

# Руководство по охране окружающей среды, здоровья и труда для фармацевтического и биотехнологического производства

## Введение

Руководства по охране окружающей среды, здоровья и труда (ОСЗТ) представляют собой технические справочники, содержащие примеры надлежащей международной отраслевой практики (НМОП)<sup>1</sup> как общего характера, так и относящиеся к конкретным отраслям. Если в реализации проекта участвует один член Группы организаций Всемирного банка или более, применение настоящего Руководства осуществляется в соответствии с принятыми в этих странах стандартами и политикой. Такие Руководства по ОСЗТ для различных отраслей промышленности следует применять в сочетании с **Общим руководством по ОСЗТ** – документом, в котором пользователи могут найти указания по общим вопросам ОСЗТ, потенциально применимым ко всем отраслям промышленности. При осуществлении комплексных проектов может возникнуть необходимость в использовании нескольких Руководств, касающихся различных отраслей промышленности. С полным перечнем Руководств для отраслей промышленности можно ознакомиться по адресу: <http://www.ifc.org/ifcext/sustainability.nsf/Content/EnvironmentalGuidelines>.

<sup>1</sup> Определяется как применение профессиональных навыков и проявление старательности, благоразумия и предусмотрительности, чего следует с достаточным на то основанием ожидать от квалифицированного и опытного специалиста, занятого аналогичным видом деятельности в таких же или сходных условиях в любом регионе мира. При оценке применяемых в ходе реализации проекта способов предупреждения и предотвращения загрязнения окружающей среды квалифицированный и опытный специалист может выявить обстоятельства, такие, например, как различные уровни экологической деградации и ассимилирующей способности окружающей среды, а также различные уровни финансовой и технической осуществимости.

В Руководствах по ОСЗТ приводятся такие уровни и параметры эффективности, которые, как правило, считаются достижимыми на вновь введенных в эксплуатацию объектах при современном уровне технологии и приемлемых затратах. Применение положений Руководств по ОСЗТ к уже существующим объектам может потребовать разработки особых целевых показателей для каждого объекта и соответствующего графика их достижения.

Применение Руководства по ОСЗТ следует увязывать с факторами опасности и риска, определенными для каждого проекта на основе результатов экологической оценки, в ходе которой принимаются во внимание конкретные для каждого объекта переменные, такие как особенности страны реализации проекта, ассимилирующая способность окружающей среды и прочие факторы, связанные с намечаемой деятельностью. Порядок применения конкретных технических рекомендаций следует разрабатывать на основе экспертного мнения квалифицированных и опытных специалистов.

Если нормативные акты в стране реализации проекта предусматривают уровни и параметры, отличные от содержащихся в Руководствах по ОСЗТ, то при реализации проекта надлежит в каждом случае руководствоваться более жестким из имеющихся вариантов. Если в силу особых условий реализации конкретного проекта целесообразно применение менее жестких уровней или параметров, нежели те, что представлены в настоящем Руководстве по ОСЗТ, в рамках экологической оценки по

конкретному объекту надлежит представить подробное и исчерпывающее обоснование любых предлагаемых альтернатив. Такое обоснование должно продемонстрировать, что выбор любого из альтернативных уровней результативности обеспечит охрану здоровья населения и окружающей среды.

## Применение

Руководство по ОСЗТ для фармацевтического и биотехнологического производства содержит информацию, относящуюся к предприятиям фармацевтического и биотехнологического производства. Оно охватывает производство активных фармацевтических ингредиентов и вторичную переработку, включая получение полуфабрикатов, приготовление, смешивание и упаковку, а также относящиеся к этой области научно-исследовательские работы, в том числе биотехнологические разработки и производство продукции на их основе.

Настоящий документ содержит следующие разделы:

- Раздел 1.0 – Воздействие отраслевой деятельности и управление им
- Раздел 2.0 – Показатели эффективности и мониторинг
- Раздел 3.0 – Справочная литература и дополнительные источники информации
- Приложение А – Общее описание видов деятельности, относящихся к данной отрасли

## 1.0 Воздействие отраслевой деятельности и управление им

В этом разделе приведен краткий обзор вопросов ОСЗТ, связанных с фармацевтическим и биотехнологическим производством, а также рекомендаций по их решению. Рекомендации для решения проблем ОСЗТ, общих для большинства крупных промышленных объектов на стадии их строительства и вывода из эксплуатации, приведены в **Общем руководстве по ОСЗТ**.

### 1.1 Вопросы экологии

Приведённые ниже экологические проблемы должны рассматриваться в рамках комплексной программы оценки и контроля, направленной на устранение специфических для данной отрасли рисков и потенциального негативного воздействия. К потенциальным экологическим проблемам, связанным с фармацевтическим и биотехнологическим производством, относятся следующие:

- выбросы в атмосферу;
- сточные воды;
- твердые и опасные отходы;
- опасные материалы;
- угрозы для биоразнообразия;
- биозтика.

#### Выбросы в атмосферу

С предприятий фармацевтического и биотехнологического производства в атмосферу могут выбрасываться летучие органические соединения, кислотные газы и твердые частицы, причем это происходит как из точечных источников, так и при неконтролируемом выделении. В этой

связи необходимо упомянуть также выбросы парниковых газов.

### *Летучие органические соединения*

Наиболее существенными источниками выбросов летучих органических соединений (ЛОС) являются производственные процессы химического синтеза и экстракции. При первичном фармацевтическом производстве выбросы ЛОС происходят из выпускных отверстий реакторов, фильтрационных систем в процессе сепарации, в форме паров растворителей из рафинационных емкостей и сушилок (включая операции погрузки и разгрузки), в форме неконтролируемых выбросов из клапанов, резервуаров, насосов и другого оборудования (например, центрифуг), в форме растворителей и других ЛОС, связанных с извлекаемыми химическими веществами при экстракции природных продуктов, в форме растворителей в процессах, связанных с предварительной ферментацией и ферментацией, а также из установок для сбора и очистки сточных вод.

Выбросы ЛОС при вторичном фармацевтическом производстве могут образовываться в результате смешивания, химического соединения, грануляции и приготовления составов (например, использования этилового или изопропилового спирта), в результате операций, предусматривающих применение растворителей (например, грануляции) или спиртовых смесей (например, покрытия таблеток оболочкой), а также при производстве аэрозолей.

Меры по предотвращению и сведению к минимуму выбросов растворителей и ЛОС включают следующее:

- снижение объема или замещение использования растворителей и других материалов с высоким

содержанием ЛОС, замена их продуктами с более низкой летучестью и переход к использованию оболочек и очистительных растворов на водной основе<sup>2</sup>;

- осуществление программ предотвращения и контроля утечки ЛОС из работающего оборудования, как описано в **Общем руководстве по ОСЗТ** ("Выбросы в атмосферу и качество окружающего воздуха: неконтролируемые источники");
- осуществление программ предотвращения и контроля потери ЛОС из открытых ванн и в процессе смешения, как описано в **Общем руководстве по ОСЗТ**, включая установку технологических конденсаторов ниже производственного оборудования по технологической линии для обеспечения перехода продукта из газообразного в жидкое состояние и восстановления растворителей. К технологическим конденсаторам относятся дистилляционные и оросительные конденсаторы, конденсаторы, устанавливаемые перед источниками вакуума, а также конденсаторы, используемые в операциях отгонки и испарения;
- снижение, по возможности, температуры рабочих процессов;
- для операций сушки – использование закрытых контуров с азотной средой;
- использование водо- и газоулавливающего оборудования замкнутого цикла для чистки реакторов и другого оборудования.

<sup>2</sup> Выбор растворителя является ключевым фактором в разработке технологического процесса. Например, следует отдавать предпочтение этилацетату, спиртам и ацетону по сравнению с более токсичными растворами, такими как бензол, хлороформ и трихлорэтилен. Пример руководящих принципов по выбору растворителя приведен в "Справочнике по наилучшим методам комплексного контроля и предотвращения загрязнения ЕС" (EU IPPC BREF) в разделе, посвященном тонкой органической химии (Раздел 4.1.3). Замещение растворителя может подпадать под строгие нормативные требования.

ЛОС должны улавливаться вытяжными колпаками местной вентиляции для последующего контроля точечных и неконтролируемых выбросов. Экстракция и контроль выбросов ЛОС, особенно при процессах ферментации, может также сокращать неприятные запахи. Рекомендуемые меры по контролю выбросов ЛОС включают следующее:

- удаление выбросов из стерилизационных камер в контрольные устройства, такие как конвертеры угольной адсорбции или каталитические преобразователи;
- конденсацию и дистилляцию растворителей, которые выделяются из реакторов или дистилляционных установок. Возможна установка криогенных конденсаторов для уменьшения температуры газового потока ниже точки росы с целью повышения эффективности восстановления ЛОС<sup>3</sup>;
- установку мокрых скрубберов (или газопоглотителей), способных удалять, как ЛОС, так и другие газообразные загрязнители из газового потока<sup>4</sup>, а также добавление в скруббер гипохлорита для снижения выделения неприятных запахов;
- установку контрольных агрегатов на активированном угле или с сухой перегонкой, таких как агрегаты термического окисления/сжигания, каталитические сжигатели, закрытые окисливающие факельные

<sup>3</sup> Криогенные конденсаторы позволяют добиться более высокой эффективности извлечения (до 99%), чем традиционные конденсаторы, однако к ним предъявляются более высокие требования с точки зрения энергопотребления.

<sup>4</sup> Скрубберы могут представлять собой насадочные башни, плитные или тарельчатые башни, скрубберы с трубами Вентури и оросительные башни. Указанные варианты применимы прежде всего в отношении ЛОС, хорошо растворимых в воде (например, спиртов). Водные, щелочные или кислотные скрубберы широко используются для обезвреживания органических и неорганических газовых выбросов. Выбросы кислотных газов контролируются с помощью водных и щелочных скрубберных систем (зачастую несколько скрубберов в линии). Скрубберы создают поток сточных вод, требующий дальнейшей очистки.

