

Małgorzata Pośniak, Dorota Danuta Bartoszko

# **Analiza i ocena zagrożeń chemicznych w procesie produkcji leków**

Warszawa, 2009

**CIOP**  **PIB**

Opracowano w ramach programu wieloletniego „Dostosowywanie warunków pracy w Polsce do standardów Unii Europejskiej”, II etap (2005-2007) w zakresie realizacji badań naukowych, dofinansowanych ze środków publicznych (część: Nauka), wydano w ramach programu wieloletniego „Poprawa bezpieczeństwa i warunków pracy”, etap I (2008-2010) w zakresie zadań służb państwowych dofinansowanych ze środków publicznych (część: Praca).

Koordynator programu: Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

**Autorzy:**

dr Małgorzata Pośniak – Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy

mgr Dorota Danuta Bartoszko – Zakłady Farmaceutyczne JELPA, Jelenia Góra

**Projekt okładki:**

Jolanta Maj

©Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy  
Warszawa 2009

Zdjęcia pochodzą ze zbiorów CIOP-PIB (rys. 2, 3, 4) i JELFA (rys. 5)

ISBN 978-83-7373-073-1

**CIOP  PIB**

Centralny Instytut Ochrony Pracy – Państwowy Instytut Badawczy  
ul. Czerniakowska 16, 00-701 Warszawa  
tel. (48-22) 623 36 98, fax (48-22) 623 36 93, [www.ciop.pl](http://www.ciop.pl)

# Spis treści

1. Wprowadzenie .....	5
2. Ogólna charakterystyka zagrożeń chemicznych w przemyśle farmaceutycznym .....	7
2.1. Skutki narażenia zawodowego na wybrane substancje farmakologicznie czynne .....	11
3. Problemy z dostosowaniem się zakładów farmaceutycznych do przepisów krajowych i dyrektyw UE w obszarze zagrożeń chemicznych .....	15
3.1. Klasyfikacja substancji farmakologicznie czynnych .....	15
3.2. Ocena narażenia zawodowego na czynniki chemiczne .....	21
3.3. Ocena ryzyka zawodowego związanego z czynnikami chemicznymi .....	28
3.4. Zarządzanie ryzykiem – środki prewencji .....	29
3.5. Ochrona zdrowia pracowników .....	32
4. Propozycje metod oceny ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na środki farmakologicznie czynne .....	35
5. Przykładowa ocena ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na substancje chemiczne w zakładach farmaceutycznych .....	39
5.1. Produkcja leku cytostatycznego Hydroxycarbamidum 100 mg (kapsułki) .....	39
5.2. Produkcja Hydrocortisonum 20 mg (tabletki) .....	49
6. Podsumowanie .....	57
Piśmiennictwo .....	58
Załączniki .....	62



# 1. Wprowadzenie

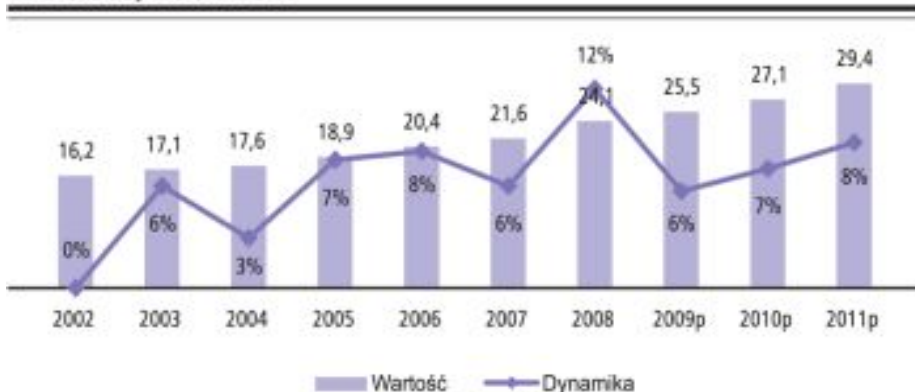
Przemysł farmaceutyczny od wielu lat należy do najlepiej i najszybciej rozwijających się sektorów gospodarki. Według Europejskiego Stowarzyszenia Przemysłu Farmaceutycznego EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) zajmuje piąte miejsce wśród wszystkich sektorów produkujących na potrzeby europejskiego przemysłu przetwórczego. Szacuje się, że roczna produkcja tego sektora osiąga wartość ok. 180 mld euro [3]. Na kontynencie europejskim działa ponad 3 tys. producentów leków. Zatrudniają oni łącznie ok. 615 tys. osób, z których ponad 100 tys. prowadzi prace badawczo-rozwojowe. Wartość produkcji farmaceutyków w Polsce wynosi blisko 1,5 mld euro, co stanowi ok. 1% europejskiej produkcji.

Polski przemysł farmaceutyczny należy do europejskiej czołówki i plasuje się w drugiej dziesiątce pod względem wielkości na świecie. Rośnie też eksport produkowanych leków. Firmy farmaceutyczne zatrudniają prawie 24,5 tys. pracowników. Polski rynek farmaceutyczny jest rynkiem rozdrobnionym. Istnieje ponad 300 przedsiębiorstw wytwarzających produkty farmaceutyczne, w tym ok. 150 przedsiębiorstw zagranicznych (według innych szacunków przedsiębiorstw tego typu jest ok. 700). Większość z nich to niewielkie firmy prywatne o zasięgu regionalnym, zajmujące się produkcją parafarmaceutyków czy wyrobów zielarskich. Produkują nowoczesne, cenowo dostępne leki.

Obecnie rynek farmaceutyczny należy on do tych sektorów polskiej gospodarki, których prognozy rozwoju na najbliższe dwa lata są najbardziej optymistyczne. W 2008 r. osiągnął wartość 24 mld zł, co oznacza wzrost o 11,5% w stosunku do 2007 r., nie odczuwając skutków kryzysu finansowego. Co więcej, rok ten był jednym z najlepszych w ostatniej dekadzie, m.in. dzięki wysokiemu wzrostowi PKB i związanej z tym rosnącą siłą nabywczą Polaków (rys. 1). W opinii ekspertów, w latach 2010 i 2011 wartość rynku farmaceutycznego w Polsce będzie stopniowo rosła – w 2011 r. wzrośnie o ponad 8%. Leki wyprodukowane w Polsce stanowią ok. 60% wszystkich sprzedawanych

w aptekach. Dzięki ciągłym inwestycjom w unowocześnianie produkcji, polski rynek farmaceutyczny należy do najszybciej rozwijających się w Europie [19].

### Wartość (mld zł) i dynamika rozwoju rynku farmaceutycznego w Polsce, 2002-2011



p – prognoza

Źródło: Rynek farmaceutyczny i ochrona zdrowia w Polsce 2009. PMR Publication, wg danych PharmaExpert

www.pmrpublication.com

**Rys. 1.** Wartość (mld zł) i dynamika rozwoju rynku farmaceutycznego w Polsce, 2002-2011

Wynikiem przeprowadzanych w ostatnich latach badań środowiskowych było stwierdzenie rosnącej liczby zachorowań wśród pracowników przemysłu farmaceutycznego i pracowników służby zdrowia [5, 7, 8, 11]. Pierwsze raporty dotyczące odwracalnych skutków związanych z narażeniem zawodowym pochodzą z 1942 r. [5]. Jednak ustalenie zależności zachorowań od rodzaju stosowanych substancji chemicznych jest bardzo trudne ze względu na ich ogromną różnorodność, a także zróżnicowane warunki pracy w zakładach produkcyjnych oraz brak danych toksykologicznych o skutkach zawodowego narażenia na substancje farmakologicznie czynne.

W przemyśle farmaceutycznym występuje narażenie na substancje czynne farmakologicznie, substancje pomocnicze, a także środki odkażające [12]. Liczba stosowanych szkodliwych substancji chemicznych jest bardzo duża, a charakteryzują się one szerokim spektrum właściwości toksycznych i fizykochemicznych. Pracownicy zatrudnieni przy produkcji, przygotowywaniu i dystrybucji leków mogą być narażeni na niebezpieczne czynniki chemiczne, w tym czynniki o działaniu genotoksycznym i rakotwórczym [1, 9]. Ogromne zróżnicowanie produkowanych farmaceutyków pod względem chemicznym powoduje, że trudno jest ogólnie scharakteryzować szkodliwe skutki zdrowotne występujące u pracowników w wyniku narażenia zawodowego.

Celem poradnika jest wskazanie głównych zagrożeń chemicznych związanych ze specyfiką produkcji farmaceutycznej, ocena potencjalnego wpływu substancji chemicznych na zdrowie pracownika produkcyjnego oraz zaproponowanie metod zabezpieczenia przed negatywnymi skutkami ich oddziaływania. Podjęto także próbę rozwiązania problemu oceny stanowisk pracy pod kątem narażenia i ryzyka zawodowego stwarzanego przez substancje czynne stosowane do produkcji leków.

## 2. Ogólna charakterystyka zagrożeń chemicznych w przemyśle farmaceutycznym

Do produkcji leków wykorzystuje się wiele substancji chemicznych, które charakteryzują się zróżnicowanymi właściwościami toksycznymi i fizykochemicznymi. Są to substancje farmakologicznie czynne, odpowiedzialne za działanie lecznicze, i substancje pomocnicze, m.in. nośniki, wypełniacze, rozpuszczalniki, stosowane w celu uzyskania odpowiedniej postaci leku oraz poprawiające jego trwałość i wygląd. Większość tych substancji może stanowić za-

grożenie dla zdrowia pracowników na etapie syntezy substancji farmakologicznie czynnych i ich wyodrębniania z naturalnych surowców, a także na etapie przygotowywania mieszanek, produkcji odpowiednich postaci leków, ich konfekcjonowania i pakowania.

Scharakteryzowanie całego spektrum zagrożeń chemicznych w przemyśle farmaceutycznym jest niezmiernie trudne, gdyż oprócz narażenia na substancje aktywne (farmakologicznie czynne) występuje także narażenie na substancje pomocnicze stosowane do produkcji leków, jak wypełniacze, środki poślizgowe, substancje dezynfekcyjne.

Niektóre substancje chemiczne stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia i życia zatrudnionych osób ze względu na swoje właściwości toksyczne (np. działanie drażniące, żrące, uczulające, rakotwórcze, mutagenne, wpływające na rozrodczość), jak również fizykochemiczne (np. własności utleniające, palność, wybuchowość).

Nawet komponent pozornie bezpieczny jako składnik leku, używany w dużej ilości jako surowiec może stwarzać zagrożenie dla zdrowia kontaktujących się z nim pracowników.

Potencjalny negatywny skutek oddziaływania substancji niesklasyfikowanych jako niebezpieczne zależy od dawki, np. sól kuchenna w dużych stężeniach może wywołać podrażnienia błon śluzowych układu oddechowego, skóry i oczu. Praktycznie każdy lek w odpowiednio dużej dawce może powodować niekorzystne objawy. Nie tylko dawka, lecz także długoletni kontakt może wywoływać negatywne skutki farmakologiczne, gdyż wiele leków wykazuje zdolność do kumulowania się w organizmie.

Źródłem zagrożeń chemicznych w zakładach farmaceutycznych mogą być w zasadzie wszystkie procesy technologiczne stosowane podczas produkcji leków, m.in.:

- ważenie surowców
- przesiewanie
- przecieranie
- mielenie
- załadunek i rozładunek urządzeń technologicznych
- granulowanie



- mieszanie
- tabletkowanie
- kapsułkowanie
- mycie i dezynfekcja pomieszczeń, urządzeń, rąk.

Ważenie komponentów do leków jest procesem obciążonym największym ryzykiem zawodowym, gdyż pracownik ma bezpośredni kontakt z pyłami i aerozolami substancji farmakologicznie aktywnych o dużym stężeniu, ale również z substancjami pomocniczymi, pozornie bezpiecznymi. Substancje aktywne stanowią bardzo mały ułamek wagowy całości, np. tabletek, ale w warunkach produkcyjnych są zagrożeniem dla zdrowia pracowników. Natomiast tzw. wypełniacze są to zazwyczaj substancje niesklasyfikowane jako niebezpieczne, ale o dużym udziale wagowym. Niekorzystne skutki toksyczne są przede wszystkim wynikiem działania farmakologicznego, substancje pomocnicze działają drażniąco, ale zdarza się, że również toksycznie.

