

*dr MAGDALENA GALWAS
dr MAŁGORZATA POŚNIAK
Centralny Instytut Ochrony Pracy –
Państwowy Instytut Badawczy
00-701 Warszawa
ul. Czerniakowska 16*

Kryteria oceny narażenia zawodowego na niebezpieczne substancje farmaceutyczne

Słowa kluczowe: substancje farmaceutyczne, narażenie dermalne, narażenie inhalacyjne, narażenie zawodowe.

Key words: pharmaceutical substances, dermal exposure, inhalation exposure, occupational exposure.

Pracownicy zatrudnieni w przemyśle farmaceutycznym mogą być narażeni na substancje wykazujące działanie lecznicze. Narażenie zawodowe na substancje farmaceutyczne może być jednak niebezpieczne dla zdrowia pracowników. Problem stanowi brak odpowiednich wartości progowych oraz metod oznaczania, które są niezbędne do oceny narażenia inhalacyjnego i dermalnego na substancje farmaceutyczne.

W artykule przedstawiono kryteria oceny narażania na substancje farmaceutyczne. Klasyfikacja została zaproponowana na podstawie analizy danych toksykologicznych, a także klasyfikacji proponowanych przez NIOSH, IACP i IPCS. Przedstawiono również zalecenia dotyczące warunków pracy mające na celu minimalizację lub eliminację narażenia pracowników na substancje farmaceutyczne.

WPROWADZENIE

Przemysł farmaceutyczny od wielu lat należy do grupy najlepiej i najszybciej rozwijających się sektorów gospodarki. Według European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA, Europejskie Stowarzyszenie Przemysłu Farmaceutycznego) całkowita produkcja tego sektora wynosiła w 2005 r. w państwach Unii Europejskiej prawie 170 mld euro (EFPIA 2006). "Piętnastka" ma więc ponad 35-procentowy udział w światowej wytwórczości tych wyrobów. Na naszym kontynencie działa nieco ponad 3000 producentów zajmujących się wytwarzaniem leków, którzy zatrudniają łącznie około 615 tys. osób, w tym ponad 100 tys. osób pracujących w działach badawczo-rozwojowych. Mimo że produkcja farmaceutyków w Polsce stanowi poniżej 1% europejskiej produkcji, to jej wartość wynosi w przybliżeniu 1,5 mld euro.

Wynikiem przeprowadzanych w ostatnich latach badań środowiskowych było stwierdzenie wzrastającej liczby zachorowań wśród pracowników przemysłu farmaceu-

tycznego oraz pracowników służby zdrowia (*Harrison 1999; Heron, Pickering 2003; Farris, Ader 2004; Kiffmeyer i in. 2002*). Pierwsze raporty dotyczące odwracalnych skutków związanych z zawodowym narażeniem pracowników pochodzą już z 1942 r. (*Heron, Pickering 2003*). Ustalenie jednak zależności wielkości zachorowań od rodzaju substancji, na której działanie jest narażony pracownik, jest bardzo trudne, ze względu na ogromne zróżnicowanie substancji farmaceutycznych, a także różnorodne warunki pracy w zakładach produkcyjnych.

W przemyśle farmaceutycznym pracownik może być narażony na takie substancje czynne, substancje pomocnicze, jak np.: nośniki, wypełniacze, rozpuszczalniki, a także na środki odkażające (*Scott 2003; Kupczewska-Dobecka i in. 2001*). Grupa szkodliwych substancji chemicznych wykorzystywanych w przemyśle farmaceutycznym jest bardzo duża i charakteryzuje się szerokim spektrum toksycznych właściwości chemicznych i fizykochemicznych. Pracownicy zatrudnieni przy produkcji farmaceutyków, ich przygotowywaniu i dysponowaniu nimi mogą być narażeni na niebezpieczne czynniki chemicznych, w tym także o działaniu genotoksycznym i rakotwórczym (*Binks 2003; Martin 2005; Beauchamp-Hewitt 1997; HSDB 2004*). Ze względu na ogromne zróżnicowanie produkowanych farmaceutyków pod względem chemicznym, trudno jest ogólnie scharakteryzować szkodliwe skutki występujące u pracowników w wyniku narażenia zawodowego.