установки, или использование других методов, которые более детально изложены в **Общем руководстве по ОСЗТ**.

### *Твердые частицы*

Твердые частицы, состоящие из конечного продукта или полуфабриката, могут выделяться при массовом (например, ферментации) или вторичном производстве. Наиболее распространенными источниками твердых частиц являются операции размолла, смешивания, химического соединения, приготовления составов, таблетирования и упаковки. Рекомендуемые меры по контролю выбросов твердых веществ включают следующее:

- сбор твердых частиц с помощью установок воздушной фильтрации и их рециклирование в технологический процесс приготовления (например, пыли от таблеток) в зависимости от требований к данному продукту и параметров технологического процесса;
- установку в грануляционном оборудовании специальных фильтрационных систем (иногда – двухступенчатой фильтрации). Необходима также установка камеры обезвреживания отходов, в которой твердые частицы удаляются из воздуха, для снижения скорости потока;
- установку высокоэффективных воздушных фильтров в системы вентиляции, кондиционирования и обогрева (СВКО) для контроля выбросов твердых частиц, как внутри, так и снаружи, а также для предотвращения перекрестного загрязнения. Вентиляционные воздуховоды должны быть отделены друг от друга в целях предотвращения перекрестного загрязнения от различных технологических процессов и облегчения очистки воздушного потока;

- сбор твердых частиц с помощью установок воздушной фильтрации, как правило, с рукавными/тканевыми фильтрами;
- в зависимости от объема выбросов и преобладающего размера частиц необходимо изучить дополнительные методы контроля выбросов твердых частиц, такие как мокрые скрубберы и мокрые электростатические пылеуловители, особенно после очистки путем сжигания/термического окисления.

### *Выбросы от источников горения*

Выбросы отработанных газов в результате сжигания газа или дизельного топлива в турбинах, бойлерах, компрессорах, насосах и других установках в целях производства электричества и тепла являются существенным источником выбросов в атмосферу от фармацевтического и биотехнологического производства. Руководящие указания по обращению с малыми источниками горения совокупной мощностью до 50 мегаватт теплоты (МВт тепл.), включая нормативы по выбросам в атмосферу в применении к отработанным газам, приведены в **Общем руководстве по ОСЗТ**.

### *Запахи*

Основные источники запахов, как правило, связаны с операциями ферментации. Рекомендуемые меры по контролю запахов включают следующее:

- размещение новых производственных объектов с учетом как достаточности расстояния до соседней, так и распространения запахов;
- дожигание сбрасываемых газов;
- использование дымовых труб такой высоты, которая соответствует практике, изложенной в **Общем руководстве по ОСЗТ**;

- использование мокрых скрубберов для удаления запахов, имеющих непосредственное отношение к сточным водам;
- конденсацию паров в сочетании с использованием скрубберов.

### **Сточные воды**

#### *Технологические сточные воды*

Сточные воды в фармацевтическом и биотехнологическом производстве зависят от конкретного технологического процесса и могут включать: стоки, образующиеся при химических реакциях; воду от промывки продукта; отработанные кислотные и щелочные стоки; стоки конденсата от процессов стерилизации и очистки; *стоки скрубберов очистки воздуха*; стоки от очистки оборудования и производственных помещений; а также стоки от безразборной мойки.

Основными контролируруемыми параметрами загрязняющих веществ в сточных водах, образующихся в ходе первичных производственных процессов (например, ферментации, химического синтеза, кристаллизации, рафинации и биологической/природной экстракции), являются биологическая потребность в кислороде (БПК), химическая потребность в кислороде (ХПК), общее содержание взвешенных твердых веществ, содержание аммиака, токсичность, биоразлагаемость и показатель pH. В них могут присутствовать и другие химические соединения, включая, помимо прочего, растворители (например, метиловый и этиловый спирты, ацетон, изопропиловый спирт и метилэтилкетон), органические кислоты (например, уксусную кислоту и муравьиную кислоту), органические галогениды, неорганические кислоты, аммиак, цианид, толуол и активные фармацевтические ингредиенты (АФИ).

Рекомендуемые меры по сокращению источников загрязнения включают следующее:

- замещение материалов, в частности применение биоразлагаемых материалов на водной основе вместо органических материалов на основе растворителей (например, при покрытии таблеток оболочкой);
- использование процессов конденсации и сепарации для извлечения отработанных растворителей и водного аммиака, в том числе:
  - фракционированной дистилляции для удаления низкокипящих соединений из потока сточных вод;
  - удаления летучих соединений из потока сточных вод путём отгонки инертными газами и последующей конденсации;
  - экстракции растворителей из органических соединений (например, соединений с высоким или устойчивым содержанием галогенов и высоким уровнем ХПК);
- сочетание потоков отработанных растворителей для оптимизации их очистки.

### *Очистка технологических сточных вод*

Методы очистки технологических сточных вод в этой отрасли включают разделение стоков в зависимости от источников загрязнения, с предварительной очисткой концентрированных стоков, особенно тех, в которых присутствуют активные ингредиенты. Типовые методы очистки сточных вод включают применение: жируловителей, пеноотстойников, флотаторов пневматического типа и водомасляных сепараторов для отделения масел и всплывающих твердых частиц; фильтрационных установок для отделения фильтрующихся твердых частиц; усреднителей потоков и поступающих нагрузок; а также осаждение взвешенных твердых частиц с

использованием осветлителей; биологическую, как правило аэробную, очистку для снижения содержания растворимых органических веществ (БОК); удаление биологических питательных веществ для снижения содержания азота и фосфора; хлорирование стоков в случае необходимости дезинфекции; обезвоживание отходов очистки и их размещение в специально оборудованных местах, предназначенных для захоронения опасных отходов. Могут потребоваться дополнительные технические средства контроля в целях i) улавливания и очистки в водоочистной системе летучих органических веществ, выделяемых при работе различных технологических установок, ii) удаления металлов в растворённой форме с помощью мембранной фильтрации или иных методов физико-химической очистки, iii) удаления стойких органических веществ и активных ингредиентов с использованием активированного угля или передовых методов химического окисления, iv) улавливания остаточных содержаний красителей с помощью методов адсорбции или химического окисления, v) снижения токсичности отходов с помощью надлежащих технологических методов (таких, как обратный осмос, ионный обмен, активированный уголь и т. д.), vi) снижения минерализации стоков методами обратного осмоса или испарения, а также vii) локализации и нейтрализации неприятных запахов.

Удаление и очистка технологических сточных вод и примеры подходов к очистке обсуждаются в **Общем руководстве по ОСЗТ**. Используя эти методы и приемы надлежащей практики удаления и очистки сточных вод, предприятия должны отвечать нормативным требованиям для сброса сточных вод, как указано в соответствующей таблице раздела 2 данного отраслевого документа.

### *Прочие потоки сточных вод и водопотребление*

Инструкции по отведению незагрязненных сточных вод от инженерных сетей, незагрязненных ливневых стоков и бытовой канализации приведены в **Общем руководстве по ОСЗТ**. Загрязненные стоки должны направляться в водоочистную систему для технологических сточных вод. Рекомендации по снижению потребления воды, особенно там, где она является ограниченным природным ресурсом, приведены в **Общем руководстве по ОСЗТ**.

### **Твердые и опасные отходы**

#### *Опасные отходы*

Процессы основного производства в фармацевтической отрасли, как правило, характеризуются низким коэффициентом выхода готового продукта по отношению к сырью, в результате чего образуются значительные количества отходов, особенно в ходе ферментации и природной экстракции продукта. В процессе химического синтеза образуются отходы, содержащие отработанные растворители, реагенты, отработанные кислоты, основания, спирты, содержащие воду или растворители, кубовые остатки, цианиды и металлсодержащие отходы в форме жидкостей или шламов, а также фильтрационные кеки, которые могут содержать неорганические соли, органические побочные продукты и комплексные соединения металлов. В процессе ферментации могут образовываться отработанные кислоты, промежуточные продукты, остаточные продукты и фильтрационные кеки, содержащие мицелий, наполнители фильтров и небольшие количества питательных веществ. Другими источниками опасных или потенциально опасных отходов могут стать сырье, отходы упаковки, отработанные наполнители воздушных фильтров, бракованные и просроченные продукты, отходы лабораторных анализов, шламы от

процессов очистки сточных вод и частицы, уловленные системами контроля загрязнения воздуха.

Меры по предотвращению образования и контролю отходов включают следующее:

- уменьшение отходов путем замещения материалов (например, использование растворителей на водной основе и т. д.);
- модификацию технологических процессов (например, процессы непрерывного, а не периодического действия для уменьшения утечек и других потерь материала);
- использование дистилляции, испарения, декантации, центрифугирования и фильтрации для рециклирования и повторного использования растворителя;
- изучение других возможных вариантов удаления отходов, включая извлечение неорганических солей из химических спиртов, образующихся в ходе операций органического синтеза; материалов с высоким содержанием органических веществ из процессов биологической экстракции, а также фильтрационных кеков из процессов ферментации<sup>5</sup>;
- потенциально патогенные отходы, образующиеся в ходе биотехнологического производства, должны быть дезактивированы посредством стерилизации или химической очистки перед окончательным захоронением.

Инструкции по хранению, транспортировке и обращению с опасными и безопасными отходами приводятся в соответствующих разделах **Общего руководства по ОСЗТ**.

<sup>5</sup> Твердые отходы ферментации (например, мицелий) можно добавлять в корм для животных в качестве питательного компонента либо использовать в качестве почвоулучшителя или удобрения.