Wchłanianie substancji chemicznych w warunkach narażenia zawodowego podczas produkcji leków odbywa się głównie przez drogi oddechowe, ale także przez skórę i błony śluzowe. Nie można wykluczyć też wchłaniania pewnych ilości tych związków drogą pokarmową.

Wchłanianie substancji w drogach oddechowych zależy od jej rozpuszczalności w wodzie, współczynnika podziału powietrze-woda, stężenia substancji w powietrzu i stanu skupienia, a w wypadku pyłów i aerozoli – również od wielkości cząstek.

Wchłanianie przez nieuszkodzoną skórę zachodzi stosunkowo wolno. Wyróżnia się dwa mechanizmy przenikania przez skórę:

- transport transepidermalny; dyfuzję przez kolejne warstwy naskórka
- wnikanie przez przydatki skóry: mieszki włosów, przewody i gruczoły łojowe.

Wchłanianie substancji przez skórę zależy przede wszystkim od: rozpuszczalności w wodzie i lipidach, masy cząsteczkowej, współczynnika podziału oktanol – woda, a także wilgotności, temperatury, wieku pracownika i stanu jego stanu skóry (choroby, skaleczenia, oparzenia), oddziaływania substancji zasadowych, które eliminują działanie bariery naskórka.

Wchłanianie substancji po jej wprowadzeniu do układu pokarmowego może się odbywać w różnych jego odcinkach: jamie ustnej, przełyku, żołądka i jelitach. Śluzówki jamy ustnej i żołądka są stosunkowo mało przepuszczalne (nie dotyczy to alkoholu), natomiast śluzówka jelit jest predysponowana do wchłaniania. Zanim substancje chemiczne wchłonięte przez błonę śluzową dostaną się do krwiobiegu, trafiają do wątroby, gdzie pod wpływem enzymów ulegają przemianom metabolicznym. Z reguły wchłanianie substancji przez układ pokarmowy jest związane z nieprzeżeganiem higieny podczas pracy.

Wchłonięta do organizmu substancja przedostaje się do krwi i stąd jest transportowana do tkanek. W tkankach ulega przemianie i może mieć wpływ zarówno na nie, jak i na narządy. Może się odłożyć w tkance tłuszczowej i może wrócić do krwi w postaci metabolitu, skąd zostanie wydalona, zależnie od właściwości, z wydychanym powietrzem lub z moczem i kałem.

Substancje chemiczne wykazują działanie miejscowe (drażniące, uczulające), układowe i odległe w czasie (mutagenne, rakotwórcze, teratogenne i embriotoksyczne). Działanie miejscowe to działanie na skórę, oczy, śluzówki nosa, płuca, przewód pokarmowy. Skutki działania substancji mogą również występować w miejscu przemian: wątrobie, płucach, nerkach, oraz w miejscach o szczególnej wrażliwości, np. układzie nerwowym, immunologicznym, krwiotwórczym, endokrynnym.

Bezpośrednim skutkiem działania miejscowego na skórę substancji drażniącej bywa wyprysk lub wyprysk toksyczny. Działanie drażniące na oczy może wywołać uszkodzenie oczu lub zmiany przejściowe, jak łzawienie czy szczypanie, natomiast działanie drażniące na układ oddechowy – odruchy kaszlu i kichania, a nawet obrzęk płuc.

Działanie uczulające substancji chemicznej na skórę może powodować wyprysk kontaktowy bądź uczuleniowy, a działanie na układ oddechowy – astmę, której skutkiem są duszności i zaburzenia oddechu.

Zaburzenia prowadzące do zmian morfologicznych i czynnościowych w określonych narządach lub grupach narządów mogą być skutkiem działania układowego substancji chemicznych.

Niezwykle istotnym parametrem charakteryzującym szkodliwe działanie substancji chemicznej jest jej toksyczność. Z toksycznością ściśle wiąże się

dawka, czyli ilość substancji lub preparatu chemicznego podana, pobrana lub wchłonięta do organizmu określoną drogą, warunkującą brak lub wystąpienie określonych efektów biologicznych wyrażonych odsetkiem organizmów odpowiadających na tę dawkę. Określa się ją w jednostkach wagowych na masę lub powierzchnię ciała, niekiedy na dobę. Zgodnie z rozporządzeniem ministra zdrowia w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji i preparatów chemicznych, a także rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin [31, 32], związki chemiczne mogą należeć do jednej z trzech klas toksyczności: o działaniu bardzo toksycznym, toksycznym lub szkodliwym w dawce jednorazowej.

Do szczególnie niebezpiecznych należą substancje z grupy hormonów, antybiotyków oraz wchodzące w skład leków przeciwnowotworowych, kardiologicznych i psychotropowych.

## **2.1. Skutki narażenia zawodowego na wybrane substancje farmakologicznie czynne**

### **Hormony sterydowe**

Do tej grupy niebezpiecznych substancji chemicznych czynnych farmakologicznie należą m.in. kortykosteroidy, estrogeny, progestageny, androgeny, hormony wydzielane przez korę nadnerczy, przysadkę, tarczycę i inne. Narażenie zawodowe na te substancje może powodować wiele negatywnych skutków zdrowotnych.

Ujemne skutki działania hormonów sterydowych zależą od płci i wieku pracownika oraz zmiennej wrażliwości osobniczej, a także od zróżnicowanego stopnia absorpcji substancji przez skórę. Dlatego w tym wypadku tak trudno określić zależność dawka – efekt.

Narażenie na estrogeny może u mężczyzn powodować nadmierny wzrost piersi, a u kobiet prowadzić do nieregularności cyklu, nadmiernego rozrostu endometrium i zwiększonego krwawienia w czasie menopauzy [6, 14, 16].

Skutkiem narażenia mężczyzn na progesteron może być brak aktywności seksualnej i ból gruczołu krokowego, natomiast narażenie kobiet na androgeny powoduje rozregulowanie gospodarki hormonalnej, spadek płodności, skłonność do poronień i wzmożone występowanie oznak męskości [14].

Wykazano, że praca w warunkach narażenia na hormony sterydowe prowadzi do zwiększenia liczby przypadków zaburzeń psychicznych, zmian libido oraz dyskomfortu o podłożu androgennym. Ostatnie badania wykazały również, że hormony te nie tylko przyspieszają podziały komórek raka, lecz także zwiększają ruchliwość złośliwych komórek, stymulując je do inwazji na zdrowe tkanki [14].

Kortykosteroidy są kolejną grupą farmaceutyków, których obecność w środowisku pracy wywołuje wiele negatywnych skutków. Powodują m.in. trądzik i rumień skórny oraz takie efekty systemowe, jak nadciśnienie i zespół Cushinga. Stwierdzono, że dopiero po 6 miesiącach od ustania narażenia na kortykosteroidy, hormonalne i metaboliczne funkcje nadnercza się normują. Niezależnie od wyników przeprowadzonych badań, trudno jest określić zależności dawka – efekt. Wynika to ze zmiennej wrażliwości osobniczej oraz zmieniającego się stopnia absorpcji skórnej.

## Antybiotyki

Antybiotyki są substancjami o działaniu niszczącym takie mikroorganizmy, jak wirusy i bakterie chorobotwórcze. Do niekorzystnych skutków narażenia zawodowego na antybiotyki należą reakcje alergiczne, pieczenie i swędzenie skóry, zaczerwienienie oczu, katar. Jednak skutki te mogą być także znacznie groźniejsze, np. awitaminoza spowodowana zwiększoną liczebnością bakterii jelitowych, które powodują rozkład i trawienie witamin w jelitach.

Narażenie na antybiotyki może również prowadzić do grzybicy skóry i paznokci, a u kobiet – do drożdżycy narządów rodnych. Skutkiem narażenia są także liczne uciążliwe dolegliwości, jak bóle głowy czy nieżyt nosa, ale też groźne choroby serca, astma oskrzelowa i choroby wątroby. Niewątpliwie bardzo negatywnym skutkiem narażenia zawodowego jest uodpornienie na leki zawierające określone antybiotyki, które uniemożliwia terapię w przypadku choroby pracownika.

## Cytostatyczne leki przeciwnowotworowe

Leki przeciwnowotworowe stanowią specyficzną i zróżnicowaną grupę. Ich wykorzystanie staje się coraz powszechniejsze, stąd coraz więcej firm farmaceutycznych podejmuje się produkcji tego typu produktów leczniczych. Grupa cytostatyków obejmuje leki alkilujące, antymetabolity, alkaloidy roślinne i inne związki pochodzenia naturalnego, antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne oraz takie leki przeciwnowotworowe, jak związki platyny, metylohydrazyny, przeciwciała monoklinalne i środki stosowane w terapii fotodynamicznej. Największe zagrożenie dla pracownika stwarza kontakt cytostatyków ze skórą.

Cytostatyki są przenoszone przez krew i dzięki temu mogą dotrzeć do komórek nowotworowych w całym organizmie. Leki te oddziałują w dużej mierze na strukturę DNA i RNA, zakłócają zdolności podziału i mnożenia się zarówno komórek nowotworowych, jak i zdrowych. Komórki poddane działaniu leków najpierw ulegają uszkodzeniu, a następnie giną. Cytostatyki uszkadzają zatem komórki nowotworowe w organizmie, ale wywierają także wpływ na komórki prawidłowe.

Zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem IARC (International Agency for Research on Cancer) przynajmniej dziewięć alkilujących cytostatyków należy do grupy substancji rakotwórczych [10, 13]. Duże dawki stosowane u pacjentów przekładają się jednocześnie na zwiększenie potencjalnego narażenia pracowników wytwarzających te farmaceutyki i pracowników służby zdrowia podających chorym preparaty. Większość cytostatyków została wpisana na listę leków niebezpiecznych. W tabeli 1 przedstawiono przykładowe substancje czynne wchodzące w skład leków cytostatycznych, klasyfikowane przez IARC pod względem ich działania rakotwórczego. Niektóre cytostatyki zaklasyfikowane do grupy substancji rakotwórczych – grupa III, wykazują właściwości mutagenne i teratogenne (tabela 2).

**Tabela 1.** Przykładowe substancje czynne należące do grupy leków przeciwnowotworowych i immunomodulujących, klasyfikowane wg IARC [10, 13, 18]

Grupa I substancje rakovórcze dla człowieka	Grupa IIA substancje prawdopodobnie rakovórcze dla człowieka	Grupa IIB substancje przypuszczalnie rakovórcze dla człowieka	Grupa III substancje niesklasyfikowa- ne jako rako- twórcze
azatiopryna	adriamycyna	bleomycyna	fluorouracyl
busulfan	azakitydyna	dakarbazyna	hydroksymocznik
chlorambucil	chlorozotekin	daunomycyna	merkaptopuryna
cyklofosfamid	cisplatyna	merfalen	metotreksat
cyklosporyna	doksorubicyna	methylthiouracyl	winblastyna
melfalan	etopozyd	mitoksantron	winkrystyna
semustyna	ifosfamid	mitomycyna	
tamoxifen	tenipozyd	propylthiouracyl	

**Tabela 2.** Przykładowe wyniki testów mutagenności leków przeciwnowotworowych [13]

Nazwa leku z grupy cytostatyków	Grupa organizmów testowych		
	<i>Salmonella</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Drosophila wing spot</i>
Busulfan			+
Chlorambucil			+
Cyklofosfamid	+	+	+
Ifosfamid	+	+	
Dakarbazyna	+		
Cisplatyna	+	+	
Daunorubicyna	+		+
Doksorubicyna	+		
Merkaptopuryna	+		
Fluorouracyl			+
Hydroksymocznik		+	

### **3. Problemy z dostosowaniem się zakładów farmaceutycznych do przepisów krajowych i dyrektyw UE w obszarze zagrożeń chemicznych**

W polskim prawodawstwie z zakresu BHP, a także w dyrektywach UE praktycznie nie uwzględniono problemu narażenia zawodowego pracowników przemysłu farmaceutycznego.