KRYTERIA OCENY NARAŻENIA PRACOWNIKÓW

Przed zakładami farmaceutycznymi stawia się dużą liczbę zadań, między innymi związanych z bezpieczeństwem i higieną pracy. Istnieje konieczność ochrony pracowników przed zagrożeniami związanymi z narażeniem na niebezpieczne farmaceutyki. W 1986 r. Occupational Safety and Health Administration (OSHA, Administracja Zdrowia i Bezpieczeństwa Zawodowego) opublikowało wytyczne dotyczące postępowania z czynnikami przeciwnowotworowymi, a w 1995 r. zweryfikowano wytyczne do wszystkich „niebezpiecznych farmaceutyków” z różnych grup (OSHA 1999). W 2004 r. w National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, Narodowy Instytut Zdrowia i Bezpieczeństwa Prac) przygotowano opracowanie dotyczące narażenia na niebezpieczne farmaceutyki pracowników służby zdrowia (NIOSH 2004).

Definicja niebezpiecznych farmaceutyków odnosi się do substancji czynnych, które mogą wykazywać działanie bardzo toksyczne, rakotwórcze, mutagenne, a także mogą działać szkodliwe na rozrodczość (ASHP 1990; IACP 2003). Wprowadzono również definicję szczególnie niebezpiecznych farmaceutyków, odnoszącą się do substancji aktywnych, które są niebezpieczne już w bardzo małych dawkach.

Omawiane substancje aktywne charakteryzują się przynajmniej jedną z następujących cech:

- są farmakologiczne czynniki przy dawce równej lub mniejszej niż 150 µg/kg ciała dla dorosłych (dawka terapeutyczna 10 mg lub mniejsza)
- mają wyznaczone dopuszczalne poziomy stężenie poniżej 10 µg/m³ dla średniego stężenia ważonego dla 8 h pracy
- są wysoce selektywne (mają zdolność łączenia się ze specyficznym receptorem lub hamowania specyficznego enzymu) lub/i są rakotwórcze, mutagenne, toksyczne w małych dawkach, zbliżonych lub mniejszych od dawek terapeutycznych
- są substancjami nowymi o nieznanym potencjale i toksyczności.

Ze względu na fakt, że większość leków w dużych dawkach jest szkodliwa, w przemyśle farmaceutycznym opracowano kryteria oceny dawka-odpowiedź, dzięki czemu ograniczono listę leków niebezpiecznych do niebezpiecznych w małych dawkach.

Farmaceutyczne substancje czynne mogą wywoływać znaczną liczbę skutków ubocznych nie tylko wśród pacjentów, lecz także wśród pracowników (Turci i in. 2003; Nygren i in. 2002; Connor i in. 1999; Floridia i in. 1999; Schmaus i in. 2002; Kevekordes i in. 1998; Ziegler in. 2002; Andrzejczak i in. 1999). Narażenie zawodowe na cytostatyczne leki przeciwnowotworowe występuje między innymi podczas ich produkcji – przy wykonywaniu takich czynności, jak: mieszanie, tabletkowanie czy pakowanie. Trzeba jednak zaznaczyć, że zagrożenie zawodowe dotyczy nie tylko pracowników zatrudnionych przy produkcji, lecz także farmaceutów, personelu służby zdrowia i służby weterynaryjnej (ECVIM 2006). Narażenie na niebezpieczne substancje czynne może wystąpić także podczas przygotowywania i aplikowania leków.

Pracownicy w przemyśle farmaceutycznym są przede wszystkim narażeni na szkodliwe substancje czynne przez drogi oddechowe oraz skórę.

OCENA NARAŻENIA INHALACYJNEGO

Największe zagrożenie dla zdrowia pracowników stanowi wchłanianie substancji chemicznych przez drogi oddechowe (Heron, Pickering 2003; OHSD 1999). W przemyśle farmaceutycznym mamy do czynienia z substancjami farmakologicznie czynnymi, a więc nawet najmniejsze stężenia substancji w powietrzu muszą być kontrolowane. Stężenie substancji w strefie oddychania zależy od wielu parametrów, między innymi od właściwości fizykochemicznych związków i charakterystyki samego procesu przemysłowego. Narażenie może wystąpić w czasie procesów ważenia, mieszania, filtrowania, wkraplania, dozowania, wypełniania, transportu, mieszania, kapsułkowania, granulowania czy też czyszczenia sprzętu (Beauchamp-Hewitt 1997).

Celem określenia bezpiecznych wielkości stężeń w powietrzu stanowisk pracy dla czynnych substancji farmaceutycznych, zaproponowano w NIOSH, IACP i OSHA zaklasyfikowanie ich do odpowiednich grup toksyczności, na podstawie danych dotyczących ich toksycznego działania.

