

Дезинфекция чистых помещений. Современные требования

Попов А.Ю., Российский научно-исследовательский центр чрезвычайных ситуаций Минздрава РФ

Введение

Дезинфекция чистых помещений относится к одним из наиболее важных процессов в биофармацевтической промышленности. Особое значение она приобретает в производстве стерильных лекарственных средств, т.е. там, где используются производственные помещения высоких классов чистоты. Эффективность дезинфекции и ее стоимость во многом определяются тем, какие дезинфицирующие вещества, где и как используются в производственной практике. В настоящее время на российском рынке химических средств дезинфекции и стерилизации предлагается более 450 наименований различных отечественных и зарубежных препаратов. Очевидно, что каждый из них обладает достоинствами и недостатками, влияние которых на конечный результат дезинфекционной обработки зависит от многих факторов. Мировой опыт выработал определенные требования к дезинфицирующим средствам, применяемым для обработки чистых помещений. Настоящая статья ставит своей целью познакомить с ними отечественных специалистов. Это позволит им разработать более эффективную программу дезинфекции на своих предприятиях.

Основные требования

Правила GMP (Good Manufacturing Practice) уделяют процессу уборки и дезинфекции исключительно большое внимание и требуют в обязательном по-

рядке его валидировать. Они также обращают внимание на то, чтобы этот процесс проводился в соответствии с письменной программой специально обученным персоналом. Система HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points), являющаяся современной системой управления производством, ориентированной на гарантированный выпуск качественной и безопасной продукции, относит процесс дезинфекции помещений к критическим контрольным точкам, т.е. к технологическим операциям, требующим наибольшего внимания производственников [1].

Исходя из этого, необходимо пересмотреть практику, характерную для многих предприятий, когда процесс дезинфекции и уборки производственных помещений проводит наименее квалифицированный и наименее оплачиваемый персонал, плохо представляющий меру ответственности за качество своей работы. Мировой опыт, напротив, показывает, что процесс уборки и дезинфекции должен проводиться специально обученным персоналом, а все элементы этого процесса следует строго контролировать и документировать [2].

Минимальные требования к программе дезинфекции чистых помещений, применяемых для фармацевтических производств, можно найти в Европейских правилах GMP: «Пункт 37. Санитарная обработка чистых помещений имеет большое значение. Они должны подвергаться уборке и дезинфекции в соответствии с письменной программой. Необходимо использовать более чем один вид дезинфектанта. Следует регулярно проводить микробиологический мониторинг воздуха и поверхностей помещений с тем, чтобы выявить появление устойчивых штаммов».

«Пункт 38. Дезинфектанты и моющие средства должны проверяться на наличие микробного загрязнения. Разведенные дезинфектанты следует хранить в предварительно вымытых и простерилизованных контейнерах. Необходимо точно определить максимально допустимый срок хранения разведенных дезинфектантов до их использования по назначению. Дезинфектанты и детергенты, применяемые в чистых помещениях классов А и В, должны быть простерилизованы до их применения» [3].

Процитированные разделы Европейских правил GMP содержат в себе требования, являющиеся отправной точкой как для тех, кто использует средства уборки и дезинфекции в своей практике, так и для тех, кто их поставляет. Коротко эти требования можно сформулировать следующим образом:

- дезинфектанты должны подвергаться ротации;
- для определения частоты ротации дезинфекционных средств следует проводить регулярный микробиологический мониторинг;
- разведенные дезинфектанты следует хранить в чистых и стерильных емкостях;
- срок хранения разведенных дезинфектантов до их использования должен быть определен и строго соблюдаться;
- средства уборки и дезинфекции должны быть стерильными, если используются в чистых помещениях классов А.

Ротация

Требование ротации дезинфицирующих средств вытекает из необходимости предотвратить возможность появления в чистых помещениях микроорганизмов, устойчивых к действию какого-либо одного дезинфектанта. Работой, послужившей основой для возникновения концепции ротации дезинфектантов, является публикация, датированная 1992 г. [4]. В ней было показано, что микроорганизмы *Pseudomonas aeruginosa* могут образовывать штаммы, устойчивые к действию щелочных фенольных дезинфицирующих препаратов. В этой же работе отмечалось, что в случае использования кислого фенольного препарата, этот эффект не наблюдался. На практике наилучшим решением является применение двух дезинфицирующих веществ, обладающих различным механизмом действия.