## Контроль опасных материалов

На предприятиях фармацевтического и биотехнологического производства должна проводиться оценка рисков, связанных с обращением с опасными материалами и их использованием, и осуществляться практические мероприятия по предотвращению и минимизации таких рисков. Как указано в **Общем руководстве по ОСЗТ**, применение таких практических мер должно быть письменно зафиксировано в "Плане контроля опасных материалов". Целью данного плана являются разработка и осуществление систематизированного комплекса превентивных мер против аварийных выбросов веществ, которые могут нанести серьезный ущерб окружающей среде, а также здоровью и безопасности работников и населения в результате краткосрочного воздействия, а также смягчение тяжести последствий произошедших выбросов.

При разработке плана контроля опасных материалов<sup>6</sup> предприятия должны:

- провести оценку опасности, принимая во внимание аварийные случаи за последние пять лет, максимально неблагоприятный сценарий и альтернативный релиз-анализ;
- определить и внедрить соответствующие управленческие процедуры, в том числе касающиеся безопасности технологических процессов, обучения персонала, управления изменениями, расследования аварийных ситуаций, охвата и участия работников, подготовки подрядчиков и надзора за их деятельностью;
- осуществить профилактические меры, в том числе анализ опасности производственных процессов,

соблюдение эксплуатационных регламентов, проверку механической целостности оборудования и его предстартовое тестирование, ввести разрешения на проведение работ и проверку соблюдения норм и требований;

- разработать и внедрить программу действий в аварийных ситуациях, включая регламенты реагирования на аварийные ситуации, аварийное оборудование, подготовку кадров, процедуры пересмотра и обновления.

## Угрозы для биоразнообразия

### *Биоразработки*

Процесс сбора генетических ресурсов (биоразработки), который может проводиться в рамках некоторых фармацевтических или биотехнологических проектов, иногда предусматривает доступ к различным типам местообитаний. Помимо возможного негативного воздействия на биоразнообразие этих ареалов, что порой зависит и от физической природы мероприятий по сбору генетического материала и его видов, в результате биоразработок может также возникнуть проблема прав местного населения, касающихся выдачи разрешения на коммерческое использование их культурного наследия или извлекаемых генетических ресурсов или получения части выгод от такого коммерческого использования.

Рекомендуемые меры контроля включают следующее:

- предотвращение или сведение к минимуму ущерба биоразнообразию в соответствии с требованиями применимого законодательства;
- создание и применение процедур биоразработки, соответствующих международно-признанным

<sup>6</sup> См. Пособие по контролю опасных отходов, разработанное МФК.



стандартам и руководящим принципам, включая следующие аспекты<sup>7, 8</sup>:

- консультации с представителями национального координационного центра<sup>9</sup> до начала осуществления мероприятий по биоразработкам для выяснения национальных и местных требований;
- получение предварительного обоснованного согласия (ПОС) от государства, которое является участником Конвенции о биологическом разнообразии (КБР), на материалы, проверенные с точки зрения возможного генетического применения в соответствии с базовым принципом КБР; а также
- разработку и осуществление контрактных соглашений на раздел выгод, возникающих в результате разработки и коммерческого использования генетических ресурсов.

### *Биобезопасность*

Для проектов и предприятий в сфере научных исследований, производства или торговли живыми модифицированными организмами риски, связанные с их выращиванием, хранением, транспортировкой, применением и работой с ними, могут включать угрозы для биологического разнообразия в связи с контролируемым

или неконтролируемым попаданием такого организма в окружающую среду.

Рекомендуемые меры по обеспечению биобезопасности включают следующее:

- разработку основанного на оценке рисков подхода к определению основных контрольных точек производственного цикла, включая работу с модифицированными организмами внутри предприятия, их транспортировку и использование за пределами предприятия<sup>10</sup>. Указанная оценка должна охватывать применяемые технологические процессы и возможное попадание организмов в окружающую среду (в том числе живых модифицированных организмов, как оговорено в Приложении III Картахенского протокола по биобезопасности к Конвенции о биологическом разнообразии) в части сохранения и устойчивого использования биологического разнообразия с учетом рисков для здоровья человека<sup>11</sup>;
- осуществление внутривозвратных и транспортных мер безопасности, включая специальную подготовку персонала, первичную защиту (например, защитные барьеры) и вторичную защиту (например, воздушные шлюзы, разница в давлении, фильтры вытяжных систем и очистка загрязненных материалов и

<sup>7</sup> К примерам международно-признанных руководящих принципов относятся Бонские руководящие принципы по обеспечению доступа к генетическим ресурсам и совместного использования на справедливой и равноправной основе выгод от их применения, опубликованные Секретариатом Конвенции о биологическом разнообразии (КБР, 2002 г.), и Руководящие принципы "Акве Кон", применимые к проведению культурных, экологических и социальных оценок (также опубликованные Секретариатом КБР, 2004 г.).

<sup>8</sup> Примером процедур, разработанных частным сектором, являются Руководящие принципы членов организации "БИО", занимающихся биоразработками, опубликованные Промышленной организацией по биотехнологии (БИО), Вашингтон, округ Колумбия (2006 г.).

<sup>9</sup> В соответствии с Конвенцией о биологическом разнообразии.

<sup>10</sup> Примерами методов оценки рисков являются, в частности: Приложение III Картахенского протокола по биобезопасности к Конвенции о биологическом разнообразии; Международные технические руководящие принципы ЮНЕП, касающиеся безопасности в области биотехнологии; и веб-сайт Инспекции санитарного состояния животных и растений (APHIS) Министерства сельского хозяйства США и Международного протокола по биобезопасности по адресу: [http://www.aphis.usda.gov/brs/international\\_biosafety.htm](http://www.aphis.usda.gov/brs/international_biosafety.htm), а также веб-сайт нормативно-правовых служб в сфере биотехнологий по адресу: <http://www.aphis.usda.gov/biotechnology/about.shtml> и <http://www.aphis.usda.gov/brs/biosafety.html>.

<sup>11</sup> Оценка рисков должна учитывать контролируемый или потенциальный случайный характер попадания какого-либо организма в окружающую среду.

отходов)<sup>12</sup>, а также процедуры обеззараживания оборудования и санитарной обработки персонала;

- разработку и реализацию планов безопасности перевозок по конкретным организациям в соответствии с целями применимых международных конвенций и договоров<sup>13, 14</sup>;
- осуществление мер управления рисками при контролируемом попадании в окружающую среду конкретных организмов, включая, где применимо, подготовку соответствующего персонала, мониторинг его деятельности, контроль доступа на объект и применение методов изоляции<sup>15</sup>.

## Биоэтика

Фармацевтическая и биотехнологическая промышленность сталкивается с весьма сложными этическими проблемами, которые в значительной мере зависят от рода деятельности компании. К этим проблемам могут относиться в том числе следующие: разработка генетически модифицированных продуктов питания; эксперименты по генной терапии и исследования стволовых клеток; клинические испытания на людях; опыты на животных; обработка генетической информации; продажа генетических и биологических образцов; а также создание генетически измененных животных<sup>16</sup>.

<sup>12</sup> Классификация и описание мер защиты в сфере биобезопасности разработаны международными организациями, такими как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), и национальными институтами, такими как Центр по контролю и профилактике заболеваемости США (CDC) и Национальный институт здравоохранения США (NIH).

<sup>13</sup> Картахенский протокол по биобезопасности к Конвенции о биологическом разнообразии.

<sup>14</sup> Примеры надлежащей практики в сфере биобезопасности можно найти в Рекомендациях ООН по перевозке опасных грузов (Оранжевая книга).

<sup>15</sup> Примеры управленческой практики, применимые к контролируемому попаданию в окружающую среду растений, животных и микроорганизмов, можно найти в Приложении 5 Международных технических руководящих принципов ЮНЕП, касающихся безопасности в области биотехнологии.

<sup>16</sup> Mackie, et al. (2006).

Рекомендуемые подходы к решению биоэтических проблем включают следующее:

- детально проработанные этические механизмы, в том числе соответствующие обязательства со стороны руководящего звена; персонал, соблюдающий внутренние этические нормы; доступность и использование внешних экспертов (например, консультантов и экспертных комиссий); внутрикорпоративные механизмы подготовки и отчетности персонала; программы информационной работы с поставщиками и внешними акционерами; а также механизмы оценки и отчетности<sup>17</sup>;
- соблюдение международно-признанных этических принципов, применимых к генетическим исследованиям, клиническим испытаниям на людях и любым другим видам деятельности, связанным с важнейшими проблемами биоэтики<sup>18</sup>;
- животные должны использоваться в экспериментальных и научных целях в соответствии с надлежащей отраслевой практикой, которая предполагает сведение количества животных, используемых в каждом исследовании, к абсолютному минимуму, требуемому для получения обоснованных результатов, а также совершенствование методов использования лабораторных животных с целью применения, по возможности, менее болезненных или минимально инвазивных процедур<sup>19, 20</sup>. Помещения

<sup>17</sup> Там же.

<sup>18</sup> К примерам относятся Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека и более конкретные публикации специализированных организаций, таких как Международный комитет по биоэтике (IBC, <http://portal.unesco.org>); Национальная консультативная комиссия США по биоэтике (<http://www.bioethics.gov/>); а также Заявление об этических принципах Промышленной организации по биотехнологии (<http://www.bio.org/>).

<sup>19</sup> Примером такого подхода может служить концепция "трех R" Министерства сельского хозяйства США, которая включает сокращение (Reduction), совершенствование (Refinement) и замену (Replacement),

компании по селекции, выращиванию и содержанию животных и ее поставщиков должны разрабатываться и эксплуатироваться в соответствии с методами, сертифицированными на международном уровне<sup>21</sup>.

## 1.2 Охрана труда и гигиена

Проблемы охраны и гигиены труда для конкретных предприятий должны рассматриваться как важная часть анализа техники безопасности либо комплексной оценки опасности или риска с использованием утвержденных методик, таких как выявление аварийно-опасных участков [HAZID], выявление опасностей и работоспособности оборудования [HAZOP] или количественная оценка риска [QRA].

В качестве общего подхода планирование мероприятий в сфере охраны и гигиены труда должно включать принятие систематических и структурированных мер по предотвращению и контролю физических, химических, биологических и радиологических опасных воздействий, как описано в **Общем руководстве по ОСЗТ**.