Według klasyfikacji proponowanej przez IACP substancje farmaceutyczne w zależności od ich szkodliwych skutków dzieli się na cztery kategorie i przypisuje wartości ECL (*exposure control limits*) podane w tabeli 1.

Tabela 1 .

Kategorie toksyczności substancji czynnych (van Arnum 2006; IACP 2003)

Kategoria	Toksyczność	Wartość ECL ^a	Przykładowe substancje czynne
1.	mała toksyczność	> 0,5 mg/m ³	apiryna, naproksen, erytromycyna
2.	średnia toksyczność	10 µg/m ³ ÷ 0,5 mg/m ³	inulina, atorwastatyna, nicardipina
3.	niebezpieczne	30 ng/m ³ ÷ 10 µg/m ³	estradiol 17-β, paclitaxel, fentanyl
4.	szczególnie niebezpieczne	≤ 30 ng/m ³	nafarelin, leuprolide, ethinylestradiol

^a ECL – *exposure control limits* – kontrolowana wielkość narażenia.

Wartość ECL jest to kontrolowana wielkość narażenia, która nie powoduje wystąpienia żadnych szkodliwych skutków w czasie 8-godzinnego narażenia zawodowego (Naumann i in. 1996). Według tej klasyfikacji substancje czynne zaliczane do kategorii 1. są relatywnie nietoksyczne i nie wywołują negatywnych systemowych skutków zdrowotnych. Substancje zaklasyfikowane do kategorii 2. mają mały potencjał farmakologiczny i wykazują małą toksyczność układową. Przekroczenie kontrolowanej wielkości narażenia może wymagać jedynie udzielenia poszkodowanej osobie pierwszej pomocy. Substancje zaliczane do kategorii 3. po krótkotrwałym narażeniu wywołują zazwyczaj odwracalne zmiany w stanie zdrowia, jednak długotrwałe narażenie na ich działanie może już prowadzić do nieodwracalnych zmian. Krótkotrwałe oraz przewlekłe narażenie na substancje z kategorii 4. może prowadzić do skutków zagrażających życiu pracowników (Naumann i in. 1996).

Inna klasyfikacja, zaproponowana przez grupę działającą w ramach „Globalnej strategii zarządzania ryzykiem” („*Global implementation strategy occupational risk management toolbox*”) – International Program on Chemical Safety (IPCS, Międzynarodowa Grupa Techniczna) dzieli czynne substancje farmaceutyczne na 5 kategorii, uwzględniając ich właściwości uczulające, mutagenne, rakotwórcze i toksyczność na rozrodczość, a także poziom aktywności farmakologicznej. W tabeli 2. podano kryteria klasyfikacji oraz dopuszczalne wielkości narażenia zawodowego dla poszczególnych kategorii. Natomiast w tabeli 3. podano informacje na temat działań niepożądanych i genotoksycznych wywoływanych przez substancje zaklasyfikowane do poszczególnych kategorii.

Tabela 2.

Relatywna toksyczność substancji farmakologicznie czynnych (Eherts 2004)

Kategoria	Zakres zalecanych dopuszczalnych stężeń, $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Opis substancji w kategorii
I	> 1000	nieszkodliwe, niedrażniące i/lub o małej aktywności farmakologicznej
II	100 ÷ 1000	szkodliwe, mogą działać drażniąco i/lub mają średnią aktywność farmakologiczną
III	10 ÷ 100	średnio toksyczne i/lub o dużej aktywności farmakologicznej
IV	1 ÷ 10	toksyczne, mogą działać żrąco, uczulająco lub genotoksycznie i/lub mają bardzo dużą aktywność farmakologiczną
V	< 1	szczególnie toksyczne, mogą działać żrąco, uczulająco lub genotoksycznie i/lub mają wyjątkowo dużą aktywność farmakologiczną

Określając toksyczność substancji farmaceutycznych, oparto się między innymi na zasadach klasyfikacji opracowanej przez *Hodge'a* i *Sternera* (tab. 4) oraz na właściwościach farmakokinetycznych leków.

W wykazach leków podstawowych i uzupełniających zamieszczonych w rozporządzeniach ministra zdrowia produkty lecznicze są klasyfikowane między innymi według aktywności farmakologicznej i niektórych właściwości substancji czynnych (tab. 5).

Tabela 3.