Przede wszystkim nie są ustalane wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) substancji farmakologicznie czynnych (poza nielicznymi wyjątkami), co uniemożliwia przeprowadzanie oceny narażenia zawodowego, której wyniki stanowią podstawę do podejmowania przez pracodawcę odpowiednich działań profilaktycznych.

#### **3.1. Klasyfikacja substancji farmakologicznie czynnych**

Każdy lek ma ustaloną dawkę terapeutyczną, której przekroczenie wywołuje zazwyczaj negatywne skutki zdrowotne. W dużych dawkach większość leków, a więc i substancji farmakologicznie czynnych, może być niebezpieczna i szkodliwa.

Większość substancji farmakologicznie czynnych nie jest uwzględniona w wykazach substancji niebezpiecznych zamieszczanych w dyrektywach UE i odpowiednich przepisach krajowych wdrażających do polskiego ustawodawstwa wymagania tych dyrektyw, pomimo że wiele spośród nich może działać szkodliwie na zdrowie pracowników w warunkach narażenia zawodowego. Trudno jest również dokonać klasyfikacji na podstawie piśmiennictwa z uwagi na brak odpowiednich danych toksykologicznych, a przede wszystkim wielkości dawek powodujących szkodliwe działanie na organizmy żywe.

Podstawowym źródłem informacji na temat szkodliwego działania substancji chemicznych, w tym substancji farmakologicznie czynnych, są karty charakterystyk dostarczane przez producenta.

Analiza dostępnych kart charakterystyk tej samej substancji farmakologicznie czynnej, opracowanych przez różnych producentów, wykazuje ogromne zróżnicowanie informacji na temat jej szkodliwego działania i klasyfikacji. W tabelach 3 i 4 porównano informacje zawarte w kartach charakterystyk *N*-hydroksymocznika i hydrokortyzonu.

**Tabela 3.** Informacje z kart charakterystyk *N*-hydroksymocznika

Producent	Analizowane informacje		
	Klasyfikacja	LD/LC <sub>50</sub> /TDL	Wartość NDS
<b>A</b>	T; R 46-63	brak	brak danych
<b>B</b>	T; R 46-61	pies – droga pokarmowa, LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg mysz – droga pokarmowa, LD <sub>50</sub> 7330 mg/kg szczur – droga pokarmowa, LD <sub>50</sub> 5760 mg/kg	brak danych
<b>C</b>	T; R 46-63	człowiek – dootrzewnowo, TDL <sub>0</sub> 86 mg/kg – droga pokarmowa, TDL <sub>0</sub> 80 mg/kg/D – droga pokarmowa, TDL <sub>0</sub> 14 mg/kg – droga pokarmowa, TDL <sub>0</sub> 50 mg/kg/21D – droga pokarmowa, TDL <sub>0</sub> 600 mg/kg/30D pies – dootrzewnowo, LD <sub>50</sub> > 1000 mg/kg – droga pokarmowa, LD <sub>50</sub> > 2000 mg/kg mysz – dootrzewnowo, LD <sub>50</sub> 5800 mg/kg – podskórnio, LD <sub>10</sub> 2400 mg/kg – dożylnie, LD <sub>50</sub> 2350 mg/kg – droga pokarmowa, LD <sub>50</sub> 7330 mg/kg	0,1 mg/m <sup>3</sup>



**Tabela 3. cd.**

Producent	Analizowane informacje		
	Klasyfikacja	LD/LC <sub>50</sub> /TDL	Wartość NDS
		szczur – dootrzewnowo, LD <sub>50</sub> 4700 mg/kg – droga pokarmowa, LD <sub>50</sub> 5760 mg/kg	
<b>D</b>	Xn; R33	brak danych	brak danych
<b>E</b>	T; R 46-61	brak danych	brak danych
<b>F</b>	T; R 46-61-63	brak danych	brak danych
<b>G</b>	niesklasyfikowany jako niebezpieczny	szczur – droga pokarmowa, LD <sub>50</sub> 5800 mg/kg	brak danych

**Tabela 4.** Informacje z kart charakterystyk hydrokortyzonu

Producent	Analizowane informacje		
	Klasyfikacja	LD/LC <sub>50</sub>	Wartość NDS
<b>A</b>	Xn; R40-62-63	brak danych	brak danych
<b>B</b>	Xn; R62-63	brak danych	brak danych
<b>C</b>	Xn; R62	brak danych	brak danych
<b>D</b>	niesklasyfikowany jako niebezpieczny	szczur – dootrzewnowo, LD <sub>50</sub> 150 mg/kg – podskórnio, LD <sub>50</sub> 449 mg/kg mysz – podskórnio, LD <sub>50</sub> > 500 mg/kg	brak danych

Ze względu na zróżnicowane dane dotyczące toksycznego działania substancji farmakologicznie czynnych pracownicy zakładów farmaceutycznych odpowiedzialni za bezpieczeństwo i higienę pracy mają problemy z identyfikacją

cją zagrożeń stwarzanych przez te substancje w warunkach narażenia zawodowego. W takich przypadkach zalecane jest przeanalizowanie dostępnych kart charakterystyk i wybranie klasyfikacji wskazującej na najbardziej toksyczne działanie stosowanych w danym przedsiębiorstwie substancji.

W związku z ogromnymi trudnościami związanymi z klasyfikacją substancji farmakologicznie czynnych pod kątem zagrożenia, jakie stwarzają dla zdrowia pracowników, konsorcja farmaceutyczne i instytucje naukowo-badawcze pracują nad stworzeniem systemu oceny toksyczności tych substancji. W 1998 r. próbę stworzenia takiego systemu podjęło pięć konsorcjów farmaceutycznych: Syntex, Merck, Abbot, Lily i Upjohn. W tabeli 5 podano zaproponowaną przez nie klasyfikację dotyczącą narażenia inhalacyjnego.

**Tabela 5.** Kategorie toksyczności substancji farmakologicznie czynnych

Kategoria	Toksyczność	ECL	Przykładowe substancje czynne
1	niska	$> 0,5 \text{ mg/m}^3$	aspiryna, naproksen, erytromycyna
2	średnia	$10 \text{ } \mu\text{g/m}^3 - 0,5 \text{ mg/m}^3$	inulina, atorwastatyna, nicardipina
3	niebezpieczne	$30 \text{ ng/m}^3 - 10 \text{ } \mu\text{g/m}^3$	estradiol 17- $\beta$ , paclitaxel, fentanyl
4	szczególnie niebezpieczne	$\leq 30 \text{ ng/m}^3$	nafarelin, leuprolide, ethinylestradiol

Wartość ECL (*Exposure Control Limits*) jest to kontrolowana wielkość narażenia, które nie wywołuje żadnych szkodliwych skutków w czasie 8-godzinnego narażenia zawodowego. Działanie substancji czynnych zaliczanych do kategorii 1. nie wywołuje żadnych negatywnych skutków zdrowotnych. Przekroczenie kontrolowanej wielkości narażenia w przypadku substancji zaliczanych do kategorii 2. może spowodować jedynie konieczność udzielenia pierwszej pomocy osobie poszkodowanej. Krótkotrwałe narażenie na sub-

substancje kategorii 3. spowoduje odwracalne skutki zdrowotne, natomiast narażenie długotrwałe – skutki nieodwracalne. Przekroczenie limitu dla kategorii 4. może spowodować zagrożenie życia niezależnie od czasu narażenia.

Międzynarodowa Grupa Techniczna IPCS (International Program on Chemical Safety), działająca w ramach *Globalnej strategii zarządzania ryzykiem (Global Implementation Strategy Occupational Risk Management Toolbox)*, dzieli substancje farmakologicznie czynne w zależności od ich właściwości i poziomu aktywności farmakologicznej na pięć kategorii. W tabeli 6 podano kryteria klasyfikacji, a w tabeli 7 informacje o działaniach uczulającym i genotoksycznym substancji zaklasyfikowanych do poszczególnych kategorii.

**Tabela 6.** Relatywna toksyczność substancji farmakologicznych czynnych [4]

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, mogące działać drażniąco i/lub o średniej aktywności farmakologicznej
III	10–100	średnio toksyczne i/lub o dużej toksyczności farmakologicznej
IV	1–10	toksyczne, mogące działać żrąco, uczulająco lub genotoksycznie i/lub o bardzo dużej aktywności farmakologicznej
V	< 1	szczególnie toksyczne, mogące działać żrąco, uczulająco lub genotoksycznie i/lub o wyjątkowo dużej aktywności farmakologicznej

**Tabela 7.** Działania niepożądane i genotoksyczne substancji czynnych zaklasyfikowanych wg kategorii toksyczności [4]

Działanie	Kategorie toksyczności substancji czynnych				
	I	II	III	IV	V
Uczulające	–	lekke reakcje alergiczne skóry	średnie lub silne reakcje alergiczne skóry	przeważające średnie lub ostre reakcje alergiczne układu oddechowego	klasyfikacja może być oparta na relatywnie dużym potencjale
Mutagenne	–	–	potwierdzone w niektórych testach in vitro, niepotwierdzone w testach in vivo	potwierdzone w większości testów in vivo i in vitro	
Rakotwórcze	–	–	pojedyncze pozytywne badania na zwierzętach	potwierdzone działanie rakotwórcze u zwierząt i/lub ludzi	
Toksyczne na rozrodczość	–	niewystarczające dowody działania na zwierzęta	potwierdzone działanie na zwierzętach (również substancje o niskim potencjale działania teratogenego dla ludzi)	potwierdzone silne działanie u zwierząt i/lub podejrzenie działania u ludzi	

Inną klasyfikacją toksyczności substancji farmakologicznie czynnych jest klasyfikacja zaproponowana przez Hodge'a i Sternera [2], (tabela 8).

**Tabela 8.** Klasy toksyczności według Hodge'a i Sternera [2]

Klasa toksyczności	Określenie	Wartość LD <sub>50</sub> , droga pokarmowa, szczury, mg/kg	Wartość LD <sub>50</sub> , droga inhalacyjna, szczury, mg/m <sup>3</sup>	Wartość LD <sub>50</sub> , droga dermalna, króliki, mg/kg
1	nadzwyczaj toksyczna	< 1	< 10	< 5
2	bardzo toksyczna	1–50	10–100	5–43
3	toksyczna	50–500	100–1000	44–340
4	średnio toksyczna	500–5000	1000–10 000	350–2810
5	słabo toksyczna	5000–15000	10 000–100 000	2820–22590
6	praktycznie nietoksyczna	> 15000	> 100 000	> 22600

### 3.2. Ocena narażenia zawodowego na czynniki chemiczne

Ocena narażenia zawodowego na substancje chemiczne jest jednym z podstawowych działań, które powinny być podejmowane przez pracodawców w celu wprowadzenia prawidłowych działań profilaktycznych. Ocena ta powinna obejmować wszystkie procesy produkcji leków i stosowane w nich substancje chemiczne, które mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia pracowników. Znajomość stężeń tych substancji w powietrzu i wielkości wchłoniętych przez pracownika dawek umożliwia bowiem przewidywanie skutków zdro-

wotnych narażenia, a także odpowiednio wczesne stosowanie właściwych środków profilaktycznych w celu zmniejszenia ryzyka zawodowego.

Na każdym etapie wytwarzania leku, a także na etapach badań jakości surowców i produktów, pracownicy mają kontakt z niebezpiecznymi substancjami chemicznymi. Często są to materiały lub produkty stałe, drobnokrystaliczne, których używanie wymaga stosowania odpowiednich środków zapobiegających powstawaniu i rozsiewaniu się pyłu. Dotyczy to w szczególności materiałów silnie działających lub uczulających, zwłaszcza hormonalnych.

Najistotniejszy i bezpośredni kontakt pracownika z substancją farmakologicznie czynną, podstawowym komponentem leku, występuje podczas załadunku wsadu produkcyjnego do urządzeń, rozładunku po zakończonym etapie technologicznym oraz w sytuacji obciążonej największym ryzykiem, tj. podczas ręcznego przecierania substancji czynnej przez sita, a także ręcznego czyszczenia niektórych urządzeń lub ich elementów.