Проблемы охраны и гигиены труда, которые могут возникнуть в процессе строительства и вывода из эксплуатации фармацевтических и биотехнологических предприятий, аналогичны тем, что характерны для других

---

Национальная сельскохозяйственная библиотека (<http://awic.nal.usda.gov>). Следует отметить, что замена (закрывающая в замене экспериментов с животными на эксперименты без их участия, например математические модели, компьютерное моделирование и биологические системы "в пробирке") часто рассматривается в качестве долгосрочной цели с учетом нынешнего отсутствия оценок технологической осуществимости.

<sup>20</sup> См. также Директиву Европейского союза 86/609/ЕС по защите животных, используемых в экспериментальных и иных научных целях, а также Пособие по использованию лабораторных животных и уходу за ними (Институт по лабораторным опытам с животными, 1996 г.).

<sup>21</sup> Использование лабораторных животных должно сертифицироваться в соответствии с требованиями международных сертификационных организаций, таких как Международная ассоциация по оценке и сертификации содержания лабораторных животных (<http://www.aalac.org/>).

промышленных предприятий; их предупреждение и устранение рассматриваются в **Общем руководстве по ОСЗТ**. Наиболее серьезные проблемы охраны и гигиены труда имеют место на этапе эксплуатации фармацевтических и биотехнологических предприятий и сводятся прежде всего к следующему:

- вредные высокотемпературные воздействия;
- вредные химические воздействия, включая пожары и взрывы;
- вредные патогенные и биологические воздействия;
- вредные радиологические воздействия;
- шум;
- безопасность технологических процессов.

### Высокотемпературное воздействие

Использование больших объемов пара, находящегося под давлением, и горячей воды, как правило, связано с операциями ферментации и химического соединения веществ, при которых существует возможность получить ожоги от воздействия пара либо прямого контакта с горячими поверхностями или сбрасываемым паром. Рекомендуемые меры контроля включают следующее:

- трубопроводы для пара и горячих жидкостей должны иметь соответствующую изоляцию и маркировку и регулярно проверяться;
- паровые отдушины и клапаны сброса давления должны быть направлены в противоположную от мест доступа работников сторону;
- высокотемпературные зоны прессового оборудования должны иметь защитные экраны для предотвращения попадания в них различных частей тела.

Рекомендуемые меры по предотвращению тепловых ударов представлены в **Общем руководстве по ОСЗТ** ("Техника безопасности и гигиена труда").

### **Химические вещества**

Риск для профессионального здоровья в результате контакта с химическими веществами в фармацевтическом и биотехнологическом производстве может иметь весьма сложную природу. К наиболее распространенным химическим веществам и путям контакта с ними относятся вдыхание летучих органических соединений (ЛОС) в процессе химического восстановления, изоляции и экстракции; при работе с влажными кеками во время просушки; в ходе мокрой грануляции, химического соединения веществ и операций по нанесению оболочек; из неизолированного фильтрационного оборудования; а также в результате неконтролируемых выбросов из подтекающих насосов, клапанов и перепускных узлов (например, в ходе экстракции и рафинации). Дополнительными источниками вредного воздействия при вдыхании являются процессы химического синтеза, экстракции и стерилизации (с применением таких бактерицидных препаратов, как формальдегид и глутаральдегид, и таких стерилизующих газы, как этиленоксид), а также контакт с синтетическими гормональными препаратами и другими эндокринными дезинтеграторами. При вторичном фармацевтическом производстве рабочие могут подвергнуться воздействию взвешенной пыли во время сушки, размол и смешивания.

Контроль рисков вдыхания химических веществ в ходе штатной работы предприятий должен осуществляться на основе результатов анализа техники безопасности и промышленной гигиены, изложенных в **Общем руководстве по ОСЗТ**. Меры предотвращения включают инструктаж рабочих, систему выдачи разрешений на ведение работ, использование средств индивидуальной

защиты (СИЗ) и систем обнаружения отравляющих газов с сигнализацией. Дополнительно рекомендуемые меры включают следующее:

- применение разделенных перегородками рабочих зон с хорошей общеобменной приточной вентиляцией и/или разницей внешнего и внутреннего давления воздуха;
- установку струйчатых вытяжных колпаков или изоляционных устройств в местах работы с токсичными материалами;
- производственные зоны должны быть оборудованы надлежащими системами вентиляции, кондиционирования и обогрева (СВКО)<sup>22</sup>, разработанными в соответствии с действующими протоколами Правил организации производства и контроля качества (сGMP), включая применение высокоэффективных воздушных фильтров в системах вентиляции, в особенности в цехах по производству стерильной продукции;
- загрузку самотеком из закрытых контейнеров и использование вакуумных и насосных систем и систем под давлением в ходе погрузочно-разгрузочных операций для сведения к минимуму случайных выбросов;
- установку местной вытяжной вентиляции с фланцевыми впускными отверстиями для улавливания случайных выбросов пыли и испарений, происходящих в открытых пунктах перевалки;
- перемещение и разделение жидкостей, фильтрация твердых веществ и жидкостей, а также грануляция, сушка, размол, смешивание и сжатие продукта должны производиться в рабочих зонах с хорошей

<sup>22</sup> СВКО должны быть сконструированы с учетом требований защиты продукта, охраны и гигиены труда и охраны окружающей среды. Системы кондиционирования воздуха должны быть сконструированы таким образом, чтобы осуществлять фильтрацию воздуха.

общеобменной приточной вентиляцией и местной вытяжной вентиляцией;

- изоляцию грануляторов, сушек, мельниц и смесителей и обеспечение вытяжки из них через устройства контроля качества воздуха;
- использование систем для улавливания пыли и растворителей в таблеточных прессах, оборудовании для покрытия таблеток оболочкой и линиях по заполнению капсул. Оборудование для покрытия таблеток оболочкой должно иметь вытяжку через устройства контроля выбросов ЛОС;
- во всех технологических процессах должны по возможности применяться наименее опасные реагенты (например, спиртовые и аммиачные растворы в процессах стерилизации);
- стерилизационные емкости следует располагать в отдельных помещениях с дистанционным управлением и приборами, нерециркулируемым воздухом и местной вытяжной вентиляцией для удаления выбросов токсичных газов. Газостерилизационные камеры должны функционировать при вакууме и накачиваться воздухом для сведения к минимуму выбросов на рабочих местах до удаления стерилизованных продуктов;
- использование пылесосов с высокоэффективными воздушными фильтрами и проведение влажной уборки помещений вместо сухого подметания и выдувания твердых частиц с помощью сжатого воздуха.

### *Пожары и взрывы*

Опасность пожаров и взрывов возникает при экстракции растворителей. Реакции органического синтеза могут также представлять серьезный риск для безопасности, обусловленный присутствием особо опасных материалов, пожаром, взрывом или неконтролируемыми химическими

реакциями, которые должны контролироваться инженерно-техническими средствами контроля безопасности технологических процессов.

В технологических процессах производства вторичной фармацевтической продукции (например, при грануляции, смешивании и сушке) также используются огнеопасные жидкости, способные создавать огнеопасную или взрывоопасную среду. Кроме того, некоторые виды фармацевтической пыли являются чрезвычайно взрывоопасными. Рекомендуемые меры контроля изложены в **Общем руководстве по ОСЗТ**.

### **Вредные патогенные и биологические воздействия**

Контакт с патогенными организмами может произойти в процессе выделения и роста микроорганизмов в лабораторных условиях и при ферментации. Рекомендуемые меры контроля изложены в **Общем руководстве по ОСЗТ**.

### **Вредные радиологические воздействия**

Научные исследования и опытно-конструкторские разработки могут включать использование радиоактивных материалов, применение которых должно контролироваться в соответствии с лицензионными требованиями для предотвращения контакта рабочих с ними. Дополнительные руководящие принципы по контролю радиоактивной опасности изложены в **Общем руководстве по ОСЗТ**.

### **Шум**

Высокий уровень шума может наблюдаться в некоторых зонах фармацевтического и биотехнологического производства (например, в цехах химического синтеза). Высокий уровень шума может возникать в результате использования производственного оборудования и

инженерных систем (например, сжатого воздуха, источников вакуума и вентиляционных систем). Свойственные данной отрасли вредные воздействия связаны со стандартными закрытыми конструкциями рабочих модулей в сфере фармацевтики и биотехнологий, когда занятый производственными и упаковочными операциями персонал зачастую работает в непосредственной близости к оборудованию. Рекомендуемые методы предотвращения и контроля воздействия шума на профессиональное здоровье представлены в **Общем руководстве по ОСЗТ**.

### **Безопасность технологических процессов**

Программы безопасности производственных процессов должны осуществляться по конкретным для данной отрасли параметрам, включая сложность химических реакций, использование опасных материалов (например, токсичных и реакционно-способных материалов, а также огнеопасных или взрывоопасных соединений) и многоступенчатые реакции. Контроль безопасности производственных процессов включает следующие меры:

- проверку материалов и реакций с точки зрения вредного физического воздействия;
- анализ уровня опасности для оценки химических процессов и инженерно-технических решений, в том числе параметров термодинамики и кинетики;
- контроль осуществления профилактического обслуживания и ремонта оборудования, а также проверку механической целостности производственного оборудования и инженерных систем;
- профессиональную подготовку кадров; а также
- разработку инструкций по эксплуатации и мер экстренного реагирования.

### **1.3 Охрана здоровья и безопасность местного населения**

Наиболее существенное вредное воздействие на здоровье и безопасность местного населения при эксплуатации предприятий по производству фармацевтической и биотехнологической продукции происходит в ходе производственного процесса и может включать угрозу крупных аварий, связанных с вышеупомянутыми пожарами и взрывами на предприятии, а также с возможным аварийным выбросом готовой продукции в ходе ее транспортировки за пределами предприятия. Руководящие принципы решения этих проблем изложены ниже, в разделе "Основные опасности", а также в **Общем руководстве по ОСЗТ**, включая следующие его разделы: "Безопасность дорожного движения", "Транспортировка опасных материалов" и "Готовность к чрезвычайным ситуациям и аварийное реагирование".