Działania niepożądane i genotoksyczne substancji czynnych zaklasyfikowanych wg kategorii toksyczności (Eherts 2004)

Działanie	Kategorie toksyczności substancji czynnych				
	1	2	3	4	5
Uczulające	–	lekkie reakcje alergiczne skóry	średnie lub silne reakcje alergiczne skóry	przeważające średnie lub ostre reakcje alergiczne układu oddechowego	klasyfikacja może być oparta na relatywnie wysokim potencjale
Mutagenne	–	–	potwierdzone w niektórych testach in vitro, a nie potwierdzone w testach in vivo	potwierdzone w większości testach in vivo i in vitro	
Rakotwórcze	–	–	pojedyncze pozytywne badania na zwierzętach	potwierdzone działanie rakotwórcze u zwierząt i/lub ludzi	
Działające toksycznie na rozrodczość	–	niewystarczające dowody działania na zwierzęta	potwierdzone działanie na zwierzętach (również substancje o małym potencjale działania teratogenego dla ludzi)	potwierdzone silne działanie u zwierząt i/lub podejrzenie działania u ludzi	

Tabela 4.

Klasy toksyczności według Hodge'a i Sternera (CCOHS 2006)

Klasa toksyczności	Określenie	Wartość LD ₅₀ , droga pokarmowa, szczury, mg/kg	Wartość LD ₅₀ , droga inhalacyjna, szczury, mg/m ³	Wartość LD ₅₀ , droga dermalna, króliki, mg/kg
1.	nadzwyczaj toksyczna	< 1	< 10	< 5
2.	bardzo toksyczna	1 ÷ 50	10 ÷ 100	5 ÷ 43
3.	toksyczna	50 ÷ 500	100 ÷ 1 000	44 ÷ 340
4.	średnio toksyczna	500 ÷ 5000	1 000 ÷ 10 000	350 ÷ 2810
5.	słabo toksyczna	5000 ÷ 15000	10 000 ÷ 100 000	2820 ÷ 22590
6.	praktycznie nietoksyczna	> 15000	> 100 000	> 22600

Tabela 5.**Kategorie produktów leczniczych wg rozporządzenia ministra zdrowia (Rozporządzenie... 2007)**

Oznaczenie	Właściwości produktu leczniczego
A	produkt leczniczy zawierający substancję czynną bardzo silnie działającą
B	produkt leczniczy zawierający substancję czynną silnie działającą
N	produkt leczniczy zawierający środek odurzający grupy I-N lub II-N
⊖	produkt leczniczy silnie upośledzający sprawność psychomotoryczną; bezwzględny zakaz prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu przez 24 godziny po zastosowaniu
Δ	produkt leczniczy, który może wpływać upośledzająco na sprawność psychofizyczną; jeżeli przepisana dawka i droga podania wskazują, że w okresie stosowania może pojawić się wyraźne upośledzenie sprawności psychomotorycznej, to należy udzielić pacjentowi wskazówek co do zachowania szczególnej ostrożności w zakresie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu bądź uprzedzić o konieczności czasowego zaniechania wykonywania takich czynności

OCENA NARAŻENIA DERMALNEGO

Pracownik może być narażony także przez bezpośredni kontakt substancji farmakologicznie czynnych ze skórą, który może prowadzić do występowania podrażnień, wysypki, trądziku, a przy długotrwałym narażeniu do owrzodzenia czy też wylewów podskórnych (Heron, Pickering 2003; IACP 2003). Niektóre substancje wchłaniają się także przez nieuszkodzoną skórę, a proces ten może być zwiększony m.in. ze względu na użycie w procesie produkcyjnym rozpuszczalników organicznych.

Ocena zawodowego narażenia dermalnego na substancje chemiczne jest jednym z elementów oceny ryzyka związanego ze stosowaniem czynników chemicznych w pracy. Jest ona bardzo istotna z uwagi na fakt, że wiele substancji chemicznych działa drażniąco lub uczulająco na skórę i błony śluzowe, a niektóre z nich wchłaniają się przez nieuszkodzoną skórę, zwiększając dawkę substancji wchłoniętej inhalacyjnie do organizmu podczas wykonywania czynności zawodowych. W ostatnich latach dermalnemu narażeniu na czynniki chemiczne w środowisku pracy jest poświęconych wiele prac badawczych (Van Hemmen 2004; Fransman 2004; van Wendel de Joode i in. 2005). Wyniki tej oceny stanowią przede wszystkim wskazówki do prawidłowego doboru środków ochrony indywidualnej, a w przypadku substancji wchłaniających się przez skórę także do oceny wielkości dawki wchłoniętej tą drogą przez pracownika podczas wykonywania czynności zawodowych.

