

# ТИПОВЫЕ ИСТОЧНИКИ, ПУТИ И СПОСОБЫ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ.

Табл. 1. Основные источники микробной контаминации.

	Субстанция		ГЛФ <sup>2</sup>
	Микробный синтез	ЛРС <sup>1</sup> и животное сырье	
Источники микробной контаминации	питательные среды	сырье	персонал
	культуры продуцента	оборудование	оборудование
	аэрирующий воздух	персонал	вода
	добавки	растворители	производственные помещения
	пеногасители		воздух
	оборудование		вспомогательные вещества
			упаковка

- 1- ЛРС – лекарственное растительное сырье
- 2- ГЛФ – готовая лекарственная форма
- 3- На этапах химического синтеза риск микробной контаминации минимален, вследствие жестких условий, агрессивных компонентов и отсутствия питательных веществ.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ СПОСОБОВ ПОПАДАНИЯ М/О В СФЕРУ ПРОИЗВОДСТВА.

### 1. ЗАВИСИМОСТЬ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ОТ ВОЗДУХА.

Различают технологический воздух и воздух закрытых помещений.

Технологический воздух применяют:

- для транспортировки жидкостей и порошков
- для сухожаровой стерилизации
- для обработки материалов первичной упаковки (розлив во флаконы)

Воздух производственных помещений может быть:

1. **Атмосферным**, т.е. поступающим через системы вентиляции без предварительной очистки
2. **Вентиляционным**, т.е. поступающим через систему воздухоподготовки

**Причины контаминации воздуха:**

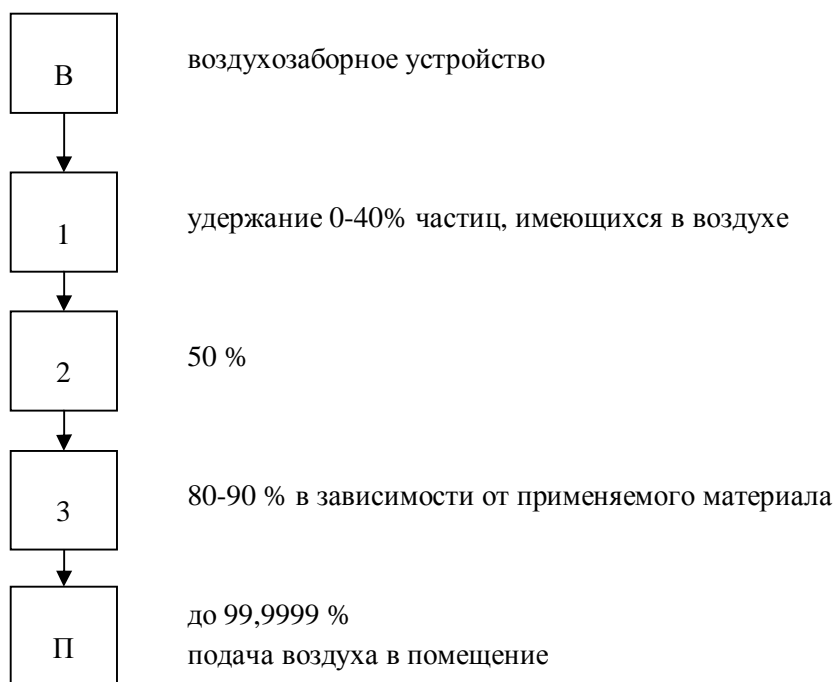
1. первичное загрязнение атмосферного воздуха
2. неудовлетворительная подготовка воздуха к работе из-за отсутствия систем воздухоподготовки или их неэффективной работы.

#### 1.1 Причины неэффективной работы системы воздухоподготовки:

**1. Неправильная установка воздухозаборных устройств по высоте и направлению ветра.** Чем ближе почва, тем выше вероятность контаминации. Для того, чтобы ветром не задувало основные потоки пылевых частиц воздухозаборные устройства рекомендуют устанавливать на уровне 1,5 м. над самой высокой точкой здания.

## **2. Неправильное техническое решение при конструировании**

По GMP необходима трехступенчатая установка с хемофильтрами на 3 ступени.



## **3. Низкий технический уровень**

- неэффективные фильтрующие материалы
- неправильная установка фильтрующих элементов

**4. Неправильная эксплуатация.** Например, увлажнение фильтрующего материала. В этом случае возможен проскок м/о вдоль волокон.

## **5. Неправильное расположение в производственном помещении мест подачи и удаления воздушных потоков.**

Для ламинарно вентилируемых помещений (однонаправленный поток) подача воздуха производится сверху (отверстие в стене или потолке), а удаление производится снизу (перфорированный пол, либо отверстия в стене у пола).