#### *Основные опасности*

Наиболее существенные негативные последствия для безопасности населения связаны с переработкой и хранением вышеупомянутых твердых, жидких и газообразных веществ. Эти последствия могут включать существенное воздействие на работников и, потенциально, на живущее в окрестностях население; при этом тяжесть такого воздействия зависит от количества и вида выброшенных химикатов, а также от условий, в которых протекает аварийная ситуация, например пожар или взрыв.

Основные опасности следует предотвращать посредством внедрения Программы обеспечения безопасности производственного процесса, включающей все минимально необходимые элементы, оговоренные в **Общем руководстве по ОСЗТ**, в том числе следующие:

- анализ общезаводских рисков, включая подробный анализ последствий событий, имеющих вероятность более  $10^{-6}$ /год (например, HAZOP, HAZID и QRA);
- инструктаж работников по вопросам эксплуатационных опасностей;
- процедуры управления изменениями в производственных операциях, анализ опасностей технологического процесса, поддержание механической целостности оборудования и систем, предпусковая проверка, разрешения на проведение огнеопасных работ и другие базовые аспекты безопасности технологических процессов, изложенные в **Общем руководстве по ОСЗТ**;
- систему обеспечения безопасности грузоперевозок, описанную в **Общем руководстве по ОСЗТ**, если проект включает транспортную составляющую для сырья или готовых материалов;
- процедуры работы с опасными материалами и их хранения;
- планирование действий в чрезвычайных обстоятельствах, которое должно включать, как минимум, разработку и внедрение Плана аварийного реагирования, разработанного с участием местных властей и представителей населения, которое может потенциально попасть под воздействие вредного производства.

## 2.0 Показатели эффективности и мониторинг

### 2.1 Окружающая среда

#### Нормативы выбросов и сбросов

В таблицах 1 и 2 приведены нормативы выбросов и сбросов для данной отрасли промышленности. Рекомендованные нормативы для технологических выбросов и сбросов в данной отрасли соответствуют надлежащей международной отраслевой практике, которая зафиксирована в соответствующих стандартах стран с общепризнанной нормативно-правовой базой. Эти нормативы выполнимы при нормальном режиме работы в надлежащем образом спланированных и эксплуатируемых помещениях при использовании методов предотвращения загрязнения и контроля, описанных в предыдущих разделах настоящего документа.

Нормативы выбросов применимы к технологическим выбросам. Нормативы выбросов для источников сжигания, связанного с производством пара и электроэнергии источниками общей мощностью не более 50 мегаватт теплоты (МВт тепл.), приводятся в **Общем руководстве по ОСЗТ**, а выбросов из источников с более высокой мощностью – в **Руководстве по ОСЗТ для тепловых электростанций**. Указания в отношении фоновых параметров окружающей среды с учетом общей нагрузки выбросов представлены в **Общем руководстве по ОСЗТ**.

Нормативы сбросов применимы к прямым сбросам очищенных стоков в поверхностные воды общего пользования. Уровни сброса для конкретного участка или предприятия можно установить в зависимости от наличия и состояния канализационных и очистных систем общего

пользования либо при сбросе непосредственно в поверхностные воды в зависимости от вида водопользования водоприемников, как описано в **Общем руководстве по ОСЗТ**. Указанные уровни должны обеспечиваться без разбавления и поддерживаться в течение не менее 95% времени эксплуатации установки или предприятия, рассчитываемого как доля рабочих часов в год. Отклонение от этих уровней с учетом конкретных местных условий проекта необходимо обосновать при проведении экологической оценки.

**Таблица 1. Уровни выбросов в атмосферу для фармацевтического и биотехнологического производства**

Загрязнитель	Единицы	Нормативное значение
Активные ингредиенты (каждый в отдельности)	мг/Нм <sup>3</sup>	0,15
Твердые частицы	мг/Нм <sup>3</sup>	20
Общее содержание органического углерода	мг/Нм <sup>3</sup>	50
Вредные атмосферные загрязнители	кг/год	900–1 800 <sup>(3)</sup>
Всего по классу А <sup>(1)</sup>	мг/Нм <sup>3</sup>	20 <sup>(4)</sup>
Всего по классу В <sup>(2)</sup>	мг/Нм <sup>3</sup>	80 <sup>(5)</sup>
Бензол, винилхлорид, дихлорэтан (каждый в отдельности)	мг/Нм <sup>3</sup>	1
ЛОС	мг/Нм <sup>3</sup>	20–150 <sup>(6)</sup> 50 <sup>(7)</sup>
Бромиды (такие, как HBr)	мг/ст.м <sup>3</sup>	3
Хлориды (такие, как HCl)	мг/ст.м <sup>3</sup>	30
Аммиак	мг/ст.м <sup>3</sup>	30
Мышьяк	мг/ст.м <sup>3</sup>	0,05
Этиленоксид	мг/ст.м <sup>3</sup>	0,5
Мутагенные вещества	мг/ст.м <sup>3</sup>	0,05

**Примечания**

1. К соединениям класса А относятся вещества, способные нанести значительный вред здоровью человека и окружающей среде. К ним относятся вещества, включенные в Монреальский протокол, а также другие вещества, перечисленные в Директиве ЕС 1999/13/ЕС "Об ограничении выбросов летучих органических соединений в связи с использованием органических растворителей при некоторых видах деятельности и на некоторых предприятиях". К примерам соединений класса А относятся: акриловая кислота, ацетальдегид, бензилхлорид, галоны, малеиновый ангидрид, тетрахлорметан, трихлорметан, 1,1,1-трихлорэтан, трихлорэтилен, фенилхлороформ, хлорфторуглероды и этилакрилат.
2. К соединениям класса В относятся органические вещества, оказывающие менее существенное экологическое воздействие, чем соединения класса А. К соединениям класса В относятся, в частности, толуол, ацетон и пропилен.
3. Годовой лимит массы по технологическому процессу. 900: фактический уровень выброса вредных атмосферных загрязнителей из суммарного выброса всех отводных отверстий технологического процесса; 1 800: фактический уровень выброса вредных атмосферных загрязнителей из суммарного выброса всех отводных отверстий всех технологических процессов.
4. Применимо, когда общая масса соединений класса А превышает 100 г/ч.
5. Применимо, когда общая масса соединений класса В, выраженная в толуоловом эквиваленте, превышает нижнее из следующих значений: 5 т/год или 2 кг/ч.
6. Директива ЕС 1999/13/ЕС. Для предприятий с потреблением растворителя > 50 тонн/год. Более высокое значение (150) должно применяться к хвостовым газам из любого технологического процесса.



допускающего повторное использование восстановленного растворителя. Значения неконтролируемых выбросов (не считая растворитель, продаваемый в качестве составной части продуктов и препаратов в герметичном контейнере): 5% входа растворителя для новых предприятий и 15% – для действующих предприятий. Общие предельные значения выброса растворителя: 5% входа растворителя для новых предприятий и 15% – для действующих предприятий.

7. Отработанные газы с установок окисления. Как среднее значение за 15 минут для контролируемых источников.

## Мониторинг состояния окружающей среды

Программы мониторинга состояния окружающей среды для этого сектора следует выстраивать с учетом необходимости охвата всех видов деятельности, которые потенциально могут оказать существенное воздействие на состояние окружающей среды при их осуществлении как в нормальном, так и в нештатном режиме. Мониторинг состояния окружающей среды следует вести по прямым или косвенным показателям выбросов, сбросов и использования ресурсов, применимым к данному проекту.

Частота проведения мониторинга должна быть достаточной для получения репрезентативных данных по параметру, мониторинг которого проводится. Мониторинг должны осуществлять специально подготовленные лица в соответствии с процедурами мониторинга и учета данных с использованием оборудования, прошедшего надлежащее тарирование и техническое обслуживание. Данные мониторинга следует регулярно анализировать и изучать, сопоставляя их с действующими стандартами в целях принятия при необходимости мер по исправлению ситуации. Дополнительные указания по программам мониторинга содержатся в **Общем руководстве по ОСЗТ**.

**Таблица 2. Уровни сбросов фармацевтического и биотехнологического производств**

Загрязнитель	Единицы	Нормативное значение
рН	единиц рН	6–9
БПК <sub>5</sub>	мг/л	30
ХПК	мг/л	150
Твёрдые взвешенные вещества	мг/л	10
Масла и жиры	мг/л	10
Адсорбируемые органические галогенпроизводные	мг/л	1
Фенол	мг/л	0,5
Мышьяк	мг/л	0,1
Кадмий	мг/л	0,1
Хром (шестивалентный)	мг/л	0,1
Ртуть	мг/л	0,01
Активные ингредиенты (каждый в отдельности)	мг/л	0,05
Аммиак	мг/л	30
Азот, общее содержание	мг/л	10
Фосфор, общее содержание	мг/л	2
Кетоны (каждый в отдельности) <sup>(1)</sup>	мг/л	0,2
Ацетонитрил	мг/л	10,2
Ацетаты (каждый в отдельности) <sup>(2)</sup>	мг/л	0,5
Бензол	мг/л	0,02
Хлорбензол	мг/л	0,06
Хлороформ	мг/л	0,013
О-дихлорбензол	мг/л	0,06
1,2-дихлорэтан	мг/л	0,1
Амины (каждый в отдельности) <sup>(3)</sup>	мг/л	102
Диметилсульфоксид	мг/л	37,5
Метилвый/этиловый спирт (каждый в отдельности)	мг/л	4,1
п-гептан	мг/л	0,02
п-гексан	мг/л	0,02
Изомасляный альдегид	мг/л	0,5
Изопропиловый спирт	мг/л	1,6
Изопропиловый эфир	мг/л	2,6
Метилцеллозольв	мг/л	40,6
Дихлорметан	мг/л	0,3
Тetraгидрофуран	мг/л	2,6
Толуол	мг/л	0,02
Ксилолы	мг/л	0,01

<b>Биопробы</b>	Токсичность для:	Т.ед. <sup>(4)</sup>	2
	рыбы		8
	дафний		16
	водорослей бактерий		8
<b>Примечания:</b>			
1. Включая: ацетон, метилизобутилкетон (МИБК).			
2. п-амилацетат, п-бутилацетат, этилацетат, изопропилацетат, метилформиат.			
3. Включая диэтиламин и триэтиламин.			
4. Т.Е. = 100/не оказывающий негативного воздействия раствор (%) сточной воды. Показатель "не оказывающий негативного воздействия раствора" должен контролироваться стандартными тестами на токсичность (например, стандарты тестирования острой токсичности Европейской организации по стандартизации, Международной организации по стандартизации или ОЭСР).			