Cząsteczki substancji chemicznych mogą przenikać przez komórki nabłonkowe tworzące zewnętrzne i wewnętrzne bariery ochronne organizmu w wyniku dyfuzji, transportu aktywnego lub przenikania przez pory lub kanały między komórkami nabłonka. Większość substancji chemicznych przenika przez ścianki komórek, w tym również komórek naskórka, w mechanizmie transportu z udziałem dyfuzji. Szybkość dyfuzji zależy między innymi od masy cząsteczkowej, hydrofilności, lipofilności i charakteru polarnego substancji.

Masa cząsteczkowa jest jednym z podstawowych parametrów decydujących o farmakokinetyce leków i jest w dużym stopniu skorelowana z absorpcją leku przez bariery specjalizowane lub skórę. Można określić pewne granice wchłaniania i transportu substancji czynnych przez błony biologiczne związane z masą cząsteczkową (tab. 6). Dobrze przenikają przez warstwę powierzchniową zrogowaciałego naskórka leki o małej masie cząsteczkowej. Masa cząsteczkowa powyżej 500 Da bardzo ogranicza wchłanianie substancji przez skórę.

Tabela 6.

Granice transportu związane z masą cząsteczkową (Grabowski 2006)

Masa cząsteczkowa	Transport i wchłanianie
< 200	umożliwia transport śródkomórkowy
< 450	sprzyja pokonywaniu barier krew – mózg
200 ÷ 500	nie powoduje ograniczeń dyfuzji przez błony
> 600	przyczynia się do ograniczenia dyfuzji przez błony
> 1000	wyklucza transport bierny

Lipofilność będąca wypadkową polarności i hydrofilności leku jest najważniejszą cechą określenia jej zdolności do przenikania przez błony komórkowe. Lipofilność wraz z polarnością decyduje o dyspozycji leku w organizmie i steruje większością procesów kinetycznych. Stopień lipofilności jest pochodną wartości współczynnika podziału oktanol/woda LogP . Współczynniki podziału (oktanol/woda, woda/powietrze, oktanol/powietrze) opisują wartości przenikania leku do odpowiedniego kompartmentu przez opis stopnia lipofilności. Korelacja między rozpuszczaniem substancji w oktanolu i tłuszczach jest bardzo duża i może stanowić podstawę do wstępnego wnioskowania o aktywności farmakologicznej leku (Grabowski 2006).

W przypadku substancji farmakologicznie czynnych można więc z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że skutek ich działania będzie proporcjonalny do wartości współczynnika podziału między wymienione fazy. Większa od jedności wartość współczynnika podziału oktanol/woda wskazuje na lipofilowy charakter substancji, a im większa jest jego wartość, tym lepsza rozpuszczalność w lipidach.

Przepuszczalność jest parametrem charakteryzującym szybkość pokonywania przez cząsteczki substancji farmaceutycznej błon biologicznych. Jej wartość można wprost odnieść do takich parametrów i zjawisk, jak: dostępność biologiczna leku, stała szybkości absorpcji leku czy też stała szybkości transportu między przestrzeniami biologicznymi.

Szybkość przenikania przez błony komórkowe i wchłaniania do krwioobiegu jest tym większa, im wartość współczynnika podziału oktanol/woda jest większa. Stwierdzono, że największą dostępność biologiczną oraz zdolność do pokonywania takich barier biologicznych jak skóra mają substancje farmaceutyczne słabo lipofilne o wartościach współczynnika rozkładu LogP (o/w) w zakresie 1,5 ÷ 3,5. Natomiast mniejszą zdolność przenikania mają związki o większej masie cząsteczkowej. Wynika to stąd, że lipidowa struktura błon komórkowych może przeciwdziałać przenikaniu cząstek polarnych i naładowanych. Małe cząsteczki związków polarnych mogą jednak przenikać w postaci jonów nawet przez błony komórkowe.

Należy pamiętać, że wchłanianie substancji przez skórę zależy od bardzo wielu takich czynników, jak: hydratacja powierzchniowej warstwy skóry, regionu ciała, płci, temperatury skóry czy też stopnia ukrwienia skóry.

ZALECENIA DOTYCZĄCE WARUNKÓW PRACY

Substancje i preparaty lecznicze są objęte przepisami ustawy o prawie farmaceutycznym (Rozporządzenie... 2004), w której określono zasady wytwarzania produktów leczniczych i produktów weterynaryjnych, a także zasady nadzoru nad warunkami produkcji w zakładach, który jest sprawowany przez Inspekcję Farmaceutyczną lub Inspekcję Weterynaryjną.

