

1961

Untersuchungen über die Vorschriften zur Sterilitätsprüfung in der Pharmacopoea Helvetica V.

A. Einleitung

1. Sterilität und Sterilisation

Der Begriff Sterilisation ist im hier gebrauchten Sinne ein absoluter und bedeutet die Vernichtung jeglicher Form von lebenden Mikroorganismen. Ein Arzneimittel kann somit erst als steril bezeichnet werden, wenn es weder lebende vegetative Keime noch deren Dauerform enthält. Im Laufe dieser Arbeit werden wir unterscheiden zwischen steril und «steril», Sterilität und «Sterilität», Sterilisation und «Sterilisation». Die in Anführungszeichen gesetzten Begriffe sind als nicht absolut aufzufassen. Die Entkeimungsvorschriften der Ph. Helv. V, welche zum Teil fälschlicherweise «Sterilisations-Vorschriften» genannt werden sowie einige nicht-offizinelle Entkeimungsverfahren sind im folgenden aufgeführt:

2. Entkeimungsmethoden¹

2.1 Offizinelle Verfahren

2.1.1 Ausglühen oder mehrmaliges Durchziehen durch die Flamme (Methode a der Ph. Helv. V)

2.1.2 Auskochen mit Wasser während 20—30 Minuten, wobei für Metallutensilien ein Zusatz von 1—2% kristallisiertem Natriumkarbonat oder Borax gemacht wird (Methode e der Ph. Helv. V)

2.1.3 «Sterilisation» durch trockene Hitze:

Je nach der Hitzebeständigkeit des Sterilisationsgutes kann die Methode b: Erhitzen im Trockenschrank während 90 Minuten auf 160 °C., oder Methode c: Erhitzen im Trockenschrank während 120 Minuten auf 120 °C. angewendet werden.

2.1.4 Fraktionierte «Sterilisation»:

Diese Methode wird nach ihrem Erfinder als Tyndallisation bezeichnet und beruht auf der Tatsache, daß die meisten vegetativen Formen der Mikroorganismen schon nach kurzer Zeit bei einer Temperatur von 60—65 °C vernichtet werden. Durch wiederholtes Erhitzen an drei aufeinanderfolgenden Tagen werden auch Keime erfaßt, die zu Beginn des Verfahrens als Sporen vorlagen, aber beim Abkühlen auskeimten. Um den Sporen optimale Auskeimungsbedingungen zu verschaffen, darf in der Zwischenzeit die Aufbewahrungstemperatur nicht unter 15 °C sinken.

2.1.5 Wasserdampf«sterilisation»:

In der Ph. Helv. V werden zwei Dampfentkeimungs-Verfahren genannt: Methode f: Erhitzen bei Normaldruck im frei strömenden Wasserdampf während 30 Minuten, und

Methode g: Erhitzen im gesättigten Wasserdampf von mindestens 1 atü während 15—20 Minuten. Dieses zweite Verfahren kann für wäßrige Lösungen als das sicherste bezeichnet werden.

2.1.6 Aseptisches Verfahren:

Das aseptische Verfahren kann überall dort angewendet werden, wo die übrigen Entkeimungsmethoden aus Temperaturgründen nicht in Frage kommen. Dieses «Verfahren» stellt eher eine Keimfreihaltungs-Technik als eine «Sterilisationsmethode» dar, denn das Gut wird lediglich soweit als möglich vor einer Kontamination geschützt.

2.1.7 Keimfiltration:

Bei der Keimfiltration wird das in flüssiger Form vorliegende Gut durch ein bakterien dichtes Filter filtriert.

2.1.8 Erhitzen mit bakteriziden Mitteln.

2.2 Nicht offizinelle Verfahren⁵¹

2.2.1 «Trockensterilisation» mit Äthylenoxyd

2.2.2 «Sterilisation» mit Ultra-Schall

2.2.3 «Sterilisation» mit Ultraviolett-Strahlen

2.2.4 «Sterilisation» mit Strahlen allgemein.

3. Zweck und Forderung der Sterilitätsprüfung

Die Sterilitätsprüfung hat den Zweck, den Erfolg einer durchgeführten «Sterilisation» zu kontrollieren. So gut wie Arzneistoffe auf chemische Verunreinigungen geprüft werden müssen, sollen Präparate mit der Bezeichnung *steril* auf Keimfreiheit geprüft werden. Eine Sterilitätsprüfung muß den endgültigen Beweis erbringen, daß die geprüfte Charge des Arzneimittels wirklich frei von entwicklungsfähigen Keimen ist. Die Ph. Helv. V, Suppl. II, führt im Abschnitt über Sterilisationsverfahren folgende Bestimmungen an:

Arzneimittel dürfen nur dann als steril bezeichnet werden, wenn sie nach b oder g sterilisiert wurden oder bei Anwendung eines anderen Sterilisationsverfahrens den Anforderungen der Prüfung auf Sterilität genügen. Wenn diese Prüfung nicht durchgeführt wurde, so darf das Arzneimittel nicht als steril bezeichnet werden. Dafür ist das angewendete Sterilisationsverfahren anzugeben (zum Beispiel «sterilisiert nach f»). Nach i hergestellte Präparate sind als aseptisch hergestellt (*aseptice paratum*) zu bezeichnen.

Somit werden also zwei sichere Sterilisationsmethoden (Trockenschrank 160°C/90 Minuten und Autoklav 120°C/20 Minuten) von den restlichen unsicheren getrennt. Bei diesen unsicheren Methoden besteht offenbar die Möglichkeit des Überlebens resistenter Sporen. Erst nachdem die Sterilitätsprüfung die Keimfreiheit des Präparates erwiesen hat, darf der vollständige Erfolg des Verfahrens für die geprüfte Charge des entkeimten Arzneimittels angenommen und demjenigen der sicheren Sterilisationsmethoden gleichgesetzt werden.