## 2.2 Гигиена и охрана труда

### Указания по гигиене и охране труда

Соблюдение норм гигиены и охраны труда следует оценивать исходя из опубликованных международных рекомендаций по показателям воздействия вредных производственных факторов, примерами которых являются, в частности, указания по пороговым предельным значениям (TLV®) воздействия на рабочем месте и показателям биологического воздействия (BEIS®), публикуемые Американской конференцией государственных специалистов по гигиене труда (ACGIH)<sup>23</sup>, Карманный справочник по источникам химической опасности, публикуемый Национальным институтом гигиены и охраны труда (NIOSH) Соединенных Штатов Америки<sup>24</sup>, показатели допустимых уровней воздействия (PELs), публикуемые Управлением охраны труда (OSHA) Соединенных Штатов Америки<sup>25</sup>, индикативные показатели предельно допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны,

публикуемые странами – членами Европейского союза<sup>26</sup>, или данные из иных аналогичных источников.

### Показатели травматизма и частота несчастных случаев со смертельным исходом

Исполнителям проектов следует стремиться к полному искоренению несчастных случаев на производстве с участием занятых в проекте работников (нанятых непосредственно исполнителями проекта либо субподрядчиками), особенно несчастных случаев, способных привести к потере рабочего времени, инвалидности различной степени тяжести или даже смертельному исходу. Показатели частоты несчастных случаев на объекте можно сопоставлять с опубликованными показателями предприятий данной отрасли в развитых странах, которые можно получить из таких источников, как, например, Бюро трудовой статистики США и Инспекция по промышленной гигиене и охране труда Соединенного Королевства<sup>27</sup>.

### Мониторинг соблюдения норм гигиены и охраны труда

Следует вести мониторинг рабочей среды на предмет наличия вредных производственных факторов, характерных для данного проекта. Процесс мониторинга должны разрабатывать и осуществлять уполномоченные специалисты<sup>28</sup> в рамках программы мониторинга соблюдения норм гигиены и охраны труда. Предприятиям следует также вести журналы учета случаев производственного травматизма и профессиональных

<sup>23</sup> См. <http://www.acgih.org/TLV/> и <http://www.acgih.org/store/>.

<sup>24</sup> См. <http://www.cdc.gov/niosh/npg/>.

<sup>25</sup> См. [http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show\\_document?p\\_table=STANDARDS&p\\_id=9992](http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=9992).

<sup>26</sup> См. [http://europe.osha.eu.int/good\\_practice/risks/ds/oel/](http://europe.osha.eu.int/good_practice/risks/ds/oel/).

<sup>27</sup> См. <http://www.bls.gov/iif/> и <http://www.hse.gov.uk/statistics/index.htm>.

<sup>28</sup> К таким уполномоченным специалистам могут относиться сертифицированные специалисты по промышленной гигиене, дипломированные специалисты по гигиене труда, сертифицированные специалисты по охране труда или специалисты аналогичной квалификации.

заболеваний, а также опасных происшествий и несчастных случаев. Дополнительные указания по программам мониторинга соблюдения норм гигиены и охраны труда содержатся в **Общем руководстве по ОСЗТ**.

### 3.0 Справочная литература и дополнительные источники информации

Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International. <http://www.aalac.org/>

Biotechnology Industry Organization (BIO). 2007. Guidelines for BIO Members Engaging in Bioprospecting. Washington, DC: BIO. Доступно по адресу: <http://www.bio.org/>

BIO. Statement of Principles. Доступно по адресу: <http://www.bio.org/bioethics/background/principles.asp>

Council of Europe. 1997. Convention for the protection of Human Rights and dignity of the human being with regard to the application of technology and medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. CETS No.: 164. 4 April 1997, Oviedo, Spain. Доступно по адресу: <http://conventions.coe.int/>

Environment Australia. 1998. Emission Estimation Technique Manual for Medicinal and Pharmaceutical Product Manufacturing. National Pollutant Inventory. Canberra: Environment Australia. Доступно по адресу: <http://www.npi.gov.au/>

European Medical Evaluation Agency (EMEA). Good Managing Practices (GMPs). Доступно по адресу: <http://www.emea.eu.int>

European Association for Bioindustries (EuropaBio). 2006. Principles for Accessing Genetic Resources. May 2006. Доступно по адресу: <http://www.europabio.org/>

European Commission. 2006. European Integrated Pollution Prevention and Control Bureau (EIPPCB). Reference Document on Best Available Techniques (BREF) for Organic Fine Chemicals. Sevilla: EIPPCB. Доступно по адресу: <http://eippcb.jrc.es/pages/FActivities.htm>

European Commission. 2003. Directive 2003/94/EC of 8 October 2003, laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use. Brussels: European Commission. Доступно по адресу: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev1.htm>

European Commission. 1999. Council Directive 1999/13/EC of 11 March 1999 on the limitation of emissions of volatile organic compounds due to the use of organic solvents in certain activities and installations. Brussels: European Commission. Доступно по адресу: <http://europa.eu/scadplus/leg/en/s15004.htm>

European Commission. 1986. Council Directive 86/609/EEC of 24 November 1986 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the Member States regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. Brussels: European Commission. Доступно по адресу: [http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga\\_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lq=EN&numdoc=31986L0609&model=quichett](http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lq=EN&numdoc=31986L0609&model=quichett)

German Federal Ministry of the Environment, Nature Conservation and Nuclear Safety (BMU). 2002. First General Administrative Regulation Pertaining to the Federal Emission Control Act (Technical Instructions on Air Quality Control – TA Luft). Bonn: BMU. Доступно по адресу: [http://www.bmu.de/english/air\\_pollution\\_control/ta\\_luft/doc/36958.php](http://www.bmu.de/english/air_pollution_control/ta_luft/doc/36958.php)

German Federal Ministry for the Environment, Nature, Conservation and Nuclear Safety. 2004. Waste Water Ordinance – AbwV. Ordinance on Requirements for the Discharge of Waste Water into Waters. (Promulgation of the New Version of the Ordinance on Requirements for the Discharge of Waste Water into Waters of 17. June 2004.) Berlin: BMU. Доступно по адресу: [http://www.bmu.de/english/water\\_management/downloads/doc/3381.php](http://www.bmu.de/english/water_management/downloads/doc/3381.php)

Helsinki Commission (Helcom). 1995. Recommendation 16/5. Requirements for Discharging of Waste Water from the Chemical Industry. Helsinki: Helcom. Доступно по адресу: [http://www.helcom.fi/Recommendations/en\\_GB/rec16\\_5/](http://www.helcom.fi/Recommendations/en_GB/rec16_5/)

International Labour Organization (ILO). Safework Bookshelf. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. 4<sup>th</sup> ed. Biotechnology Industry. Lee, S.B. and L. B. Wolfe, eds. Доступно по адресу: <http://www.ilo.org/encyclopaedia/>

ILO. Safework Bookshelf. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. 4<sup>th</sup> ed. Biotechnology Industry. Pharmaceutical Industry. Taith, K.D., ed. Доступно по адресу: <http://www.ilo.org/encyclopaedia/>

Institute for Laboratory Animal Research (ILAR). 1996. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington, DC: ILAR. Доступно по адресу: [http://dels.nas.edu/ilar\\_n/ilarhome/guide.shtml](http://dels.nas.edu/ilar_n/ilarhome/guide.shtml)

Ireland Environmental Protection Agency. 2006. Draft BAT Guidance Note on Best Available Techniques for the Manufacture of Pesticides, Pharmaceutical and Veterinary Products. V8 September 2006. Dublin: EPA.

Liberman, D.F., R. Fink, and F. Schaefer. 1999. Biosafety and Biotechnology. P.300-308 in Manual of Industrial Microbiology and Biotechnology, 2nd ed. Demain A.L. and J.E. Davies, eds. Washington, DC: American Society for Microbiology (ASM) Press.

Mackie, J., A. Taylor, D. Finegold, A. Daar, P. Singer, eds. Lessons on Ethical Decision Making from the Bioscience Industry. PLOS Medicine, Volume 3, Issue 5, May 2006. Доступно по адресу: <http://medicine.plosjournals.org>

Paris Commission (PARCOM). 1992. Recommendation 92/5 Concerning Best Available Technology in the Pharmaceutical Manufacturing Industry. Paris: PARCOM. Доступно по адресу: <http://www.ospar.org>

Republic of Italy (Repubblica Italiana). Italian Legislative Decree (Decreto Legislativo). 2006. Norme in Materia Ambientale. Decree 3 April 2006, No. 152. Rome: Repubblica Italiana.