Dokumentacja wyników badań antyseptyków – zgodnie z postanowieniami zawartymi w rozporządzeniu ministra zdrowia w sprawie określenia grup produktów leczniczych oraz wymagań dotyczących dokumentacji wyników badań tych produktów – obejmuje również wyniki badań klinicznych dotyczących występowania działań niepożądanych, w tym reakcji uczuleniowych pracowników stosujących te produkty (Rozporządzenie... 2005).

Wiele uregulowań dotyczących warunków i wytwarzania substancji i preparatów leczniczych sprecyzowano w rozporządzeniu ministra zdrowia w sprawie wymagań dobrej praktyki wytwarzania (Rozporządzenie... 2006). W rozporządzeniu określono wymagania dotyczące stosowania bezpośrednich i pośrednich systemów ochrony. System ochrony, który zapobiega wydostaniu się czynnika biologicznego lub innej substancji do bezpośredniego otoczenia przestrzeni roboczej, otoczenia zewnętrznego albo do innych pomieszczeń roboczych, wymaga stosowania: pomieszczeń z odpowiednio zaprojektowaną instalacją, słuzami powietrznymi lub sterylizatorami wyprowadzanych materiałów albo obydwoma urządzeniami, a także bezpiecznych procedur operacyjnych. Nie należy dopuszczać do bezpośredniego kontaktu dłoni pracownika z nieosłoniętym materiałem lub produktem, jak również dłoni pracownika z częściami urządzeń stykającymi się bezpośrednio z produktem.

Jeżeli nie można wyeliminować lub zastąpić danej substancji czy procesu, to należy zapobiegać narażeniu pracowników przez zastosowanie zabezpieczeń i rozwiązań technicznych minimalizujących wielkość stężenia tych substancji w obszarze narażenia (Binks 2003; OSHA 1999; Rozporządzenie... 2005). Konieczne jest również ograniczenie emisji przez lepsze zarządzanie procesami, co oznacza zmniejszenie liczby pracowników w strefie narażenia, zmniejszenie czasu i intensywności narażenia oraz zastosowanie odpowiednich środków ochrony indywidualnej i zbiorowej.

Pracownicy pracujący w pomieszczeniach, w których są używane substancje silnie działające, toksyczne, zakaźne bądź uczulające, powinni zostać specjalnie przeszkoleni w zakresie przestrzegania zasad BHP. Dostęp do pomieszczeń produkcyjnych powinien być zastrzeżony dla upoważnionych pracowników. Podczas pracy z materiałami lub produktami stałymi należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, które zabezpieczają przed powstawaniem i rozprzestrzenianiem się pyłu, szczególnie w przypadku materiałów silnie działających lub uczulających.

Każda operacja wytwórcza wymaga odpowiedniego poziomu czystości środowiska, co ma na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia produktu lub stosowanych materiałów cząstkami stałymi lub mikroorganizmami. Dopuszcza się jednak sytuację, w których nie zawsze jest możliwe wykazanie zgodności poziomu czystości środowiska z

obowiązującymi standardami dotyczącymi liczby cząstek w miejscu napełniania, z powodu tworzenia się cząstek lub kropeł z samego produktu.

Ze względu na konieczność oceny prawidłowości funkcjonowania systemów ograniczania narażenia zawodowego na działanie danej substancji farmaceutycznej, niezbędne jest wyznaczenie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń dla poszczególnych substancji (Binks 2003; Naumann i in. 1996; Ku 2000; Ader 1999). Zaproponowany przez firmy farmaceutyczne podział substancji niebezpiecznych ma zastosowanie do różnych środowisk pracy w zakładach produkcyjnych. Przyjęcie jednak tego systemu oceny nie zwalnia z prowadzenia pomiarów w środowisku pracy oraz w znacznym stopniu uzupełniania danych dotyczących substancji farmaceutycznych, dla których są ustalone wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń w powietrzu w środowisku pracy. Wówczas gdy nie ma określonych normatywów higienicznych, można w tym celu wykorzystać wartości zalecanych dopuszczalnych stężeń, które zostały zaproponowane w opisanym wcześniej systemach klasyfikacji toksyczności substancji czynnych.

Ocena narażenia zawodowego w czasie pracy z niebezpiecznymi farmaceutykami powinna zawierać:

- identyfikację potencjalnego niebezpieczeństwa
- identyfikację potencjalnej drogi narażenia
- klasyfikację substancji czynnej do odpowiedniej kategorii toksyczności
- ocenę czynników, które mogą powodować skażenie
- identyfikację i ocenę procesów generujących największe narażenie
- jeżeli substancja farmaceutyczna ma wyznaczoną wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia w powietrzu na stanowiskach pracy, stężenie substancji w środowisku pracy powinno być monitorowane, co pozwala na określenie zagrożeń dla zdrowia pracowników
- określenie sposobu ochrony pracowników, zwłaszcza przed wchłanianiem przez drogi oddechowe i skórę.

