

# СИСТЕМА АНАЛИЗА РИСКОВ

## Биологический опасный фактор и превентивные меры контроля

Попов А.Ю. «Эй Пи Интернэйшнл»

*В статье рассматривается биологический опасный фактор и превентивные меры, позволяющие удерживать его под контролем. Приводятся конкретные примеры таких мер, эффективность которых подтверждена практикой эксплуатации чистых помещений фармацевтических производств.*

Правила GMP обращают внимание производителей лекарственных препаратов на необходимость применения анализа рисков для выявления и контроля опасных факторов, способных оказать отрицательное влияние на качество выпускаемой продукции [1]. Наиболее широко применяемым методом анализа рисков является система HACCP (Hazard Analysis Critical Control Points) [2]. Эта система позволяет не только выявить опасные факторы, но и разработать превентивные меры для их контроля [3]. Система HACCP разделяет все опасные факторы на три вида: биологический, химический и физический [2]. Практика показывает, что биологический опасный фактор является наиболее значимым для большинства фармацевтических производств, в том числе и эксплуатирующих чистые помещения [4]. Известно, что проблему легче предотвратить, чем предпринимать дорогостоящие и часто запоздалые действия по ее устранению. Это справедливо и для биологического опасного фактора, который всегда проще предотвратить, чем устранить.

### Биологический опасный фактор и его источники

Система анализа риска HACCP принимает под биологическим опасным фактором жизнеспособные микроорганизмы и вирусы, способные оказать отрицательное воздействие на качество и безопасность продукции [5].

Технология чистых помещений определяет множество источников распространения биологического опасного фактора [6]. Применение системы HACCP позволяет составить список таких источников, расположив их в порядке убывания связанных с ними рисков. То есть первые номера в этом списке являются наиболее опасными источниками, последние – наименее опасными. Этот список имеет следующий вид:

1. Персонал, работающий в чистых помещениях
2. Участки, смежные с чистым помещением

3. Технологические среды, подаваемые в чистые помещения
4. Оборудование и материалы, поступающие в чистые помещения
5. Вентиляционный воздух

Рассмотрим подробно каждый из этих источников и превентивные меры для удержания их под контролем.

### Персонал

Известно, что персонал является главным источником загрязнений в чистых помещениях, в том числе и биологической природы. Биологический опасный фактор характеризуется в основном микроорганизмами рода *Streptococcus*, активно населяющих кожный покров человека. Предупредительными мерами контроля в данном случае являются специальная одежда для чистых помещений, маски и перчатки. Учитывая значимость этого источника, следует рекомендовать использовать одежду, маски и перчатки только наивысшего качества. Автору часто приходится сталкиваться с тем, что предприятия стараются экономить на одежде, масках и перчатках. Такой подход является серьезной ошибкой, на которую обращает внимание ведущий британский эксперт в области технологии чистых помещений Билл Уайт [6]. Он



прямо указывает на то, что, затратив огромные средства на строительство чистых помещений, предприятия буквально выбрасывают их на ветер, экономя на одежде. Высококачественная одежда, маски и перчатки могут обладать таким же защитным действием, как и все чистое помещение. И наоборот, даже наилучшим образом спроектированное и построенное чистое помещение не будет отвечать своему назначению, если персонал работает в низкокачественной одежде. Высококачественная одежда, надлежащим образом сконструированная и выполненная из специальных тканей выдерживает более 100 циклов стерилизации паром в автоклаве, не давая усадок. Это свойство делает ее экономически значительно более выгодной, чем применение дешевой одежды, дающей значительную усадку уже после первого автоклавирования и разрушающейся после 20 циклов стерилизации.