Для фармацевтических предприятий важно определить, какие два дезинфектанта выбрать из более чем 450, предлагаемых на рынке, и включить их в свою программу дезинфекции чистых помещений. Здесь полезно обратиться к мировому опыту. Недавно PDA* (Parenteral Drug Association – Американская ассоциация производителей парентеральных лекарственных препаратов) провела исследование рынка дезинфицирующих средств, применяемых в США при производстве стерильных лекарственных



препаратов [5]. Оно показало, что явными лидерами в этом секторе американской фармацевтической промышленности являются спиртосодержащие и хлорсодержащие дезинфицирующие средства. Они используются в практике дезинфекции подавляющего большинства предприятий. Достоинством спиртов является то, что испаряясь с обработанной поверхности, они практически не оставляют следов и часто не требуют дополнительного ополаскивания продезинфицированных поверхностей стерильной водой с целью удаления остаточных следов дезинфицирующего средства. Их главным недостатком является высокая пожароопасность.

Широкое применение хлорсодержащих дезинфектантов объясняется целым рядом их достоинств. Главными из них являются сильное спороцидное действие активного хлора (особенно в диапазоне рН от 5,5 до 7,5) и отсутствие привыкания к нему микроорганизмов. Высокая дезинфицирующая способность хлорсодержащих средств проявляется в том, что они применяются в очень низких концентрациях действующих веществ (хлорноватистой кислоты и гипохлорита). Стандартным дезинфицирующим раствором, наиболее широко используемым во всем мире, является раствор с концентрацией активного хлора 200 +/- 20 мг/л и величиной рН в указанном выше диапазоне. При таких концентрациях активного хлора эти растворы нетоксичны, работа с ними безопасна и не требует применения специальных мер техники безопасности [6]. Важно также и то, что хлорсодержащие препараты относятся к наиболее дешевым средствам дезинфекции. Основным их недостатком является высокая коррозионная активность. Эксперты PDA отмечают, что ротация хлорсодержащих окислителей, также как и других окислителей (например, перекиси водорода) является хорошей практикой там, где нет проблем, связанных с коррозией.

Важно помнить и то, что используемые для ротации дезинфектанты должны быть совместимы друг с другом. Под несовместимостью понимается способность одного из подвергающегося ротации дезинфицирующего вещества, присутствующего даже в очень низких концентрациях, снижать эффективность действия другого. Классическим примером абсолютно несовместимых дезинфектантов являются хлорсодержащие препараты и четвертичные аммонийные соединения (ЧАС).

Другим важным аспектом, о котором необходимо помнить при определении пары дезинфектантов, участвующих в ротации, является степень разведения (если рабочие растворы получаются из концентратов). Выполнение разведений, как показывает практика, является эта-



пом, на котором чаще всего делаются ошибки. Поэтому эксперты PDA рекомендуют такую пару дезинфектантов, из которой только один готовится из концентрата, а другой поставляется в готовом для применения виде, или для обоих применяется одна и та же степень разведения.

Следующий очень важный вопрос состоит в том, как часто проводить ротацию дезинфектантов? Опыт PDA показывает, что для большинства американских производителей стерильных лекарственных средств этот срок составляет от одной недели до трех месяцев. Продолжительность периода ротации зависит от множества факторов, в частности, от требований к конкретным чистым помещениям на конкретном производстве, а также от величины и характера микробной загрязненности обрабатываемых поверхностей. На него могут влиять, например, сроки хранения рабочих дезинфицирующих растворов, получаемых разведением из концентратов, совпадение в сроках между обычными дезинфекционными обработками и генеральными уборками. Часто на выбор оптимального периода ротации оказывают результаты микробиологического мониторинга воздуха и обрабатываемых поверхностей в чистых помещениях.