### **1.2 Причины загрязнения воздухом из-за конструкционных особенностей оборудования.**

**1. Несоответствие технического уровня оборудования требованиям защиты внутренних полостей от попадания м/о.**

Неэффективная герметизация при использовании оборудования для подачи пеногасителя, пара, питательной среды, контрольно-измерительных приборов, регуливающей арматуры, разъемных фланцевых соединений.

**2. Несоответствие конструкционных материалов требованиям гарантированной стерильности во всех точках.**

Материал не выдерживает частой стерилизации или дезинфекции. Несоответствие также может выражаться в наличии «слабых элементов» (точек), в которых нет гарантируемой стерилизуемости.

- открытые трубные окончания для отбора проб из ферментатора,
- штуцера малого диаметра, гильзы (температура в них при стерилизации меньше чем в зонах большого диаметра)
- придонная часть ферментатора (температура при стерилизации ниже за счет скапливающегося конденсата)

**3. Конструкционные особенности оборудования, не учитывающие возможности обрастания внутренних рабочих поверхностей. (обрастание застойных зон)**

**4. Несоответствие диаметра или длины трубопровода, редкое использование его части**

**5. Использование некачественных материалов несоответствующим требованиям защиты от биообрастания.**

**6. Нарушение правил эксплуатации оборудования**

**7. Неудовлетворительная подготовка оборудования к работе (неэффективная стерилизация, дезинфекция, мойка)**

## **2. ЗАВИСИМОСТЬ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ОТ ПЕРСОНАЛА.**

Люди – это активный источник контаминации. Основные причины:

1. **Человеческий организм – естественная среда обитания м/о**, которая имеет многочисленную микробиоту, постоянную и случайную.
2. Несоблюдение персоналом требований к личной и производственной гигиене (например, проход персонала в чистые помещения в несоответствующей одежде или обуви, несоблюдение правил обработки рук антисептическими растворами, использование косметических средств во время работы, в т.ч. их несмывание перед работой, неправильный уход за чистотой собственного тела и др.)
3. Несоблюдение персоналом требований к поведению в ходе выполнения технологических операций.
4. Отсутствие или плохое состояние технологической одежды, а также ее неудовлетворительная подготовка
5. Выполнение технологических операций людьми, страдающими хроническими или острыми заболеваниями ЖКТ, ВДП, кожных покровов, а также людьми с повышенной потливостью или сухостью кожи.
6. Неправильный подбор или обучение персонала, без учета характера человека и особенностей работы его нервной системы.

## 2.1 Возможные источники и пути попадания м/о от человека.

Источник контаминации	Путь попадания
Слизистые выделения полости рта и ВДП	воздушно-капельный путь
Волосяные покровы, кожа лица и рук	воздушно-пылевой путь
Выделение м/о и пылевых частиц индивидуальной технологической одеждой	воздушно-пылевой путь
Контаминация через руки и одежду	контактный путь

Например, при чихании человеческий организм выделяет до 100 тыс. капелек на  $10 \text{ м}^2$ ; со слюной –  $10^8$  кл/мл; с выделениями кожи –  $10^7$  кл/мл. Наиболее обсемененной является кожа открытых частей тела: **руки** (особенно 1-ые фаланги 3-х рабочих пальцев, ладонная впадина, межпальцевые пространства, кожа у запястий), лицо (у крыльев носа), шея, кожа под ногтями.

В течение минуты неподвижно-сидящий человек выделяет в окружающую среду до 100 тыс. микробных частиц. При совершении активной работы -  $3 \cdot 10^7$ .

Постоянная микробиота не может быть удалена с поверхности кожи механическим путем при умывании. В первые часы после мытья количество микробных частиц полностью восстанавливается.

Количество микробиоты зависит от природы биотопа:

- $1 \text{ см}^2$  кожи головы –  $10^9$  кл.
- $1 \text{ см}^2$  подмышечной области –  $10^5$  кл.
- $1 \text{ см}^2$  кожи спины – 300 кл.

Кроме того, человеческое тело является источником выделения большого количества механических частиц: кожи, перхоти, частичек технологической одежды (особенно если она имеет высокую степень ворсистости)

Структура кожи такова, что постоянно происходит процесс естественного обновления поверхностного слоя эпидермиса, который полностью обновляется за 4 дня. В процессе слущивания с поверхности кожи человека отделяется от 6 до 14 г/сутки. Причем с кожи мужчин выделяется большее количество м/о, а с кожи женщин – большее количество частичек.

Количество частичек зависит не только от количества персонала в помещении, но и от вида выполняемой ими работы. Чем интенсивней работа, тем выше выделения.

Количество частичек, выделяемых технологической одеждой, зависит от ткани, способа обработки швов и краев, а также от степени изношенности.