Secretariat of the Convention on Biological Diversity (CBD). 2004. Akwé: Kon Guidelines. Montreal, Quebec: Secretariat of the Convention on Biological Diversity. Доступно по адресу: <http://www.biodiv.org/doc/publications/akwe-brochure-en.pdf>

Secretariat of the Convention on Biological Diversity (CBD). 2000. Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity. Montreal, Quebec: Secretariat of the Convention on Biological Diversity. Доступно по адресу: <http://www.biodiv.org/default.shtml>

Secretariat of the Convention on Biological Diversity (CBD). 2002. Bonn Guidelines on Access to Genetic Resources and Fair and Equitable Sharing of the Benefits Arising out of their Utilization. Montreal, Quebec: Secretariat of the

Convention on Biological Diversity. Доступно по адресу:  
<https://www.biodiv.org/doc/publications/cbd-bonn-gdls-en.pdf>

United Kingdom (UK) Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA). 2004. Secretary of State's Guidance for Formulation and Finishing of Pharmaceutical Products. Process Guidance Note 6/43. London: DEFRA. Доступно по адресу:  
<http://www.defra.gov.uk/environment/airquality/lapc/pgnotes/>

United Nations (UN). 1992. Multilateral Convention on Biological Diversity (with annexes). Concluded at Rio de Janeiro on 5 June 1992. New York: United Nations. Доступно по адресу: <http://untreaty.un.org>

United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). 2003. International Declaration on Human Genetic Data. October 2003. Paris: UNESCO. Доступно по адресу: [http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL\\_ID=1882&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1882&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)

UNESCO. 2005. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. October 2005. Paris: UNESCO. Доступно по адресу:  
[http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL\\_ID=1883&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1883&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)

UNESCO. 1999. The Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. November 1999. Paris: UNESCO. Доступно по адресу:  
[http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL\\_ID=1881&URL\\_DO=DO\\_TOPIC&URL\\_SECTION=201.html](http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1881&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html)

United Nations Economic Commission for Europe (UNECE). 2004. UN Recommendation on the Transport of Dangerous Goods. 13th revised ed. Geneva: UNECE. Доступно по адресу:  
[http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev13/13files\\_e.html](http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/rev13/13files_e.html)

UNEP. 1995. International Technical Guidelines for Safety in Biotechnology. Annex 5. Доступно по адресу: <http://www.unep.org/>

United States (US) Department of Agriculture. National Agricultural Library <http://awic.nal.usda.gov>.

US Environmental Protection Agency (EPA). 1997. EPA Office of Compliance Sector Notebook Project. Profile of the Pharmaceutical Manufacturing Industry. EPA/310-R-97-005. Washington, DC: US EPA. Доступно по адресу:  
<http://www.epa.gov/compliance/resources/publications/assistance/sectors/notebooks/pharmapt1.pdf>

US EPA. 1998. Effluent Guidelines. Pharmaceuticals Manufacturing. Technical Development Document for Final Effluent Limitations Guidelines and Standards for the Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category. Washington, DC: US EPA. Доступно по адресу:  
<http://www.epa.gov/waterscience/guide/pharm/techdev.html>

US EPA. 2006. Office of Water, Engineering and Analysis Division. Permit Guidance Document: Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category (40 CFR Part 439). EPA 821-F-05-006. Washington, DC: US EPA. Доступно по адресу:  
<http://www.epa.gov/waterscience/guide/pharm/guidance/pharmaceuticals-cover.pdf>

US Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug and Evaluation Research. <http://www.fda.gov/>

US National Bioethics Advisory Commission. <http://www.bioethics.gov/>

United States Pharmacopeia (USP). United States Pharmacopeial Convention. Chapter 1116. Доступно по адресу: <http://www.usp.org/>

US EPA. Title 40: Protection of Environment. Part 63: National Emission Standards for Hazardous Air Pollutants for Source Categories. Subpart GGG—National Emission Standards for Pharmaceuticals Production. Washington, DC: US EPA. Доступно по адресу: <http://www.epa.gov/epacr40/chapt-l.info/>

US EPA. Title 40: Protection of Environment. Part 439—Pharmaceutical Manufacturing Point Source Category. Washington, DC: US EPA. Доступно по адресу: <http://www.epa.gov/epacr40/chapt-l.info/>

US National Institutes of Health (NIH). 2002. Department of Health and Human Services. Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules (NIH Guidelines). Доступно по адресу:  
[http://www4.od.nih.gov/oba/RAC/guidelines\\_02/NIH\\_Guidelines\\_Apr\\_02.htm](http://www4.od.nih.gov/oba/RAC/guidelines_02/NIH_Guidelines_Apr_02.htm)

World Health Organization (WHO). 2004. Laboratory Biosafety Manual. 3rd ed. Geneva: WHO. Доступно по адресу:  
<http://www.who.int/csr/resources/publications/>

## Приложение А. Общее описание видов деятельности, относящихся к данной отрасли

Фармацевтическое и биотехнологическое производство включает две основные технологические линии:

- первичное производство нефасованных основных ингредиентов (производство активных фармацевтических ингредиентов – АФИ). Синтетические (маломолекулярные) активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) представляют собой органические молекулы или соли таких молекул, синтезированных или экстрагированных из природных источников для дальнейшего производства медицинских препаратов;
- первичное производство в сфере биотехнологий может включать различные технологии, использующие естественные процессы, происходящие в определенных клеточных линиях и потенциально многоклеточных организмах, для производства сложных биологических молекул с целью их последующего введения в медицинские препараты;
- вторичное производство (приготовление составов, смешивание, химическое соединение (компаундирование), упаковка), в ходе которого активные ингредиенты очищаются и перерабатываются в конечные продукты. Такие продукты могут быть твердыми (например, таблетки, покрытые или не покрытые оболочкой, а также капсулы), жидкими (например, растворы, эмульсии, инъекции), в виде кремов и мазей, а также аэрозолей.

Фармацевтическое и биотехнологическое производство должно осуществляться в соответствии с действующими Правилами организации производства и контроля качества (сGMP), позволяющими обеспечить качество продукта и

безопасные условия труда и предотвратить негативное воздействие на окружающую среду<sup>29</sup>.

Процедуры, предусмотренные Правилами организации производства и контроля качества, должны определять характеристики производственных зон, связанные с присутствием в этих зонах взвешенных твердых частиц и микробов. Такие зоны следует классифицировать в соответствии с экологическими требованиями, а затем в рамках каждого производственного процесса поддерживать требуемый уровень чистоты во избежание любого риска загрязнения продукта твердыми частицами или микробами.

Научные исследования и опытно-конструкторские разработки в сфере фармацевтики включают химический синтез, а также работы в искусственных и лабораторных условиях, которые позволяют осуществлять оценку фармакодинамического действия новых химических препаратов. Научные исследования в сфере биотехнологий в основном направлены на определение, разработку и передачу технологий лабораторного производства рекомбинантных белков в медицинских целях. Для каждой лаборатории должны быть определены уровни биологической и химической безопасности, исходя из опасности применяемых биологических и химических агентов.

<sup>29</sup> Деятельность предприятий обычно осуществляется в соответствии с действующими Правилами организации производства и контроля качества (GMP) или разрешением, выданным Европейским агентством фармакологической оценки (EMA), Управлением США по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) или другим уполномоченным контрольно-надзорным органом в сфере лекарственных препаратов. См., например, Директиву Европейской комиссии 2003/94/EC от 8 октября 2003 г.

## Первичное фармацевтическое производство

Большинство продуктов первичного производства составляют сыпучие материалы, обычно кристаллические твердые соли, органические кислоты или основания, содержащие активный фармацевтический ингредиент (АФИ). Продукт получается методом химического синтеза (многоступенчатого химического синтеза), ферментации, энзиматических реакций, экстракции из природных материалов или путем комбинирования этих процессов.

Соответствующая химическая реакция проводится в реакторе (как правило, изготовленном из нержавеющей стали), в котором реагенты смешиваются с помощью миксера и/или сжатого воздуха. Продукты реакции могут быть жидкими, твердыми или находиться в гетерогенной фазе. Активный ингредиент отделяется от других материалов путем декантации, центрифугирования, фильтрации или кристаллизации. На этом этапе применяется растворитель или вода для облегчения процесса отделения (сепарации) и очистки ингредиента от побочных продуктов реакции.

Продукт может подвергаться дополнительной очистке методом растворения, экстракции или ультрафильтрации. Затем проводится новый этап сепарации для получения влажного кека, который снова может очищаться тем же методом (до двух–трех раз) или закладываться в гомогенизатор и проходить сушку (камерную, распылительную или сублимационную). После этого продукты подвергаются размолу и готовятся к упаковке. В результате реакций образуются побочные продукты (растворители, остаточные активные ингредиенты), которые либо рециклируются, либо удаляются после соответствующей очистки.

## Биотехнологическое производство

Биотехнологию можно определить как применение биологических систем в технологических и промышленных процессах. Традиционная биотехнология является результатом классической гибридизации (то есть спаривания или скрещивания различных организмов для создания новых организмов, которые могут применяться в промышленных целях, включая пищевую промышленность, фармацевтическую промышленность и очистку сточных вод). Современная биотехнология сочетает принципы химии и биологических наук (молекулярной и клеточной биологии, генетики и иммунологии) с техническими дисциплинами с целью производства товаров и услуг. В ней применяются ферменты для переноса и вставки генетической информации в – ДНК – из одного организма в другие внешние живые клетки. Композитные ДНК затем вновь вносятся в клетки-хозяева для определения того, проявился ли желаемый признак. Получившаяся в результате клетка называется сконструированным клоном, рекомбинантом или генетически модифицированным организмом (ГМО)<sup>30</sup>. Таким образом, методики генной инженерии используются в основном для создания клеточных линий, которые затем применяются в процессах ферментации при производстве биологически активных молекул в промышленном масштабе.

Биотехнологическую промышленность можно подразделить на четыре основные отрасли:

- биомедицинские фармацевтические препараты, биологические продукты и медицинское оборудование;

<sup>30</sup> Международная организация труда (МОТ). Книжная полка безопасности. "Энциклопедия гигиены и охраны труда". 4 изд. Биотехнологическая промышленность (International Labour Organization (ILO). Safework Bookshelf. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. 4th ed. Biotechnology Industry).