W zakładach farmaceutycznych większość operacji mycia i czyszczenia jest prowadzona metodą CIP (*clean in place*). Polega ona na tym, że do zamkniętych urządzeń są podawane rozpuszczone w wodzie środki myjące, a następnie dezynfekujące, po czym urządzenia są odmywane specjalnie oczyszczoną wodą do momentu uzyskania wymaganego poziomu przewodnictwa elektrycznego popłuczyn.

Do czynników zagrażających zdrowiu pracownika należą również substancje wchodzące w skład środków myjących, a w szczególności środków dezynfekujących, np. izopropanol, etanol, kwas chlorooctowy, czwartorzędowe sole amoniowe.

Część prac związanych z dezynfekcją, zwłaszcza pomieszczeń i elementów urządzeń produkcyjnych, wykonuje się ręcznie, a sporządzanie roztworów dezynfekcyjnych jest elementem podwyższonego ryzyka zawodowego. Pomieszczenia dezynfekuje się prostymi urządzeniami myjącymi typu „mop” lub rozpylając środek dezynfekcyjny, np. izopropanol, opryskiwaczem plecakowym, ogrodowym.

W kontekście zagrożeń chemicznych należy również rozpatrywać proces usuwania odpadów niebezpiecznych, np. odzieży roboczej, ściereczek, opakowań, zużytych środków ochrony indywidualnej: masek, rękawic, okularów czy filtrów, zanieczyszczonych niebezpiecznymi substancjami chemicznymi pochodzącymi z poszczególnych operacji technologicznych.

W przypadku produkcji leków w zasadzie nie ma możliwości przeprowadzenia prawidłowej oceny narażenia zawodowego na substancje chemiczne na podstawie wyników pomiarów ich stężeń w powietrzu na stanowiskach pracy, ze względu na brak kryteriów i metod pomiaru większości substancji farmakologicznie czynnych. Przykładowo, w jednym z krajowych zakładów farmaceutycznych do produkcji leków stosuje się 270 substancji chemicznych, w tym 45 substancji farmakologicznie czynnych, sklasyfikowanych jako niebezpieczne. Tylko jedna substancja farmakologicznie czynna ma wartość NDS ustaloną na mocy rozporządzenia ministra pracy i polityki społecznej [25], pięć substancji – wartości ustalone przez producentów. Wartości normatywów higienicznych dla substancji farmakologicznie czynnych ustalone przez koncerny farmaceutyczne są podawane w ich kartach charakterystyk.

W Polsce tylko nieliczne substancje wykorzystywane do produkcji leków i będące składnikami czynnymi leków mają obowiązujące prawnie normatywy higieniczne (NDS), (tabela 9).

**Tabela 9.** Wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS) i najwyższych dopuszczalnych stężeń chwilowych (NDSch) substancji farmakologicznie czynnych ustalone w Polsce [25]

Nazwa i numer CAS substancji chemicznej	Najwyższe dopuszczalne stężenie, mg/m <sup>3</sup>		Klasyfikacja
	NDS	NDSch	
2-Bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroetan (halotan) [151-67-7]	40	100	substancja niesklasyfikowana jako niebezpieczna
Formaldehyd [50-00-0]	0,5	1	substancja toksyczna lub szkodliwa – <b>T</b> ; rakotwórcza kat. 3, ograniczone dowody działania rakotwórczego – <b>R40</b> , w stężeniach powyżej 25% działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu – <b>R23/24/25</b> ; żrąca lub drażniąca (w zależności od stężenia) – <b>C</b> ; powoduje oparzenia – <b>R34</b> ; może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą – <b>R43</b>

Tabela 9. cd.

Nazwa i numer CAS substancji chemicznej	Najwyższe dopuszczalne stężenie, mg/m <sup>3</sup>		Klasyfikacja
	NDS	NDSch	
Nadtlenek wodoru	1,5	4	substancja utleniająca – <b>O</b> ; kontakt z materiałami zapalnymi może spowodować pożar – <b>R8</b> ; żrąca – <b>C</b> ; może powodować poparzenia – <b>R34</b> . W stężeniu powyżej 20% powoduje oparzenia. W stężeniu co najmniej 5% i poniżej 20% działa drażniąco na oczy i skórę. Dodatkowo, w stężeniu powyżej 60%, kontakt z materiałami zapalnymi może spowodować pożar
Jod [7553-95-6]	1	–	substancja szkodliwa – <b>Xn</b> , działa szkodliwie przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą – <b>R20/21</b> ; niebezpieczna dla środowiska – <b>N</b> , działa bardzo toksycznie na organizmy wodne – <b>R50</b>
Tlenek diazotu [10024-97-2]	90	–	substancja niesklasyfikowana jako niebezpieczna
Sewofluran [28523-86-6]	55	–	substancja niesklasyfikowana jako niebezpieczna
Izofluran [26675-46-7]	32	–	substancja niesklasyfikowana jako niebezpieczna
Desfluran [57041-67]	125	–	substancja niesklasyfikowana jako niebezpieczna
Nitrogliceryna (triazotan(V) glicerolu) [55-63-0]	0,5	1	substancja wybuchowa – <b>E</b> , skrajne zagrożenie wybuchem wskutek uderzenia, tarcia, kontaktu z ogniem lub innymi źródłami zapłonu – <b>R3</b> ; substancja bardzo toksyczna – <b>T+</b> ; działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu – <b>R26/27/28</b> ; niebezpieczeństwo kumulacji w organizmie – <b>R33</b> ; działa szkodliwie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym – <b>R52/53</b>
Rezorcyrol [108-46-3]	45	90	substancja toksyczna – <b>T</b> , działa toksycznie w kontakcie ze skórą i po połknięciu – <b>R24/25</b> ; substancja żrąca – <b>C</b> , powoduje oparzenia – <b>R34</b>



**Tabela 9. cd.**

Nazwa i numer CAS substancji chemicznej	Najwyższe dopuszczalne stężenie, mg/m <sup>3</sup>		Klasyfikacja
	NDS	NDSch	
Tiuram [137-26-8]	0,5	–	substancja szkodliwa – <b>Xn</b> , działa szkodliwe przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po po- łknięciu – <b>R20/22</b> ; substancja drażniąca – <b>Xi</b> , działa drażniąco na oczy i skórę – <b>R36/37</b> ; może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą – <b>R43</b>
Urotropina [100-97-6]	4	–	substancja wysoce łatwopalna – <b>F</b> , produkt wysoce łatwopalny – <b>R11</b> ; może powo- dować uczulenie w następstwie narażenia droga oddechową i w kontakcie ze skórą – <b>R42/43</b>

Z uwagi na fakt, że substancje farmaceutycznie czynne, występujące czę-  
sto w postaci pylistych ciał stałych, stanowią zagrożenie dla zdrowia pracow-  
ników, pracodawcy, na których ciąży obowiązek oceny narażenia zawodowe-  
go, wykonują pomiary pyłu całkowitego przy produkcji różnych postaci leku  
i jako kryterium oceny narażenia zawodowego przyjmują wartości NDS obo-  
wiązuje dla pyłów przemysłowych, najczęściej pyłów nietoksycznych.

Takie postępowanie z punktu widzenia oceny narażenia zawodowego  
w odniesieniu do produkcji farmaceutycznej jest wysoce niewłaściwe. W pol-  
skim prawodawstwie, ale również w zagranicznym, nie uwzględnia się specyfi-  
ki pyłu farmaceutycznego. Pył produktów farmaceutycznych jest nieprawi-  
dłowo traktowany jako pył o działaniu mechanicznym, którego wartość NDS  
zależy od zawartości wolnej krystalicznej krzemionki. Wobec tego wartości  
NDS pyłów, kształtujące się w zakresie od 0,3 mg/m<sup>3</sup> dla pyłu respirabilnego  
do 10 mg/m<sup>3</sup> dla pyłu całkowitego, jako kryterium oceny narażenia na pyły  
farmaceutyczne nie mogą być stosowane.

Na nieprawidłowość postępowania w odniesieniu do pyłów farmaceu-  
tycznych, zawierających z reguły duże ilości substancji farmakologicznie czyn-  
nych, które mogą stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia pracowników  
w warunkach powtarzającego się narażenia, wskazują podane niżej przykłady.

Jednorazowa dawka leku hormonalnego, np. ethiloestradiolu, wynosi 0,2 µg. Pracownik wykonujący prace technologiczne operuje substancją czynną w ilości 0,5–2 kg na jedną serię produkcyjną. Według danych literaturowych, dla osób pracujących w warunkach narażenia na estrogeny za dawkę niewywołującą efektów klinicznych należy uznać 0,3 µg/dzień. Jeżeli założyć, że osoby wykonujące pracę lekką wdychają w ciągu 8 godz. ok. 2,5 m<sup>3</sup> powietrza, to stężenie estrogenów w nim nie powinno przekraczać 0,2 µg/m<sup>3</sup>. Kliniczne objawy narażenia na estrogeny mogą pojawić się już przy stężeniu 20 µg/m<sup>3</sup>. Stężenia pyłu badane na stanowiskach ważenia komponentów do leków zwykle nie przekraczały wartości NDS pyłu całkowitego, tj. 10 mg/m<sup>3</sup>, i danego rodzaju pyłu respirabilnego. Na podstawie rezultatów badań pyłu całkowitego stanowisko zostało zaklasyfikowane (w świetle prawa) jako bezpieczne i na tej podstawie wyznaczono poziom ryzyka zawodowego.

Dobowe dawki terapeutyczne innych substancji hormonalnych wynoszą: progesteronu – od 10 do 400 mg, norgestimatu – 0,25 mg, fluocinolonu (syntetyczny glikokortykosteroid) – od 4 do 16 mg. Jednak w odniesieniu do żądano z wymienionych produktów nie ma danych na temat wartości NDS w warunkach narażenia zawodowego. Należy pamiętać, że stężenia w powietrzu na pewno nie powinny przekraczać dobowej dawki terapeutycznej. Pomiar stężenia pyłów wykonane podczas trwania różnych etapów technologicznych produkcji tych leków wynoszą od 0,5 mg/m<sup>3</sup> do kilkunastu mg/m<sup>3</sup>.

W pojedynczych próbach wykonywanych metodą stacjonarną wykazywano stężenia przekraczające 30 mg/m<sup>3</sup>, m.in. przy procesach odważania niektórych łatwo pyłących substancji, np. aerosilu czyli krzemionki koloidalnej.

Podobne sytuacje występują podczas produkcji innych leków, w tym bardzo niebezpiecznych leków cytostatycznych. Na przykład, zmierzone stężenia pyłu całkowitego na różnych etapach produkcji *N*-hydroksymocznika były na poziomie 0,2–3 mg/m<sup>3</sup>, a więc poniżej 0,5 wartości NDS nietoksycznych pyłów przemysłowych. Natomiast pomiary z zastosowaniem metody umożliwiającej ilościowe oznaczanie w powietrzu substancji czynnej wykazały, że stężenia *N*-hydroksymocznika w strefie oddychania operatora wykonującego homogenizację/granulację masy tabletkowej oraz kapsułkowanie leku wynosiły 0,34 mg/m<sup>3</sup>. Porównanie tych wartości stężeń z zalecaną przez producenta

wartością najwyższego dopuszczalnego stężenia *N*-hydroksymocznika w powietrzu na stanowiskach pracy, wynoszącą  $0,1 \text{ mg/m}^3$ , wskazuje na istotne ryzyko zagrożenia zdrowia.

Na wzmożone wchłanianie substancji dodatkowo wpływa fakt wykonywania pracy związanej ze zwiększonym wysiłkiem fizycznym. Z reguły pracownicy sekcji naważania w zakładach farmaceutycznych mają codzienny kontakt z kilkunastoma rodzajami substancji, które stanowią mieszaninę o niezidentyfikowanym wpływie na organizm. Cząstki znajdujące się w powietrzu mogą trafiać do organizmu drogą pokarmową lub oddechową. Hormony płciowe mają zdolność kumulowania się i osiągania relatywnie dużych stężeń, nawet gdy ich wchłanianie jest przeciętne. Niewielkie dawki hormonów mogą być także wchłaniane przez skórę.