Dokonując oceny narażenia, należy wziąć również pod uwagę, że pracownicy mogą być narażeni na więcej niż jedną substancję czynną w danym procesie (czasie), a także uwzględniać fakt, że skutki krótkiego i długotrwałego narażenia na substancje mogą być różne.

PODSUMOWANIE

Ocena narażenia zawodowego na substancje czynne pracowników zatrudnionych w zakładach farmaceutycznych stanowi problem dla pracodawców. Dzieje się tak głównie ze względu na brak normatywów higienicznych oraz metod oznaczania umożliwiających przeprowadzenie pomiarów ich stężeń w celu oceny narażenia inhalacyjnego i dermalnego.

Chociaż przeważająca większość polskich zakładów farmaceutycznych reprezentuje europejski poziom nowoczesności i stosuje procedury wytwórcze zgodne z międzynarodowymi standardami określonymi w wymaganiach zawartych w tzw. „dobrej praktyce wytwarzania” (*good manufacturing practice*, GMP), to w procesach przemysłowych może dochodzić do emisji różnych, niekiedy bardzo szkodliwych substancji chemicznych wchodzących w skład produktów leczniczych. Istnieje więc konieczność ochrony pracowników przed zagrożeniami związanymi z narażeniem na niebezpieczne substancje farmaceutyczne oraz podejmowania działań zapobiegawczych, które ograniczą lub wyeliminują ryzyko zawodowe.

PIŚMIENNICTWO

- Ader A.W.* (1999) Developing occupational exposure limits (OELs) for pharmaceutical substances. SafeBridge Consultants, Inc. Mountain View, Canada, 1-3.
- Andrzejczak R., Kucharski W., Mioduszczyńska J.* (1999) Cytostatyki jako czynnik zagrożenia zawodowego dla personelu służby zdrowia. *Medycyna Pracy* 50(1), 61-65.
- ASHP (1990) Technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs, drug distribution and control. Preparation and Handling-Technical Assistance Bulletin 49-64.
- Beauchamp-Hewitt J.* (1997) Health effects of occupational exposure to antineoplastic drugs. An Integrative Research Review, Canada University of Wisconsin-Milwaukee, Occupational Disease Panel, Ministry of Labour Ontario.
- Binks S.P.* (2003) Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work. *Occup. Med.* 53, 363-370.
- CCOHA (2006) Toxicity Classes Hodge and Sterner Scale, Canadian Centre for Occupational Health and Safety [<http://www.ccohs.ca/>].
- Connor T.H.* i in. (1999) Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 56(14), 1427-32.
- ECVIM (2006) Preventing occupational and environmental exposure to cytotoxic drugs in veterinary medicine. European College of Veterinary Internal Medicine of Companion Animals [<http://www.ecvim-ca.org/>].
- EFPIA 2006 (2006) The Pharmaceutical Industry in Figures - 2006 Edition European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations [http://www.efpia.org/6_publications/figures2006.pdf].
- Eherts D.* (2004) Control banding from the pharma perspective. Staying ahead of the regulation, society of chemical hazard communication. SCHC FALL 2004 MEETING, October 26-27, Arlington, VA.
- Farris J.P., Ader A.* (2004) Assuring highly potent active ingredients safety: the SafeBridge Certification Program. *Chemistry Today* 14 -16.
- Floridia L.* i in. (1999) High-performance liquid chromatography of methotrexate for environmental monitoring of surface contamination in hospital departments and assessment of occupational exposure. *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.* 726(1-2), 95-103.
- Fransman W., Vermeulen R., Kromhout H.* (2004) Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals. A Pilot Study *Ann. Hyg.* 48, 237-244.
- Grabowski T.* (2006) Farmakokinetyka i biofarmacja. PDF, v. 1 046 025.
- Harrison B.R.* (1999) Exposure to hazardous drugs: time to reevaluate your program. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 56(14), 1403.
- Heron R.J., Pickering F.C.* (2003) Health effects of exposure to active pharmaceutical ingredients (APIs). *Occup. Med.* 53(6), 357-362.
- HSDB (2004) Hazardous Substances Data Bank. Hydroxyurea, TOXNET, U.S. National Library of Medicine [<http://toxnet.nlm.nih.gov/>].
- IACP (2003) Hazard Alert. Compounding with Hazardous and/or Potent Pharmaceuticals, International Academy of Compounding Pharmacists.
- IARC (1993) Lists of IARC Evaluations, International Agency For Research on Cancer [<http://www.ilo.org/public/english/protection/safework/cis/products/safetytm/iarclist.htm>].