Особое внимание необходимо уделять рукам персонала, поскольку именно руки чаще всего находятся в непосредственной близости от продукта и могут стать источником его загрязнения. Известно, что загрязнение продукта происходит чаще всего от прямого контакта с грязными руками. Регулярная обработка перчаток дезинфицирующими растворами является одной из важнейших мер, предупреждающих загрязнение. Частота обработок зависит от многих факторов, таких как вид выполняемых технологических операций, «критичность» продукта для здоровья пациента и др. Зарубежная практика рекомендует обрабатывать руки при выполнении критических процессов, как правило, каждые полчаса, а также после каждого непроизвольного касания поверхностей (например, частей оборудования). Правила GMP рекомендуют проводить обработку рук персонала 76%-ным раствором этилового или изопропилового спирта с добавками дезинфицирующих веществ для повышения эффективности обработки. На российском рынке предлагаются различные средства для обработки рук персонала. Среди множества других

обращает на себя внимание новый отечественный препарат «Асептик». Методические указания по его применению содержат прямые ссылки на то, что он предназначен для обработки рук работников фармацевтических предприятий [7]. Этот препарат удачно сочетает высокую эффективность бактерицидного действия с низкой ценой.

#### **Участки, смежные с чистым помещением**

Участки, смежные с чистым помещением, являются вторым по значимости источником биологического опасного фактора. Для них характерно наличие не только стрептококков, но и спор бацилл (в первую очередь *Bacillus subtilis*) и грибов. В чистые помещения микроорганизмы попадают, как правило, на ногах входящего в них персонала. Поэтому соблюдение правил переобувания и входа в чистые помещения является обязательным. Очень полезным является применение липких ковриков, обладающих бактерицидным действием. Такие коврики могут состоять из нескольких десятков слоев, последовательно удаляемых по мере их загрязнения, и обладают исключительно высоким бактерицидным действием в отношении широкого спектра микроорганизмов. Эффективной предупредительной мерой является ежедневная санитарная обработка смежных участков. Для наиболее ответственных производств такая обработка может выполняться несколько раз день.

Правила GMP содержат требование обязательной ротации дезинфектантов для предотвращения образования устойчивых штаммов микроорганизмов. Зарубежная практика рекомендует, чтобы хотя бы один из дезинфектантов, подвешиваемых к ротации, обладал сильным спороцидным действием [8]. Известно, что наилучшим спороцидным эффектом обладают хлорсодержащие дезинфек-

танты [6]. Более того, они являются и наиболее дешевыми. Именно по этим двум причинам хлорсодержащие препараты являются наиболее часто применяемыми для дезинфекции чистых помещений, используемых в производстве стерильных лекарственных препаратов [8, 9]. На российском рынке в настоящее время предлагается множество хлорсодержащих препаратов, отличающихся эффективностью, безопасностью, простотой применения и низкой стоимостью. Можно приобрести и установки, производящие готовые хлорсодержащие растворы. Практика показывает, что именно такие растворы обладают наиболее высоким спороцидным действием, например, нейтральный анолит, получаемый в установках СТЭЛ. Из других препаратов можно отметить несколько менее активные, но очень дешевые и простые в применении таблетки дихлоризоциануровой кислоты. В качестве примера можно привести французский препарат «Жавель-клейд».

Если рассматривать смежные с чистыми помещениями участки, то нельзя пройти мимо таких источников их загрязнения, как насекомые и грызуны. Непосредственно в смежных участках их присутствие встречается крайне редко. Но для складских помещений эти источники загрязнений могут рассматриваться в числе достаточно вероятных. Если персонал, работающий на смежных участках, регулярно посещает склад, то последний следует рассматривать в качестве источника биологического опасного фактора. Правила GMP, требуя проводить наряду с дезинфекцией еще и дезинсекцию и дератизацию, учитывают также и этот источник загрязнения. Превентивные меры в данном случае кажутся довольно простыми и известными, но это только на первый взгляд. Проблема, состоит в том, что традиционные средства дезинсекции и дератизации плохо применимы на фармацевтических производствах. Особенно это касается средств дератизации. Как правило, для борьбы с грызунами используются или приманки, отравленные сильнодействующими ядами, или ловушки. Применение первых недопустимо из-за наличия сильнодействующих ядов, представляющих собой химический опасный фактор, способный нанести ущерб качеству и безопасности лекарственных средств. Ловушки же мало пригодны из-за того, что плохо поддаются дезинфекционной обработке. В последние годы появилось эффективное, простое в применении и абсолютно безопасное сред-

