

# 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:**

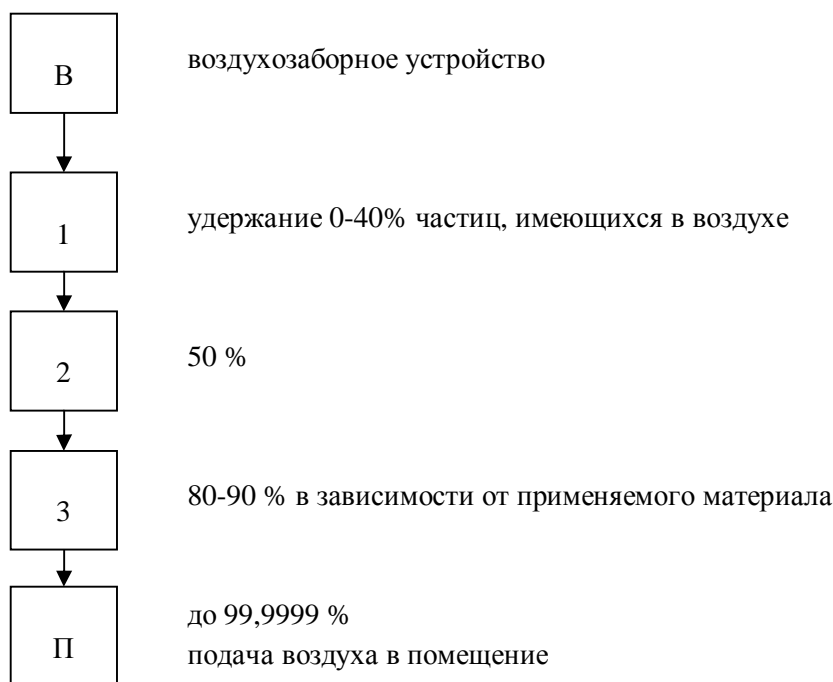
1. первичное загрязнение атмосферного воздуха
2. неудовлетворительная подготовка воздуха к работе из-за отсутствия систем воздухоподготовки или их неэффективной работы.

#### 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 конструктивных 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 сдирывания 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.