- Kevekordes S.* i in. (1998) Human effect monitoring in cases of occupational exposure to antineoplastic drugs: a method comparison. *Occup. Environ. Med.* 55(3), 145-149.
- Kiffmeyer T.K.* i in. (2002) Vapour pressures, evaporation behaviour and airborne concentrations of hazardous drugs. Implications for Occupational Safety *Pharm. J.* 268(7188), 331-337.
- Ku R.H.* (2000) An overview of setting occupational exposure limits (OELs) for pharmaceuticals. *Chemical Health Safety* 1-8.
- Kupczewska-Dobecka M., Konieczko K., Czerczak S.* (2001) Substancje niebezpieczne w przemyśle farmaceutycznym. *Bezpieczeństwo Pracy* 10, 20-23.
- Martin S.* (2005) The adverse health effects of occupational exposure to hazardous drugs. *Susan Martin, Community Oncology* 2(5), 397-400.
- Naumann B.D.* i in. (1996) Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 57(1), 33-42.
- NIOSH (2004) Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings: alert. National Institute for Occupational Safety and Health Cincinnati 165.
- Nygren O.* i in. (2002) Cisplatin contamination observed on the outside of drug vials. *Ann Occup. Hyg.* 46(6), 555-7.
- OHSD (1999) Cytotoxic drugs, occupational health and safety division.
- OSHA (1999) Controlling occupational exposure to hazardous drugs. Occupational Safety and Health Administration Technical Manual Section VI, Chapter 2.
- Rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 30 grudnia 2004 r. w sprawie bezpieczeństwa i higieny pracy związanej z występowaniem w miejscu pracy czynników chemicznych. DzU 2005, nr 11, poz. 86.
- Rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 11 sierpnia 2005 r. w sprawie określenia grup produktów leczniczych oraz wymagań dotyczących dokumentacji wyników badań tych produktów. DzU nr 160, poz. 1358.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 13 czerwca 2006 r. Wykaz leków podstawowych i uzupełniających oraz wysokość odpłatności za leki uzupełniające. DzU nr 101, poz. 697.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 2 października 2006 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. DzU nr 194, poz. 1436.
- Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 9 lutego 2007 r. Wykaz leków podstawowych i uzupełniających oraz wysokość odpłatności za leki uzupełniające. DzU nr 31, poz. 202.
- Schmaus G., Schierl R., Funck S.* (2002) Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 59(10), 956-61.
- Scott A.J.* (2003) Occupational health in pharmaceutical industry: an overview. *Occup. Med.* 53(6), 354-356.
- Turci R.* i in. (2003) Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomem. Life. Sci.* 789(2), 169-209.
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne. DzU 2004, nr 53, poz. 533 z późn. zm.
- Van Arnum P.* (2006) Contract manufacturing organizations expand in high-potency manufacturing. *Pharm. Technol.* 9, 2.
- Van Hemmen J.J.* (2004) Dermal exposure to chemicals. *Ann. Occup. Hyg.* 48(3), 183-185.

Fransman W., Vermeulen R., Kromhout H. (2004) Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in dutch hospitals. A Pilot Study Ann. Hyg. 48, 237-244.

Van Wendel de Joode B. i in. (2005) Accuracy of a semiquantitative method for Dermal Exposure Assessment (DREAM) Occup. Environ. Med. 62, 623 - 632.

Ziegler E., Mason H.J., Baxter P.J. (2002) Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. Occup. Environ. Med. 59(9), 608-12.

MAGDALENA GALWAS, MAŁGORZATA POŚNIAK

Criteria for assessment of occupational exposure to dangerous pharmaceutical substances

A b s t r a c t

Workers in the pharmaceutical industry are exposed to active substances designed to produce therapeutic effects. Even so, occupational exposure to pharmaceutical substances can be associated with a risk of an adverse health effect. The main problem is the absence of adequate exposure control limits and methods of measuring assessment of dermal and inhalation hazards caused by pharmaceutical ingredients.

This article provides a review of the classification criteria for exposure assessment related to an analysis of toxicological data and to existing classifications of active pharmaceuticals proposed by NIOSH, IACP and IPCS. The recommendations for minimizing or eliminating occupational exposure to pharmaceutical substances are presented.