Estrogeny mogą powodować obrzęki, nudności, wymioty, biegunkę, wysypki, wielopostaciowy rumień. Istnieje też ryzyko wystąpienia nowotworów czy zaburzeń psychicznych. Progesteron stosowany w preparatach antykoncepcyjnych może powodować trądzik, biegunkę, depresję, migrenę, przyrost wagi ciała, a nawet żółtaczkę. Skutki działania mieszaniny tych dwóch hormonów w nieokreślonych proporcjach są zupełnie nieprzewidywalne. Do oddziaływania substancji hormonalnych należy także dodać wpływ silnie obniżających ciśnienie leków kardiologicznych typu captopril lub silnie alergicznych leków gastrologicznych typu pantoprazol. Nieobojętny jest także wpływ na zdrowie preparatów witaminowych. Również substancje wypełniające, które wchodzi w skład leków (stearynian sodu, talk), zwykle stosowane w ilościach znacznie większych niż substancje czynne, mogą nie być obojętne dla zdrowia. Norprolac, który zawiera chlorowodorek lignokainy, może spowodować nagłe zaśnięcie, omdlenie, bezsenność, obrzęki, biegunkę itd. Dawka terapeutyczna tego leku wynosi 75–150  $\mu\text{g}/\text{dobę}$ . Dane o skutkach niepożądanych są umieszczane w ulotkach do leków. Dotyczą sytuacji, gdy lek trafia do organizmu po podaniu doustnym. W trakcie produkcji ta droga wchłaniania jest również możliwa, ale dawka jest niekontrolowana.

Mimo że ocena narażenia zawodowego na substancje chemiczne pracowników zatrudnionych przy produkcji leków nastęrcza wiele problemów, pracodawcy powinni zapewniać przeprowadzanie badań i okresowych pomia-

rów – zgodnie z zasadami podanymi w rozporządzeniu ministra zdrowia w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy [28] – w przypadku występowania na stanowisku pracy narażenia na substancje chemiczne, które w krajowych przepisach mają ustalone wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń (NDS).

W razie stwierdzenia przekroczeń wartości NDS czynnika szkodliwego dla zdrowia pracodawca powinien określić przyczyny tego stanu i niezwłocznie wprowadzić odpowiednie środki techniczne, technologiczne lub organizacyjne.

W przypadku braku określonych wartości NDS substancji farmakologicznie czynnych, rozwiązaniem jest wykorzystywanie przy ich ustalaniu kryteriów zaproponowanych przez Międzynarodową Grupę Techniczną IPCS, NIOSH lub OSHA, podanych w tabeli 6. Ustalenie w ten sposób zalecanego poziomu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń w powietrzu na stanowiskach dla tych substancji nie rozwiązuje jednak w dalszym ciągu problemu oceny narażenia zawodowego, ponieważ zakłady farmaceutyczne nie dysponują odpowiednimi metodami oznaczania substancji farmakologicznie czynnych w powietrzu na stanowiskach pracy i nie mają możliwości opracowania ich we własnym zakresie.

### **3.3. Ocena ryzyka zawodowego związanego z czynnikami chemicznymi**

Z powodu wzrostu liczby stwierdzonych zachorowań pracowników przemysłu farmaceutycznego, a także zgodnie z zaleceniami ustawy – Kodeks pracy oraz rozporządzeń wykonawczych dotyczących substancji i preparatów chemicznych w miejscu pracy [27], pracodawcy są zobowiązani do oceny i ograniczania ryzyka zawodowego związanego z narażeniem pracowników na niebezpieczne substancje chemiczne. Działania te powinny obejmować wszystkie stosowane w procesie produkcji leków substancje sklasyfikowane jako niebezpieczne ze względu na ich właściwości toksyczne, a także fizyko-

chemiczne, w tym również substancje farmakologicznie czynne, zaliczane do niebezpiecznych substancji chemicznych wykazujących jednocześnie działanie lecznicze.

Obecnie ocena ryzyka zawodowego związanego z występowaniem niebezpiecznych substancji czynnych farmakologicznie stanowi poważny problem dla zarządzających bezpieczeństwem i higieną pracy, przede wszystkim ze względu na brak kryteriów oceny (wartości NDS) oraz odpowiednich metod pomiaru stężeń tych substancji występujących w powietrzu na stanowiskach pracy lub zdeponowanych na skórze/ubraniach pracowników. Optymalnym rozwiązaniem wielu problemów związanych z oceną ryzyka chemicznego w zakładach farmaceutycznych byłoby ustalenie poziomów dopuszczalnych stężeń w powietrzu na stanowiskach pracy substancji czynnych stosowanych do produkcji leków i opracowanie metod ich oznaczania. Niestety, ustalenie tych wartości jest bardzo trudne, ponieważ dla substancji chemicznych farmakologicznie czynnych brak jest w piśmiennictwie danych toksykologicznych i epidemiologicznych.

W istniejącej sytuacji konieczne jest zatem dostarczenie pracodawcy odpowiednich narzędzi umożliwiających dokonywanie oceny ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na wszystkie niebezpieczne substancje chemiczne występujące w środowisku pracy w zakładach farmaceutycznych, które nie mają ustalonych wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń.

### **3.4. Zarządzanie ryzykiem – środki prewencji**

Do procesu wytwarzania leków odnoszą się zarówno przepisy bezpieczeństwa i higieny pracy, jak i przepisy prawa farmaceutycznego oraz zasady tzw. dobrej praktyki wytwarzania (GMP), [23, 29]. BHP bezpośrednio wiąże się z zapewnieniem bezpieczeństwa i ochroną zdrowia pracownika, a GMP dotyczy bezpieczeństwa i jakości produktu, ale w wielu obszarach, choć nie we wszystkich, oba systemy mają wpływ na kształtowanie warunków pracy.

Przy projektowaniu pomieszczeń i uzgadnianiu zasad i warunków wytwarzania muszą być spełnione ogólne wymagania BHP związane z parametrami

pomieszczeń i oświetlenia, rozwiązaniami węzła sanitarnego, szatni, stołówki itp. Zasady GMP dotyczą również parametrów temperatury i wilgotności, liczby wymian powietrza, rodzaju nawierzchni w pomieszczeniach produkcyjnych, rodzaju odzieży roboczej i środków ochrony indywidualnej.

Istnieje także obieg dokumentów, w których są opisywane kolejne etapy postępowania przy pobieraniu materiałów wyjściowych z magazynu, ich wstępnym badaniu określającym jakość, transporcie do miejsca wytwarzania, a następnie podczas poszczególnych etapów technologicznych. Obowiązują również procedury mycia i dezynfekcji urządzeń i pomieszczeń, pakowania i przekazywania produktu gotowego do kwarantanny, a następnie magazynowania i dystrybucji.

Służba BHP uczestniczy w kształtowaniu warunków pracy na każdym nadzorowanym etapie produkcji leku. Do jej obowiązków należy kontrola i uzgadnianie wszystkich dokumentów związanych z cyklem produkcyjnym, nadzór nad badaniami stężeń i natężeń czynników niebezpiecznych oraz zakresem i częstotliwością badań lekarskich, wykonywanie niezbędnych przeglądów warunków pracy na stanowiskach, dobór odpowiednich środków ochrony indywidualnej i przeprowadzanie szkoleń pracowników.

W przemyśle farmaceutycznym podstawową ochroną przed zagrożeniami chemicznymi są środki ochrony indywidualnej. Nie mniejsze znaczenie dla bezpieczeństwa i komfortu pracy mają rozwiązania organizacyjne. Natomiast środki ochrony zbiorowej, które według zasad BHP powinny być zapewnione w pierwszej kolejności, mają znaczenie drugorzędne ze względu na brak odpowiednich normatywów dla substancji farmakologicznie czynnych. Ich rola sprowadza się do zabezpieczenia wymagań GMP odnoszących się do warunków wytwarzania produktu gotowego.

Niezwykle ważnym i skutecznym środkiem ochrony zbiorowej jest hermetyzacja procesu wytwarzania, która z jednej strony stanowi ochronę produktu przed emisją różnego rodzaju cząstek pochodzących ze środowiska wytwarzania, w tym od pracownika, a z drugiej strony chroni pracownika przed szkodliwym działaniem składników wytwarzanego produktu.

Zgodnie z zaleceniami dyrektyw UE [20, 21] najważniejszym działaniem służącym ograniczaniu ryzyka zawodowego stwarzanego przez substancje

chemiczne jest substytucja, czyli zastosowanie bezpieczniejszych zamienników niebezpiecznych substancji chemicznych. Takie rozwiązanie nie jest możliwe w przypadku substancji farmakologicznej, gdyż jest ona z reguły jedyną substancją wykazującą pożądane działanie lecznicze.

Podczas produkcji leków, w postaci np. tabletek, niezbędny jest, z uwagi na zagrożenia związane z emisją pyłów do środowiska pracy, sprzęt ochrony układu oddechowego. Przy pracy związanej z wytwarzaniem leków z substancji farmakologicznie czynnych, które wykazują działanie rakotwórcze, mutagenne i szkodliwe na rozrodczość, konieczne jest stosowanie sprzętu izolującego układ oddechowy. Składa się on z maski zawierającej elementy filtrujące powietrze z cząstek stałych lub ciekłych i sprzętu oczyszczającego z wymuszonym przepływem powietrza, wyposażonego w kaptur.

Biorąc pod uwagę możliwość zaistnienia kontaminacji, wymagającej specjalnego nadzoru nad sprzętem ochrony indywidualnej, należy stosować głównie sprzęt jednorazowy. Sprzęt wielokrotnego użytku powinien być objęty specjalnymi procedurami mycia, dezynfekcji, konserwacji i kalibracji oraz wymiany filtra, jeśli nie spełnia on już funkcji ochronnej.

Nieodzownym elementem zabezpieczającym pracownika przed dermalnym przenikaniem substancji chemicznych są rękawice ochronne, odpowiednio dobrane do rodzaju czynnika i o właściwym czasie przebicia, czyli czasie od momentu kontaktu substancji chemicznej z zewnętrzną stroną rękawicy do chwili pojawienia się tej substancji na drugiej stronie rękawicy.

Służby techniczne pracujące w obszarze produkcji leków zawierających niebezpieczne substancje farmakologicznie czynne powinny stosować odzież jednorazową i obuwie robocze ze stosownymi certyfikatami, zapewniające komfort i bezpieczeństwo pracy. Zróżnicowanie pomieszczeń produkcyjnych w zakładach farmaceutycznych na klasy czystości narzuca również obowiązek wielokrotnej w ciągu dnia pracy zmiany rodzaju obuwia.

Przy produkcji farmaceutyków występują również zagrożenia fizyczne: obciążenie układu mięśniowo-szkieletowego związane z dużymi gabarytami urządzeń i ilością stosowanych wsadów produkcyjnych, zagrożenie hałasem, zwłaszcza przy automatycznych liniach pakujących, zagrożenia biologiczne podczas prac nad określaniem jałowości i stabilności preparatów farmaceu-

tycznych, nieprawidłowe parametry oświetlenia (często brak oświetlenia dziennego), nieodpowiednie warunki klimatyczne (brak możliwości otwierania okien, klimatyzacja), a także izolacja od otoczenia (pracownik zamknięty w sterylnym boksie) oraz uciążliwość wielokrotnych w ciągu dnia zmian odzieży podczas przechodzenia przez pomieszczenia zaklasyfikowane do różnych klas czystości. Czynnikiem dodatkowo obciążającym jest stres związany z odpowiedzialnością za jakość produktu.