- сельскохозяйственные корма, трансгенные животные, растения, устойчивые к болезням и вредителям;
- генетически улучшенные промышленные продукты (например, моющие средства с биодобавками); а также
- системы очистки сточных вод и обеззараживания промышленных отходов.

В биомедицинском секторе модифицированные клетки или организмы культивируются в монокультурных биореакторах. В культуре клеток млекопитающих протеиновый продукт секретируется в окружающую питательную среду, при этом для улавливания и рафинации продукта могут использоваться методы химической сепарации (например, аффинная хроматография или хроматография по размеру, а также электрофорез).

При ферментации с применением в качестве организма-хозяина *Escherichia coli* (кишечной палочки) желаемый продукт производится внутри клетки. Затем клетки физически разрушаются для сбора продукта. В питательную среду можно добавлять антибиотики для увеличения объемов продукции или поддержания давления отбора на генетические элементы клетки (плазмиды), которые в противном случае являются нестабильными.

Проникновение в биореакторные емкости необходимо для внесения питательных веществ и кислорода, снижения концентрации монооксида углерода, а также мониторинга и контроля системы. При каждом проникновении необходимы герметизация и фильтрация (0,2 микрона), чтобы предотвратить загрязнение культуры. Фильтрация отработанных газов также необходима для защиты внутренней рабочей среды и внешней среды от аэрозолей, образующихся в ходе развития или ферментации культуры. В зависимости от степени биоопасности системы стандартной практикой является биологическая

деактивация жидких стоков (обычно методами термо- и парообработки или химическими методами).

В биотехнологии растений методы переноса ДНК в клетки растений, имеющие крепкие целлюлозные клеточные оболочки, как правило, отличаются от методов, используемых для клеточных линий бактерий или млекопитающих в биомедицинском секторе. Для внесения рекомбинантных ДНК в клетки растений используются два основных метода:

- впрыскивание ДНК в нужную клетку с помощью инжектора;
- использование для внесения генных последовательностей в генетический материал клетки рекомбинантного вируса *Agrobacterium tumefaciens* – безвредного и не провоцирующего новообразований в растениях.

После трансформации, произведенной любым методом, клетки растений разжижаются, высеваются в чашки и выращиваются в инкубаторах на отобранной тканевой культуре в течение сравнительно длительного (по сравнению с темпом роста бактерий) времени. Растения, регенерированные из обработанных тканей, высаживаются в почву в закрытых камерах для дальнейшего выращивания. Затем они проверяются на наличие желаемых признаков, и в оранжереях выращиваются несколько поколений таких растений.

К другим процессам, используемым при биотехнологическом производстве, относятся повышение концентрации и рафинирование (путем фильтрации или другими методами). Финальные стадии производственного процесса могут включать высушивание кека, размол высушенного продукта и упаковку.



## Вторичное производство

Целью вторичного производства является трансформация приготовленных активных продуктов в лекарственные препараты, готовые к употреблению человеком. На этом этапе АФИ не модифицируются, а примешиваются к инертным материалам (наполнителям), которые определяют конечные физические характеристики фармацевтических продуктов.

Активные материалы растворяются или смешиваются с различными типами наполнителей (в том числе с лактозой, крахмалом, сахаром, целлюлозными продуктами, тальком), а затем стабилизируются в виде различных фармацевтических форм (например, твердых форм, порошков, жидкостей, кремов и мазей, аэрозолей).

**Приготовление состава** – это производственный этап, во время которого определяется рецептура всех производственных компонентов (активных ингредиентов, неактивных и упаковочных материалов).

**Дозирование** осуществляется в контролируемых зонах при наличии СВКО и с соблюдением предосторожностей во избежание перекрестного загрязнения и потерь материала. Взвешенные материалы переправляются в другие помещения в закрытых контейнерах для обеспечения полного разделения продуктов.

При производстве твердых препаратов проводится **компаундирование** с целью смешивания активных ингредиентов с наполнителями в один или два этапа в зависимости от того, осуществляется ли промежуточная грануляция.

Смешивание производится на различных видах оборудования, часто с применением вращающихся барабанов.

**Грануляцию** проводят для агрегирования порошкообразных материалов (мокрая или сухая грануляция). Мокрая грануляция требует использования воды или растворителей. При мокрой грануляции необходим этап сушки, которая, как правило, происходит с помощью горячего воздуха. Отработанный воздух, содержащий частицы порошка, фильтруется перед выбросом в атмосферу, а при использовании растворителя перед фильтрами устанавливаются системы улавливания/абсорбции растворителя.

**Упаковка твердых продуктов** осуществляется либо в пакетики, содержащие одну дозу препарата, либо им придают форму таблеток, которые производятся на таблеточном прессе. После прессования таблетки упаковываются в их первоначальном виде или покрываются оболочкой.

**Покрывание** таблеток **оболочкой** позволяет повысить физико-химическую и механическую стабильность продукта, а также облегчает его окончательную упаковку. Материал оболочки на основе воды или растворителя разбрызгивается на медленно вращающийся продукт. При использовании растворителя необходимо обеспечить взрывобезопасную среду. Производство капсул схоже с процессом производства таблеток: в результате получается продукт окончательного состава, который затем вводится в твердые или мягкие желатиновые капсулы.

**Производство жидкого продукта** можно разделить на две категории: стерильные продукты (инъекции и суппозитории) и нестерильные продукты (сиропы и капли). Производство

нестерильных продуктов заключается в растворении ингредиентов и их введении в контейнеры большого или малого объема (например, стеклянные, пластиковые, металлические и др.).

Производство препаратов для инъекций требует стерильных условий. Дозирование и приготовление растворов происходят в контролируемых зонах. Активный компонент обычно растворяется в воде для инъекций, которая проходит несколько ступеней очистки до полной дистилляции или очистки методом обратного осмоса.

**Упаковка материалов для жидких растворов** бывает стеклянной или пластиковой. При использовании пластиковой (полиэтиленовой, полипропиленовой и полипропиленовой) тары требуется простое и компактное наполнительно-разливочное оборудование. Пластиковые ампулы или бутылки штампуются из гранул, а сразу после наполнения запаиваются. При использовании стеклянных контейнеров (обычно открытых ампул или пузырьков) они предварительно отмываются, стерилизуются и депирогенизируются.

Операции наполнения и запаивания производятся в ламинарном потоке. Во избежание любого загрязнения для запаивания используется чистое топливо (природный газ или жидкий пропан). Остающееся после запаивания стекло может быть загрязнено. Его, как правило, собирают, отмывают, фильтруют и удаляют как чистое стекло. Аналогичная очистка проводится при использовании пластиковых материалов.

Использование изолирующих технологий необходимо для того, чтобы свести к минимуму присутствие человека в производственных зонах и снизить риск микробиологического загрязнения продуктов,

изготавливаемых в стерильных условиях. Изолированные помещения сконструированы как полностью герметичные системы с механизмом стерилизации. Классификация воздуха, требуемая в отношении экологических параметров по взвешенным частицам, зависит от конструкции изолированного помещения и его применения. Чистая комната/изолятор должны находиться под контролем и отвечать международным требованиям, предъявляемым к асептической обработке и изготовлению стерильных медицинских продуктов<sup>31</sup>.

В качестве альтернативы использованию преимущественно стеклянных контейнеров для упаковки стерильных жидких препаратов может применяться технология "выдувание/наполнение/запаивание". Эта технология предусматривает три основных этапа: формирование пластиковых контейнеров из гранул термопласта, наполнение их жидкостью и окончательное запаивание.

Перед окончательной упаковкой продукт проходит высокотемпературную обработку (свыше 121°C) в автоклаве с целью его стерилизации, при условии что активные продукты не разрушаются от воздействия высоких температур.

**Производство кремов и мазей.** После дозирования и смешивания активных действующих веществ и носителей производственный процесс предусматривает плавление твердой массы и добавление к ней поверхностно-активных агентов, а также воды или масла. Конечный этап производства перед упаковкой продукта осуществляется в эмульгаторе.

<sup>31</sup> Экологические требования по взвешенным частицам для стерильного производства лекарств и для чистых комнат разработаны Центром исследований и оценки лекарств Управления США по контролю за продуктами и лекарствами и приведены в Сборнике фармакологических стандартов США (USP), Глава 1116, а также в Директиве Европейской комиссии 2003/94/ЕС от 8 октября 2003 г., Приложение 1.

**Аэрозоли** производятся путем смешивания жидкого продукта с инертным газом в находящихся под давлением металлических, пластиковых или стеклянных контейнерах.

позволяет обрабатывать жидкие отходы, образующиеся в результате различных производственных процессов.

## **Вспомогательные инженерные системы**

### *Водоснабжение и водоочистка*

Вода обычно требуется как для технологических процессов (например, растворения), так и для других целей, в том числе в качестве охладителя, мягкой воды, воды для мытья и очистки оборудования и трубопроводов и т. д. Вода для инъекций используется при производстве инъекционных препаратов, а также во время любого процесса, предполагающего стерильные условия. Чистота воды достигается путем дистилляции мягкой воды или обратного осмоса двойного действия. Емкость для хранения покрывают чисто азотным или воздушным экраном. Перекачка по трубам и хранение воды осуществляется при температуре выше 80°C, при этом вода постоянно рециклируется во избежание загрязнения.

### *СВКО (система вентиляции, кондиционирования, обогрева)*

Предприятия в сфере фармацевтического и биотехнологического производства не могут эксплуатироваться без наличия надлежащей СВКО, которая должна быть разработана в соответствии с протоколами Правил организации производства и контроля качества. Конструкция систем ВКО должна соответствовать требованиям защиты продукта, охраны и гигиены труда и защиты окружающей среды. В системах кондиционирования воздуха следует предусмотреть фильтрацию воздуха.

### *Очистка сточных вод*

Предприятия в сфере фармацевтического и биотехнологического производства обычно имеют специальную установку для очистки сточных вод, которая