ство для борьбы как с насекомыми, так и с грызунами – клей «Альт». Клей выдавливается из тюбика на лист бумаги, который помещается в местах возможной миграции грызунов. Животные, попадая на клей, прилипают к нему и быстро гибнут от стресса. К клею «Альт» прилипают также и все насекомые.

#### **Технологические среды, подаваемые в чистое помещение**

Этот источник биологического опасного фактора имеет очень высокую степень риска, так как технологические среды очень часто контактируют с продуктом. К таким средам относятся сжатый воздух, сжатые газы и вода. В качестве предупредительной меры в данном случае применяется стерилизующая фильтрация технологических сред через патронные мембранные фильтры с размером пор 0,2 мкм. Особое значение стерилизующая фильтрация приобретает в случае, когда стерильный воздух или газ используется для создания защитной завесы в местах фасовки стерильных лекарственных средств и может контактировать с фасуемым препаратом. В этом случае правила GMP требуют в обязательном порядке проводить проверку целостности стерилизующего фильтра до начала операции фасовки (наполнения) и после ее окончания. Выбирая патронные фильтры для стерилизации воздуха и газов, следует уделять особое внимание не только качеству фильтров и их способности выдерживать многократную стерилизацию острым паром, но также и качеству приборов для проверки целостности фильтров и репутации производителя. Примером широко применяемых фильтров для стерилизации воздуха и газов являются патроны «Sartofluor», поставляемые на российский рынок фирмой Sartorius AG (Германия). Они обладают гарантированным качеством, поскольку изготавливаются в чистых помещениях класса С на современном заводе в г. Геттинген. Качество фильтров тщательно контролируется на всех стадиях производства. Каждый патрон снабжен сертификатом качества с указанием результатов всех тестов, выполняемых в соответствии с требованиями Американской и Европейской Фармакопей. Сертификат содержит указание на серийный номер каждого патронного фильтра и подписан Уполномоченным лицом, отвечающим за качество продукции. Важным фактором является то, что на фирме Sartorius AG более 10 лет действует система менеджмента качества, отвечающая требованиям стандарта ИСО 9001. Высокое качество фильтров «Sartofluor» подтверждается тем фактом, что они являются рекордсменами по числу циклов паровой стерилизации,



*Дезинфекция технологического оборудования*



Прибор «Сарточек-4» – предназначен для контроля целостности мембранных фильтров

которое значительно превышает цифру 100. Для проверки целостности этих фильтров специалистами фирмы был изобретен принципиально новый метод – так называемый интрузионный тест. В нем, вместо изопропилового спирта, традиционно применяемого для контроля целостности гидрофобных мембранных фильтров, используется вода. Это не только устраняет пожароопасность теста, но и исключает операцию последующей отмывки фильтра от изопропилового спирта водой фармацевтического качества. Для выполнения интрузионного теста фирма Sartorius AG предлагает прибор «Sartochek 3». Этот метод тестирования, также как и прибор «Sartochek 3», успешно прошли испытания в FDA. Они рекомендованы к применению в США для контроля целостности фильтров, используемых для стерилизации воздуха и газов в критических технологических процессах, а также для контроля стерилизующих фильтров, применяемых для «дыхания» емкостей. В настоящее время они широко применяются по всему миру и являются стандартным решением проблемы контроля целостности стерилизующих мембранных фильтров.