Obiekty do wytwarzania środków leczniczych, które zawierają niebezpieczne substancje, m.in. hormony, antybiotyki, cytostatyki, powinny być oddzielone od innych obszarów wytwarzania i mieć oddzielne systemy doprowadzania i odprowadzania powietrza. Powinny również mieć pomieszczenia przejściowe wyposażone w natryski, z których korzystanie przez pracowników po opuszczeniu strefy produkcyjnej jest obowiązkowe. Pyły powstające podczas produkcji tego typu leków należy usuwać odkurzaczem, a następnie zbierać do oddzielnego kolektora i likwidować jako odpad niebezpieczny. Dodatkowym elementem ograniczającym ryzyko przy tego rodzaju produkcji jest rotacja pracowników, a także szkolenia, podczas których kładzie się nacisk na informacje o zagrożeniach i pomaga w zrozumieniu i stosowaniu bezpiecznych praktyk.

### **3.5. Ochrona zdrowia pracowników**

Opieka medyczna nad pracownikami zakładów farmaceutycznych wynika zarówno z obowiązujących przepisów prawnych, jak i charakteru produkcji, która wymaga zabezpieczenia produktu przed negatywnym wpływem człowieka będącego potencjalnym źródłem czynników chorobotwórczych. Pracownicy produkcyjni podlegają zatem specjalistycznym, dodatkowym badaniom lekarskim, które przeprowadza się na podstawie harmonogramów z ustalonym ściśle zakresem. Wynika on z rodzajów procesów produkcyjnych i obsługiwanych urządzeń, a także z faktu narażenia na substancje chemiczne podczas pracy.



Ze względu zarówno na liczne zagrożenia związane z procesem produkcji leków, jak i ochronę produktów, firmy farmaceutyczne zapewniają wszystkim pracownikom bezpłatne leczenie (w godzinach pracy) oraz dostęp do lekarza internisty i porad specjalistycznych.

Dobłą praktyką jest opracowywanie przez specjalistyczne placówki zasad opieki medycznej nad pracownikami narażonymi zawodowo na niebezpieczne substancje farmakologicznie czynne. Zasady te, opracowywane na zlecenie zakładów farmaceutycznych, mają formę zaleceń i pracodawca sam podejmuje decyzje co do stosowania się do nich.

Zgodnie z zaleceniami pracownicy produkcyjni powinni podlegać corocznym badaniom lekarskim: okulistycznym, laryngologicznym, neurologicznym, dermatologicznym, stomatologicznym i ginekologicznym oraz badaniom krwi i moczu. Takie podejście niewątpliwie może przyczynić się do wczesnego reagowania na zmiany w stanie zdrowia i diagnozowania tych zmian. Umożliwia także ustalenie ich przyczyn i podejmowanie odpowiednich środków zaradczych, skonsultowanych ze służbą BHP.

Wykonanie badań wykluczających lub potwierdzających schorzenia mogące być skutkiem narażenia na szkodliwe farmaceutyki wymaga poniesienia przez pracodawcę nakładów finansowych. Ponieważ nie ma podstawy prawnej obligującej do wykonania takich badań, pracodawca często z nich rezygnuje.

Na skierowaniu do lekarza pracownicy służby BHP powinni umieszczać wykaz czynników niebezpiecznych występujących na danym stanowisku pracy i wyniki pomiarów stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia uwzględnionych w obowiązującym wykazie NDS i NDN [25]. Należy również podać rodzaje substancji stosowanych do produkcji leków, z którymi pracownik ma kontakt. Wyniki pomiarów czynników, które mają ustalone wartości NDS i NDN, stanowią dla lekarza informację decydującą o przeprowadzeniu określonych badań [24]. Natomiast informacja o pracy w kontakcie z substancjami farmakologicznie czynnymi jest dla niego trudna do wykorzystania. Lekarz nie wie, jak długo trwa kontakt pracownika z daną substancją, jakie są drogi jej wchłaniania i jaką dawkę pracownik może wchłoniąć podczas zmiany roboczej, a także, jak substancja ta działa z innymi, współwystępującymi pod-

czas produkcji leków. Brak odpowiednich danych uniemożliwia zlecenie dodatkowych specjalistycznych badań.

W obecnie obowiązujących przepisach dotyczących badań okresowych pracowników zatrudnionych przy produkcji leków nie jest uwzględniony stan zdrowia danej osoby i jego związek z narażeniem na aktywne substancje chemiczne, a także jej płęć. Lekarze medycyny pracy nie mają żadnych wytycznych do oceny możliwości zatrudnienia potencjalnego pracownika przy produkcji konkretnego leku. W praktyce jest stosowany jedynie zakaz pracy przy produkcji penicyliny dla osób reagujących na nią uczuleniem.

W odniesieniu do substancji o działaniu rakotwórczym i mutagennym wymagane jest sporządzanie corocznych raportów zawierających dane na temat ich rodzaju i stosowanych ilości oraz dane osobowe osób pracujących w kontakcie z nimi. Dostarczane do przedsiębiorstwa karty charakterystyk substancji niebezpiecznych często zawierają informacje o ich rakotwórczym czy mutagennym działaniu. Jeżeli jednak dana substancja nie znajduje się w prawnie obowiązującym wykazie substancji o działaniu rakotwórczym i mutagennym [26], to podawanie informacji o jej stosowaniu budzi sprzeciw inspektora sanitarnego. W tej sytuacji pracownik pozostaje bez dokumentacji na temat rodzajów czynników o działaniu rakotwórczym czy mutagennym, z którym miał kontakt podczas swojej pracy zawodowej. Pomimo że prawnie obowiązująca lista substancji rakotwórczych i mutagennych jest listą otwartą, to informacje o działaniu rakotwórczym podawane w kartach charakterystyki substancji niebezpiecznej nieuwzględnionej na tej liście, nie są brane pod uwagę.

Podobne problemy dotyczą prawnie obowiązującego wykazu chorób zawodowych. W wykazie tym nie zostały uwzględnione choroby, których przyczyną jest wykonywanie prac związanych z produkcją farmaceutyczną.

## 4. Propozycje metod oceny ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na środki farmakologicznie czynne

Ocena ryzyka zawodowego związanego z występowaniem czynników chemicznych, w tym również substancji farmakologicznie czynnych, jest procesem badania ich niebezpiecznych właściwości i warunków, w jakich ludzie mają z nimi zawodowy kontakt, w celu określenia zagrożeń oraz ewentualnej szkody, z uwzględnieniem możliwej osobniczej wrażliwości pracownika.

W przypadkach narażenia na kilka czynników chemicznych należy oceniać ryzyko powodowane przez wszystkie te czynniki łącznie. Ocena ryzyka zawodowego powinna dotyczyć również okresów pracy związanych ze zwiększonym narażeniem (remonty, naprawy maszyn i urządzeń stosowanych na ocenianych stanowiskach pracy itp.) i być ponownie przeprowadzana, jeżeli zostały wprowadzone zmiany w składzie stosowanych czynników czy procesach technologicznych bądź nastąpił postęp wiedzy medycznej na temat oddziaływania określonego czynnika na zdrowie [27].

W ocenie ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na niebezpieczne substancje farmakologicznie czynne należy uwzględnić:

- niebezpieczne właściwości substancji
- drogi przedostawania się substancji do organizmu w warunkach narażenia zawodowego (układ oddechowy, skóra i błony śluzowe, układ pokarmowy)
- wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń substancji w środowisku pracy, jeżeli są ustalone (w razie braku ustalonych wartości w przepisach krajowych, należy je określić według omówionych wcześniej kryteriów)

- częstotliwość stosowania substancji i rzeczywisty czas narażenia pracownika
- ilość stosowanej substancji
- obecność innych substancji w ocenianym procesie/na ocenianym stanowisku
- liczbę osób pracujących na ocenianym stanowisku (w tym kobiet, kobiet w ciąży i okresie karmienia, młodocianych)
- środki ochrony zbiorowej i indywidualnej stosowane w ocenianym procesie/na ocenianym stanowisku
- opinie lekarzy przemysłowych, wyniki badań lekarskich pracowników, analizy chorób zawodowych i wypadków przy pracy w ocenianym procesie/na ocenianym stanowisku, jeżeli są dostępne.

Przy ocenie ryzyka należy brać pod uwagę wszystkie substancje farmakologicznie czynne, na które pracownicy mogą być narażeni w danym czasie, a także uwzględnić różne skutki krótko- i długotrwałego narażenia na farmaceutyki.

W odniesieniu do substancji chemicznych stosowanych w zakładach farmaceutycznych, a przede wszystkim niebezpiecznych substancji farmakologicznie czynnych, których wartości normatywne nie zostały ustalone w przepisach krajowych, zaleca się uproszczoną, jakościową metodę oceny ryzyka zaproponowaną przez Komisję Europejską [22], opublikowaną w krajowym piśmiennictwie [15, 17]. Podstawą tej metody jest ocena trzech zmiennych:

- podstawowego zagrożenia daną substancją chemiczną (kategoria zagrożenia oceniona na podstawie zwrotów określających zagrożenia, tzw. zwrotów R)
- skłonności substancji do przedostawania się do środowiska – lotności cieczy, łatwość tworzenia pyłów ciał stałych
- ilości substancji użytej w ocenianej operacji.

W zależności od tych zmiennych wyznacza się przewidywany poziom ryzyka zawodowego, stosując następujące zasady:

▶ **ustalenie zagrożenia dla zdrowia pracowników daną substancją/preparatem chemicznym**

Podstawowym źródłem informacji o zagrożeniach powodowanych przez czynniki chemiczne są etykiety na opakowaniach oraz karty charakterystyk. Na podstawie zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia (zwroty R), umieszczonych na etykiecie lub w karacie charakterystyki stosowanego produktu, czynniki chemiczne klasyfikuje się do 5 kategorii zagrożenia – A, B, C, D i E. W załączniku 1. podano kryteria klasyfikacji do poszczególnych kategorii na podstawie zagrożeń wynikających z właściwości toksycznych czynników chemicznych

▶ **ustalenie skłonności substancji chemicznej do przedostawania się do środowiska**

Czynniki chemiczne klasyfikuje się do trzech kategorii: wysokiej, średniej lub niskiej skłonności do przedostawania się do środowiska, biorąc pod uwagę lotność i temperaturę roboczą cieczy, które definiują zdolność substancji do parowania, oraz skłonność ciał stałych do tworzenia pyłów. Wykres i tabela przedstawione w załączniku 2. zawierają dane ułatwiające ustalenie poziomu skłonności przedostawania się substancji do powietrza na ocenianych stanowiskach pracy. W razie wątpliwości substancje należy klasyfikować do wyższej kategorii

▶ **ustalenie ilości substancji użytej w ocenianym procesie**

W zależności od masy lub objętości wykorzystywanych czynników chemicznych ilość jest klasyfikowana jako mała, średnia i duża, według danych podanych w załączniku 2.

▶ **ustalenie poziomu ryzyka zawodowego**

Przewidywany poziom ryzyka zawodowego ustala się na podstawie trzech przedstawionych wyżej zmiennych, stosując zasady podane w załączniku 3. Brane są pod uwagę cztery poziomy ryzyka, z których każdy jest związany z odpowiednią strategią prewencji, zawsze znajdującą odniesienie do ogólnych zasad prewencji podanych w dyrektywach UE [20, 21].

W odniesieniu do substancji chemicznych, które mają ustalone wartości NDS, ryzyko zawodowe należy oszacować na podstawie wielkości charakteryzujących narażenie, a więc wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń – NDS, NDSC<sub>h</sub>, NDSP oraz wyników pomiarów stężeń tych substancji w środowisku pracy. Zgodnie z tą zasadą ocena ryzyka zawodowego może być przeprowadzona jedynie dla kilku substancji farmakologicznie czynnych stosowanych zakładach farmaceutycznych.

Wyróżnia się trzy poziomy ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na substancje chemiczne, dla których w krajowym ustawodawstwie są ustalone wartości normatywów higienicznych [17]:

- ryzyko małe (M), pomijalne, jeżeli wyznaczone wskaźniki narażenia przy ocenie zgodności warunków pracy z wartościami NDS oraz dodatkowo NDSC<sub>h</sub> lub NDSP są mniejsze od 0,5 tych wartości
- ryzyko średnie (Ś), akceptowalne, jeżeli wyznaczone wskaźniki narażenia są równe lub większe od 0,5 wartości dopuszczalnych NDS, NDSC<sub>h</sub> lub NDSP, ale nie przekraczają tych wartości
- ryzyko duże (D), nieakceptowalne, jeżeli wskaźniki narażenia są większe od wartości dopuszczalnych NDS, NDSC<sub>h</sub> lub NDSP.