Стерильность

Для производителей стерильных лекарственных препаратов, использующих в своей практике чистые помещения или зоны классов А и В, требование стерильности средств уборки и дезинфекции является обязательным. Обязательным является также применение для разведения концентратов только высокоочищенной воды, отвечающей требованиям, предъявляемым к воде для инъекций (ВДИ). На практике стерилизация осуществляется с использованием метода стерилизующей фильтрации. Он включает в себя мойку и стерилизацию тары, предварительную фильтрацию всех исходных компонентов и готового

раствора, стерилизующую фильтрацию дезинфицирующего раствора через мембранный фильтр с размером пор 0,2 мкм и стерильное наполнение тары в асептических условиях.

На рынке некоторые поставщики предлагают предварительно простерилизованные и готовые к немедленному использованию дезинфектанты в одноразовых контейнерах. Применение их удобно, но все еще очень дорого.

Помимо ротации и стерильности к дезинфицирующим средствам применяются и другие требования. К ним относятся:

- активность и спектр антимикробного действия;
- простота применения на практике;
- валидируемость

Активность и спектр антимикробного действия

Тщательному изучению активности и спектра антимикробного действия дезинфектантов следует уделять особое внимание. Это изучение надо начинать с ответа на следующие вопросы:

- против каких микроорганизмов это средство действует?
- в каких рабочих концентрациях оно применяется?
- какова продолжительность необходимого времени контакта этого средства с обрабатываемыми поверхностями?

Начнем с ответа на первый вопрос. Известно, что не все дезинфектанты имеют один и тот же спектр действия. Например ЧАС (четвертичные аммонийные соединения) малоэффективны против грам-отрицательных микроорганизмов. Многие дезинфицирующие средства обладают ограниченным спороцидным действием. Поэтому при выборе нового дезинфектанта необходимо сделать следующее:

- сначала изучить документацию поставщика, касающуюся спектра бактерицидного действия;
- провести испытание дезинфектанта против микрофлоры, характерной для конкретных чистых помещений.

Второе более важно, чем первое, т.к. дает реальную картину. Это необходимо делать еще и потому, что Европейские правила GMP, начиная с 15.11.1993 г., обязывают предприятия валидировать новые дезинфектанты против микроорганизмов, характерных для природной микробиологической нагрузки конкретного фармацевтического производства.

Ответ на второй вопрос важен по нескольким причинам. Первая – экономическая. Если дезинфицирующий раствор обладает высокой активностью в низких концентрациях, то его использование, как правило, экономически целесообразно. Другой важный аспект, связанный с концентрацией – токсичность дезинфицирующего средства. Ра-

створы с низкими концентрациями действующих веществ обычно малотоксичны и не требуют применения специальных мер техники безопасности.

Следующий вопрос: «Как быстро этот дезинфектант работает?». Вопрос этот важен потому, что чем быстрее дезинфицирующее средство работает, тем скорее чистое помещение готово к работе. Необходимо помнить, что время контакта для дезинфектанта – это время, в течение которого происходит смачивание обрабатываемой поверхности дезинфицирующим раствором, и оно не может быть произвольным образом сокращено. При изучении документации поставщика необходимо обращать особое внимание на длительность контакта, а также на то, для поверхностей из каких материалов оно было определено. Стоит обратить внимание и на то, для каких микроорганизмов определялось время контакта.

Другой очень важный вопрос: «Остаются ли следы дезинфектанта на обрабатываемых поверхностях и надо ли их удалять ополаскиванием». Как правило, все дезинфицирующие средства будут оставлять следы. При применении дезинфицирующих веществ в чистых помещениях их остаточное количество должно быть малым. После того как применен дезинфектант и выдержано необходимое время контакта, обработанные поверхности ополаскивают водой. Для ополаскивания используют воду для инъекций, т.к. вода более низкого качества может повторно загрязнить обработанные поверхности. Это необходимо делать, в первую очередь, в чистых помещениях классов А и В. Для других помещений вопрос ополаскивания должен быть изучен специально. Там, где в этой операции нет необходимости, удастся экономить очень много времени, труда и денежных средств.