#### **Оборудование и материалы, поступающие в чистое помещение**

Согласно правилам GMP все оборудование и материалы, поступающие в чистое помещение, должны эффективно очищаться и дезинфицироваться. Для их дезинфекции обычно используются спиртосодержащие дезинфицирующие средства, а их передача осуществляется только через передаточные окна или материальные шлюзы [6,9]. Упаковка для стерильного розлива препаратов обычно передается в чистое помещение через проходные автоклавы. Процесс стерилизации при этом должен быть валидиро-

ван и контролироваться с помощью биологической и химической тест-систем.

#### **Вентиляционный воздух**

Вентиляционный воздух, подаваемый в чистое помещение, также является источником биологического опасного фактора. Фильтрация его через HEPA-фильтры представляет собой стандартное решение. Контроль эффективности фильтрации осуществляется с помощью счетчиков частиц и микробиологических пробоотборников. Применительно к биологическому опасному фактору следует обращать особое внимание на выбор приборов для активного отбора проб воздуха. На рынке имеется множество микробиологических пробоотборников. Привлекает к себе внимание прибор MD8 Airscan все той же фирмы Sartorius AG. Он единственный, в котором используется метод желатиновых мембранных фильтров. Этот метод широко применяется для контроля микроорганизмов и фагов в воздухе. Он включен в американскую и европейскую фармакопеи в качестве метода для активного отбора проб при контроле микробной загрязненности воздуха. Пробоотборник MD8 полностью удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к приборам для контроля биозагрязнений в чистых помещениях. Его отличительной особенностью является простота и надежность в эксплуатации, а также высокая точность производимых измерений. Он отличается рекордной скоростью отбора проб (до 8 м<sup>3</sup> в час). По этой причине в чистых помещениях высоких классов чистоты (зоны А и В), где необходимо отбирать пробы объемом 1 м<sup>3</sup> и более, у него на сегодняшний день практически нет конкурентов.

#### **Заключение**

Биологический опасный фактор представляет серьезную угрозу качеству

и безопасности лекарственных препаратов. Система анализа рисков позволяет выявить основные источники опасного фактора и разработать систему предупредительных мер для его контроля. Выше были рассмотрены основные источники биологического опасного фактора и наиболее известные предупредительные меры. Каждое производство лекарственных препаратов имеет свои, присущие только ему, особенности. Они должны учитываться как при определении источников биологического опасного фактора, так и при разработке предупредительных мер и средств контроля. В этом случае рекомендуется приглашать в качестве консультантов опытных специалистов по анализу рисков. Они смогут правильно выполнить все этапы этой сложной работы и надлежащим образом ее документировать. Одновременно может проводиться обучение работников предприятия, что позволит им в последующем самостоятельно проводить анализ рисков, являющийся важным элементом процесса обеспечения качества в соответствии с современными требованиями GMP.

#### **Литература**

1. ОСТ 510-98 Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP).
2. Попов А.Ю. Система анализа рисков, Чистые помещения и технологические среды, № 1, 2004, с. 30-32.
3. Попов А.Ю. Повышение эффективности перехода российских предприятий к работе в соответствии с правилами GMP, Чистые помещения и технологические среды, № 1, 2003, с.5-6.
4. Savage R.A., Hazard Analysis Critical Control Point: a Review, Food Rev. Int. 1995, 11: 575-55.
5. Dillon, Mike and Griffith, Chris, How to HACCP, 2 – nd Edition, M.D. Associates, Grimsby, 1996.
6. Уайт В. Технология чистых помещений. Основы проектирования, испытаний и эксплуатации. – М.: «Клинтрум», 2002, 304 с.
7. Методические указания по применению средства дезинфицирующего «Асептик» ООО «Дезснаб-Трейд» (Россия). – М.: МИНЗДРАВ РФ, 2002. Р.
8. Brennan. The best disinfectant? Cleanroom Technology, April 2001.
9. Попов А.Ю. Дезинфекция чистых помещений. Современные требования. Чистые помещения и технологические среды, № 4, 2003 с. 38-40.
10. 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 А.Ю.  
тел/факс (095) 426-3127,  
(095) 774- 9246,  
e-mail: alex.popov2004@mail.ru