Przyjęta zasada oceny ryzyka zawodowego nie dotyczy substancji o działaniu rakotwórczym, prawdopodobnie rakotwórczym i mutagennym [27]. W przypadku występowania tych substancji w środowisku pracy ryzyko dla wszystkich pracowników jest zawsze duże, jeżeli wskaźniki narażenia są równe lub większe od 0,1 wartości dopuszczalnych NDS. Jeśli stężenia w powietrzu są mniejsze od 0,1 wartości NDS, ryzyko szacuje się jako średnie.

Personel zakładów farmaceutycznych jest jedną z najbardziej sfeminizowanych grup zawodowych. Ocena ryzyka zawodowego związanego z występowaniem substancji chemicznych w środowisku pracy musi więc być rozpatrywana z uwzględnieniem specyficznej reakcji organizmu kobiecego. Związane jest to przede wszystkim z występowaniem w środowisku pracy czynników mogących być przyczyną zaburzeń płodności, powikłań w przebiegu ciąży czy wad wrodzonych u potomstwa, a także substancji o działaniu rakotwórczym i mutagennym.

# 5. Przykładowa ocena ryzyka zawodowego związanego z narażeniem na substancje chemiczne w zakładach farmaceutycznych

## 5.1. Produkcja leku cytostatycznego Hydroxycarbamidum 100 mg (kapsułki)

### IŁOŚCIOWA OCENA RYZYKA ZAWODOWEGO

**Etap I** – Zebranie informacji na temat używanych substancji chemicznych oraz warunków pracy podczas procesu produkcji leku

#### Opis badanego procesu

Ocena ryzyka zawodowego pracowników związanego z narażeniem na N-hydroksymocznik została przeprowadzona w zakładzie farmaceutycznym produkującym produkt leczniczy w postaci kapsułek. Proces produkcji tego produktu składa się z następujących etapów:

- granulacji
- homogenizacji substancji czynnej ze skrobią
- kapsułkowania
- pakowania.

Przy produkcji są zatrudniani wyłącznie mężczyźni. Prace w warunkach narażenia na substancję czynną trwają do 4 godz., co drugi dzień.

Granulacja i homogenizacja odbywają się w czasie jednej zmiany roboczej, w pomieszczeniu A o kubaturze 27 m<sup>3</sup>. Krotność wymian powietrza w pomieszczeniu wynosi 43. Podczas granulacji, która trwa 180 min, operator

urządzeń w odstępach ok. 15 min wchodzi do pomieszczenia i ręcznie, plastikową szuflą, zasypuje do granulatora substancję czynną i wypełniacz (łącznie ok. 50 min). Po uzupełnieniu granulatora operator przebywa w osobnym pomieszczeniu. Poddawana obróbce mieszanina zawiera 62,5% substancji czynnej. Podczas zmiany roboczej przerabia się 160 kg masy zawierającej 100 kg *N*-hydroksymocznika i 60 kg skrobi ziemniaczanej suszonej. Następnie operator ręcznie wsypuje zgranulowaną mieszaninę do mieszalnika, w którym odbywa się homogenizacja (rys. 2). Proces ten trwa 60 min. W tym czasie pracownik dwukrotnie przebywa w pomieszczeniu roboczym (łącznie ok. 20 min). Po zakończeniu homogenizacji opuszcza pomieszczenia produkcyjne. Czynności związane z granulacją i homogenizacją trwają 4 godz.



**Rys. 2.** Granulacja i homogenizacja *N*-hydroksymocznika

Po zakończeniu homogenizacji pomieszczenie jest sprzątane – usuwa się pył osiadły na urządzeniach, podłodze i ścianach – a następnie odkażane w celu zapewnienia wymaganej czystości mikrobiologicznej. Sprzątanie trwa ok. 1 godz.

W sprzątniętym pomieszczeniu A kolejny operator przez 4 godz. wykonuje czynności związane z ręcznym kapsułkowaniem mieszaniny (rys. 3). Przez



połowę czasu trwania zmiany roboczej ma bezpośredni kontakt z substancją czynną. Czynności związane z kapsułkowaniem odbywają się nie częściej niż co drugi dzień.

Na kolejnej zmianie roboczej, w pomieszczeniu B o kubaturze 26 m<sup>3</sup>, powierzchnia kapsułek jest oczyszczana z pyłu i kapsułki są pakowane. Krotność wymian powietrza w pomieszczeniu wynosi 14.



**Rys. 3.** Kapsułkowanie *N*-hydroksymocznika

### Środki ochrony zbiorowej

Ze względu na zaklasyfikowanie substancji czynnej *N*-hydroksymocznika do grupy substancji o działaniu mutagennym, proces produkcji produktu leczniczego odbywa się w pomieszczeniach wyposażonych w wysoko sprawną wentylację ogólną. Zarówno powietrze doprowadzane do pomieszczeń, jak i odciągane z nich jest oczyszczane przez filtry. Z pomieszczenia A powietrze jest odciągane poprzez ssawki zasypu i odbioru kapsułek z kapsułkarki oraz odciąg zasypu granuladora przez odpylacz pulsacyjny typ OZ-08-WO i filtr HEPA. Z pomieszczenia B powietrze odciąga wentylator dachowy poprzez filtry F-9. Odkurzacz CFM 127 z filtrem H-13 pochłania zapyłone powietrze przez ssawki umieszczone w pomieszczeniu B nad stołem sortowania kapsułek

i przez odciąg z mieszalnika w pomieszczeniu A. Krotność wymian powietrza w pomieszczeniu A wynosi 43, w pomieszczeniu B – 14. W pomieszczeniach panuje nadciśnienie: w pomieszczeniu A – 15 Pa, w pomieszczeniu B – 10 Pa, co zapobiega wprowadzeniu zanieczyszczonego mikrobiologicznie powietrza do pomieszczeń produkcyjnych i wydostawaniu się pyłów z tych pomieszczeń. Wszystkie urządzenia wykorzystywane w produkcji produktu leczniczego: granulador, mieszalnik i kapsułkarka, są wyposażone w wyciągi miejscowe.

### Środki ochrony indywidualnej

Operatorzy wykonujący czynności związane z granulowaniem, homogenizowaniem i kapsułkowaniem kapsulek są wyposażeni w izolujący sprzęt ochronny składający się z (rys. 4):

- kombinezonu pyłoszczelnego typu Tyvek plus
- ochraniaczy długich na obuwiu
- rękawic lateksowych
- sprzętu ochrony dróg oddechowych z doprowadzeniem czystego powietrza typ Jupiter 3M firmy 3M.



**Rys. 4.** Wyposażenie w środki ochrony indywidualnej pracownika na wydziale *N*-hydroksymocznika

Kombinezony, ochraniacze na nogi i rękawice są jednorazowego użytku. Sprzęt ochrony dróg oddechowych jest po każdej zmianie roboczej czyszczony i odkażany.

Operatorzy wykonujący czynności związane z sortowaniem kapsułek są wyposażeni w izolujący sprzęt ochronny składający się z:

- kombinezonu pyłoszczelnego typu Tyvek plus
- ochraniaczy długich na obuwiu
- rękawic lateksowych
- maski przeciw pyłowej trójwarstwowej 3M
- okularów ochronnych.

Przed rozpoczęciem pracy w pomieszczeniu A operator przechodzi przez śluzę o powierzchni 5,04 m<sup>2</sup>, w której zostawia odzież ze strefy czarnej i zakłada kombinezon, ochraniacze długie na obuwiu i rękawice. Przed wejściem do pomieszczenia A zakłada sprzęt ochrony dróg oddechowych (rys. 4). Operator pracujący przy sortowaniu kapsułek w pomieszczeniu B przed rozpoczęciem pracy przechodzi przez śluzę C, w której zostawia odzież ze strefy czarnej i zakłada kombinezon, ochraniacze długie na obuwiu, rękawice, maskę 3M i okulary ochronne. Po zakończeniu pracy wchodzi do śluzy o powierzchni 2,2 m<sup>2</sup>, odkurza ubranie jednorazowe odkurzaczem wodnym DS 5500 wyposażonym w filtr HEPA-Plus, zdejmuje je i przechodzi do kolejnej śluzy, gdzie przebiera się w ubranie ze strefy czarnej.

### **Środki organizacyjne**

Przy procesach produkcyjnych z wykorzystaniem *N*-hydroksymocznika są zatrudniani wyłącznie mężczyźni. Czas pracy w warunkach narażenia na substancję czynną ograniczono do 4 godz., co drugi dzień. Pomieszczenie A jest oznakowane tablicą informującą o niebezpiecznych właściwościach *N*-hydroksymocznika. Zabronione jest przebywanie w tym pomieszczeniu osób nieupoważnionych.

## **Etap II** – Identyfikacja niebezpiecznych substancji chemicznych na stanowisku homogenizacji/granulowania i kapsułkowania Hydroxycarbamidum

W tabeli 10 podano substancje chemiczne występujące na stanowiskach pracy:

- operatora wykonującego granulację i homogenizację masy tabletkowej
- operatora wykonującego kapsułkowanie
- pracownika wykonującego czynności związane z czyszczeniem i segregowaniem kapsułek.

**Tabela 10.** Substancje chemiczne na stanowisku produkcji Hydroxycarbamidum 100 mg

<b>Substancja chemiczna</b>	<b>Numer zwrotu R</b>	<b>OEL*</b>
N-hydroksymocznik	<b>R46</b> – może powodować dziedziczne wady genetyczne <b>R62</b> – możliwe ryzyko upośledzenia płodności <b>R63</b> – możliwe ryzyko szkodliwego działania na dziecko w łonie matki <b>R33</b> – niebezpieczeństwo kumulacji w organizmie	0,1 mg/m <sup>3</sup>
Skrobia	niesklasyfikowana jako niebezpieczna substancja	–

\* Wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia zalecana przez producenta.

N-hydroksymocznik działa drażniąco i uczulająco na skórę, może powodować podrażnienie błon śluzowych oczu, układu oddechowego i pokarmowego, a także aplazję szpiku kostnego. Badania wskazują na jego działanie mutagenne. Działa szkodliwie na reprodukcję i rozrodczość zwierząt doświadczalnych. Jest inhibitorem syntezy DNA u ludzi. N-hydroksymocznik o dużym stężeniu może szkodliwie oddziaływać na nerki i wątrobę w warunkach powtarzającego się narażenia. Uszkadza również ośrodkowy układ nerwowy,

powoduje utratę włosów i rogowacenie skóry. Substancja jest sklasyfikowana jako szkodliwa.

W procesie produkcji leku pracownicy są narażeni na *N*-hydroksymocznik w postaci cząstek stałych. Istnieje potencjalna możliwość przenikania substancji przez skórę ze względu na jej małą masę cząsteczkową – 70, i dobrą rozpuszczalność w wodzie (w dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na ten temat).

#### **Warunki pracy:**

- czynności są wykonywane w pomieszczeniach z wysoko sprawną wentylacją ogólną
- każde urządzenie ma ssawki wentylacji miejscowej
- każdy z pracowników jest wyposażony w środki ochrony indywidualnej zabezpieczające przed wchłanianiem *N*-hydroksymocznika zarówno przez drogi oddechowe, jak i przez skórę.

#### **Wyniki badań lekarskich**

Lekarz medycyny pracy nie stwierdził u pracowników zatrudnionych przy produkcji Hydroksycarbamidum:

- podrażnień i uczuleń
- wypadania włosów
- rogowacenia naskórka
- zmian w nerkach i wątrobie
- zmian psychoneurologicznych.