Простота использования

С точки зрения руководителя более простой в применении дезинфектант

снижает вероятность ошибок при выполнении стандартных операционных процедур, связанных с дезинфекцией. Всегда проще использовать готовое к применению дезинфицирующее средство. Существует несколько путей производства таких препаратов:

1. Дезинфицирующее средство сразу производится готовым для применения. Это означает, что оно произведено в рабочих концентрациях, которые стабильны на протяжении времени его использования. Это исключает необходимость выполнения множества разведений и измерений концентраций. Даже в тех случаях, когда для разведения используются специальные мерные емкости, следует в обязательном порядке проводить тщательное и точное измерение концентрации конечного разведения.

2. В качестве растворителя должна применяться вода высочайшего качества – вода для инъекций (ВДИ). При использовании такой воды дезинфектант может применяться в любых чистых помещениях – от «серых» зон, до класса А. Это исключает необходимость в интерпретации того, где дезинфектант можно использовать, а где нет. Применение ВДИ с низким содержанием пирогенов, также снижает риск загрязнения ими готового продукта.

3. Доставка дезинфектанта в то чистое помещение, где оно будет использовано в готовом для применения виде. Следует всегда помнить, что окончательная транспортировка любого количества дезинфектанта в чистые помещения класса А и В требует аккуратности и безопасности этого процесса. Главное, чтобы транспортировка не нарушала стерильности дезинфицирующего средства.

Валидируемость

Применительно к дезинфицирующим средствам валидируемость означает постоянство его свойств и антимикробного действия. Валидируемость предполагает постоянство качества дезинфектанта. К показателям качества

относятся: концентрация действующих веществ, в ряде случаев – величина рН, стерильность и низкое число пирогенов. Эти показатели должны быть одинаковы в установленных пределах от партии к партии. Если этого не происходит, то валидировать надо каждую партию. Постоянство качества дезинфектанта особенно важно для чистых помещений. Этого требуют и Правила GMP [3].

Заключение

Выше были рассмотрены основные требования, которым должны удовлетворять дезинфектанты, применяемые в чистых помещениях фармацевтических производств.

К ним относятся:

- высокая дезинфицирующая способность и широкий спектр антимикробного действия;
- малое время контакта с обрабатываемыми поверхностями;
- низкие остаточные концентрации после обработки;
- стерильность и апиrogenность;
- простота доставки в чистое помещение без нарушения стерильности;
- валидируемость.

Литература

1. Попов А.Ю. Валидация – что, где, когда? «Чистые помещения и технологические среды», № 3 (июль-сентябрь), 2003.
2. M. Dillon and C. Griffith. How to Clean. M.D. Associates, Grimsby, 1999.
3. Eudrex Volume 4 – Good manufacturing Practices. Annex 1, Points 37, 38, 2002.
4. D/E/ Connor and M.K. Eckman. Rotation of phenolic disinfectants, 1992.
5. P. Brennan. The best disinfectant? Cleanroom Technology, April 2001.
6. C.A. Loshon et al. Analysis of the killing of spores of *Bacillus subtilis* by a new disinfectant, Sterilox. Journal of Applied Microbiology 2001, 91, pp. 1051-1058.

За дополнительной информацией обращаться к Попову Алексею Юрьевичу, тел/факс (095) 426-3127 e-mail: popovayu@mtu-net.ru

Уважаемые читатели и коллеги!

В прошлом году редакция журнала выпустила перевод на русский язык книги известного шотландского специалиста по контролю микрозагрязнений Вильяма Уайта **“ТЕХНОЛОГИЯ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ. Основы проектирования, испытаний и эксплуатации”**.

В этом году мы готовим к изданию перевод книги **“ПРОЕКТИРОВАНИЕ ЧИСТЫХ ПОМЕЩЕНИЙ”**, вышедшей в издательстве Wiley в 2001 году (второе английское издание) под общей редакцией В. Уайта. Она представляет собой сборник материалов, написанных известными экспертами по контролю микрозагрязнений и технологической чистоте.



Всю информацию о приобретении книг Вы можете получить в редакции журнала