#### **Etap III – Pomiar stężeń *N*-hydroksymocznika w powietrzu na stanowiskach pracy**

Ocena narażenia inhalacyjnego została przeprowadzona zgodnie z ogólnie obowiązującymi zasadami podanymi w normach polskich i europejskich [33]. Pomiary stężeń *N*-hydroksymocznika przeprowadzono w strefie oddychania pracowników zatrudnionych w procesie produkcji. Do oznaczania stę-

żeń substancji w powietrzu została wykorzystana procedura analityczna opracowana specjalnie dla procesu produkcji leku cytostatycznego. Próbkę powietrza pobrano w strefie oddychania dwóch pracowników:

- obsługującego granulator i homogenizator (pracownik I)
- obsługującego kapsułkarkę (pracownik II).

Warunki pobierania próbek powietrza i wyniki pomiarów stężeń *N*-hydroksymocznika podczas produkcji podano w tabeli 11.

**Tabela 11.** Wyniki pomiarów stężeń *N*-hydroksymocznika

Numer próbki	Miejsce pobierania próbki	Czas pobierania próbki/szybkość przepływu, min/L/min	Oznaczona zawartość w próbce, µg	Stężenie oznaczone w powietrzu, mg/m <sup>3</sup>
Pracownik I – granulacja i homogenizacja				
P1	w strefie oddychania	200 / 2	135,64	0,34
Pracownik II – kapsułkowanie				
P8	w strefie oddychania	240 / 2	25,80	0,092

#### **Etap IV – Ocena narażenia zawodowego**

Na podstawie stężeń *N*-hydroksymocznika oznaczonych w powietrzu w strefie oddychania pracowników obliczono wskaźniki narażenia, z uwzględnieniem czasu narażenia, korzystając ze wzoru:

$$C_{wt} = C_w \frac{t}{40}$$

gdzie:

$C_w$  – stężenie średnie ważone

$t$  – rzeczywisty czas pracy w ciągu tygodnia, godz.

Następnie ustalono relacje tych wskaźników narażenia do zaproponowanej wartości dopuszczalnego poziomu narażenia na *N*-hydroksymocznik – 0,1 mg/m<sup>3</sup>. Wyniki oceny narażenia zawodowego pracowników zatrudnionych przy granulacji i homogenizacji oraz kapsułkowaniu podano w tabeli 12.

**Tabela 12.** Ocena narażenia inhalacyjnego pracowników zatrudnionych przy produkcji *N*-hydroksymocznika

Stanowisko pracy	Czas narażenia w tygodniu, godz.	OEL, mg/m <sup>3</sup>	Oznaczone stężenie, mg/m <sup>3</sup>	Wskaźnik narażenia C <sub>wt</sub> , mg/m <sup>3</sup>	Krotność OEL
Pracownik I – granulacja i homogenizacja	12	0,1	0,34	0,10	1,0
Pracownik II – kapsułkowanie	12	0,1	0,092	0,02	0,2

## Etap V – Ocena ryzyka zawodowego

### Pracownik I – obsługa granulatora i homogenizatora

Wyniki oceny narażenia inhalacyjnego na *N*-hydroksymocznik pracowników zatrudnionych przy produkcji kapsułek Hydroxycarbamidum 100 mg wykazały, że poziom stężenia tego związku w strefie oddychania pracownika zatrudnionego przy granulacji i homogenizacji był na poziomie 1 OEL.

### Pracownik II – obsługa kapsułkarki

Wyniki oceny narażenia inhalacyjnego na *N*-hydroksymocznik pracownika zatrudnionego przy kapsułkowaniu wykazały, że poziom stężenia tego związku w strefie oddychania był na poziomie 0,2 OEL.

Taki poziom narażenia oznacza, że ryzyko na tych stanowiskach pracy jest duże, ponieważ *N*-hydroksymocznik to substancja sklasyfikowana jako szkodliwa, mutagenna i działająca szkodliwie na rozrodczość.

Wynik oceny ryzyka na tym stanowisku należy jednak skorygować z uwagi na fakt, że:

- pracownicy wykonujący czynności związane z granulacją i homogenizacją oraz kapsułkowaniem są wyposażeni w środki ochrony indywidualnej prawidłowo dobrane i zabezpieczające przed inhalacyjnym i dermalnym wchłanianiem *N*-hydroksymocznika

- podjęto odpowiednie środki organizacyjne (skrócony czas pracy w warunkach narażenia, wykonywanie czynności tylko przez mężczyzn)
- lekarz medycyny pracy nie stwierdza u pracowników zmian chorobowych, które mogłyby być spowodowane narażeniem na *N*-hydroksymocznik.

Ostateczna ocena ryzyka zawodowego stwarzanego przez niebezpieczne substancje chemiczne dla obydwu pracowników zatrudnionych przy produkcji leku Hydroxycarbamidum 100 mg – **RYZIKO ŚREDNIE (AKCEPTOWALNE)**

## JAKOŚCIOWA OCENA RYZYKA ZAWODOWEGO

Jeśli nie ma możliwości przeprowadzenia pomiarów stężeń *N*-hydroksymocznika w powietrzu na stanowiskach pracy, oceny ryzyka można dokonać na podstawie metody opartej na analizie zagrożeń stwarzanych przez tę substancję, jej ilości stosowanej na ocenianym stanowisku pracy i skłonności do przedostawania się do powietrza w środowisku pracy.

**Etap I** – Zebranie informacji na temat używanych substancji chemicznych oraz warunków pracy podczas procesu produkcji leku.

**Etap II** – Identyfikacja niebezpiecznych substancji chemicznych na stanowisku homogenizacji/granulowania i kapsułkowania *N*-hydroksymocznika.

**Etap III** – Ustalenie kategorii zagrożenia na podstawie zwrotów R.

Przyjmując, że *N*-hydroksymocznik jest substancją szkodliwą, która może powodować dziedziczne wady genetyczne (**R46**), a wynikiem jej działania może być upośledzenie płodności (**R62**), a także możliwe ryzyko szkodliwego dzia-



łania na dziecko w łonie matki (**R63**), prace w warunkach narażenia na tę substancję należy zaliczyć do **KATEGORII ZAGROŻENIA E** (załącznik 1).

#### **Etap IV – Ocena ryzyka zawodowego**

Ze względu na kategorię zagrożenia E, bez analizowania dwóch pozostałych wskaźników: ilości substancji oraz jej skłonności do przedostawania się do powietrza, można ocenić, że *N*-hydroksymocznik stwarza **RYZKO DUŻE** (tabela 13).

**Tabela 13.** Zestawienie danych do oceny ryzyka zawodowego (załącznik 3)

<b>Substancja chemiczna</b>	<b>Numer zwrotu R</b>	<b>Kategoria zagrożenia</b>	<b>Poziom ryzyka</b>
<i>N</i> -hydroksymocznik	Xn; R46 R62, R63, R33	E	4

Z tych samych powodów jak przy ocenie ilościowej, wynik oceny ryzyka na tym stanowisku może być skorygowany.

Ostateczna ocena ryzyka zawodowego stwarzanego przez niebezpieczne substancje chemiczne dla obydwu pracowników zatrudnionych przy produkcji leku Hydroxycarbamidum 100 mg – **RYZKO ŚREDNIE (AKCEPTOWALNE)**

## **5.2. Produkcja Hydrocortisonum 20 mg (tabletki)**

### **JAKOŚCIOWA OCENA RYZYKA ZAWODOWEGO**

Z uwagi na brak w dostępnym piśmiennictwie zalecanych wartości NDS hydrokortyzonu oraz dostępności metod oznaczania go w powietrzu na stanowiskach pracy, ocena ryzyka zawodowego może być przeprowadzona metodą jakościową opartą na analizie zagrożeń, jego ilości i skłonności do przedostawania się do środowiska pracy.

## **Etap I** – Zebranie informacji na temat używanych substancji chemicznych oraz warunków pracy podczas procesu produkcji leku

### **Opis badanego procesu**

Na proces produkcyjny składają się następujące etapy (rys. 5):

- naważanie komponentów do leku
- przesiewanie materiałów wyjściowych pomocniczych przez sita do kontenera
- transport materiałów wyjściowych do pomieszczeń sekcji produkcji hormonów
- ważenie substancji czynnej hydrokortyzonu i dodanie jej do kontenera z substancjami pomocniczymi
- mieszanie komponentów wewnątrz kontenera
- granulacja fluidalna w podwyższonej temperaturze
- suszenie granulatu w suszarko granulatorze
- kalibracja granulatu w operacji przecierania przez przecierak
- homogenizacja granulatu
- tabletkowanie
- pakowanie.

Materiały wyjściowe pobrane z magazynu odważa się w sekcji naważalni, w ilościach zgodnych z recepturą:

- hydrokortyzon – 25 kg
- wapnia wodorofosforan dwuwodny – 81 kg
- skrobia ziemniaczana – 25 kg
- Powidon K-25 – 6,3 kg
- magnezu stearynian – 1,3 kg.

Podczas zmiany roboczej przerabia się ok. 140 kg mieszaniny, która zawiera 25 kg hydrokortyzonu.



**Rys. 5.** Urządzenie do granulowania i suszenia masy tabletkowej

Przed przystąpieniem do pracy pracownik zakładu w śluzach wymaganą odzież roboczą i wymagane środki ochrony indywidualnej. Każde pomieszczenie produkcyjne jest przed rozpoczęciem produkcji czyszczone środkami myjącymi, czyszczącymi i antyseptycznymi.

Wszystkie operacje są prowadzone w pomieszczeniach zaklasyfikowanych do odpowiednich – według wymagań GMP – klas czystości. Ważenie komponentów do leków dobywa się w przeznaczonym do tego celu pomieszczeniu, na wadze elektronicznej, na którą pracownik szuflą nakłada określone w procedurze ilości substancji. Odważone substancje przesiewa się następnie w systemie Servolift do kontenera MC 300 i miesza przez 5 min.

Wymieszane materiały wyjściowe (wodorofosforan wapnia, skrobię ziemniaczaną i hydrokortyzon) są załadowywane za pomocą lancy załadunkowej z kontenera MC 300 do suszarko granulatora, podgrzanego się do temperatury 40 °C. Dyszą natryskującą wprowadza się środek wiążący – spirytusowy roztwór poliwinylpirolidonu. Po zakończeniu procesu granulacji, trwającego ok. 120 min, w tym samym urządzeniu zostaje włączona opcja suszenia. Proces suszenia trwa ok. 50 min, po czym następuje automatyczny wyładunek

masy tabletkowej przez przecierak Herkules, który jednocześnie służy do kalibracji granulatu.

Po dodaniu do kontenera z przetartym granulem środka poślizgowego następuje 3-minutowa homogenizacja preparatu. Otrzymany granulat załaduje się do tabletkarki za pomocą kolumny Servolift i tabletkuje okrągłymi stemplami. Produkt luzem jest przekazywany na wymagany okres do kwarantanny, a następnie do pakowni, skąd zapakowany w blistry, opakowania wewnętrzne i opakowania zbiorcze trafia do magazynu wyrobów gotowych.

Po zakończeniu wszystkich etapów produkcji pomieszczenia granulołwni, przygotowania lepiszcza, tabletkowania i pakowania podlegają procedurom mycia i dezynfekcji. Pracownik obsługujący proces produkcyjny najpierw wykonuje czynności czyszczenia na sucho centralnym odkurzaczem. Następnie pomieszczenia są myte roztworami detergentów i dezynfekowane całościowo: ściany, sufity i podłogi. Urządzenia typu suszarko granulator myje się metodą CIP (*clean in place*). Pozostałe urządzenia są rozmontowywane, ich elementy układane na wózku i przewożone do myjni, w której są myte ręcznie, dezynfekowane ręcznymi spryskiwaczami, a następnie układane na półkach do wyschnięcia.

### **Środki ochrony zbiorowej**

Ze względu na właściwości Hydrocortizonum 20 mg, zaklasyfikowanego do substancji szkodliwych o działaniu teratogennym, proces produkcji leku odbywa się w pomieszczeniach wyposażonych w wysoko sprawną wentylację ogólną i klimatyzację. Powietrze doprowadzane do pomieszczeń produkcyjnych i odprowadzane z nich jest oczyszczane przez filtry H-13. Procesy przebiegające wewnątrz suszarko granulatora są hermetyczne, a urządzenie jest również bezpieczne pod względem pożarowym, gdyż ma wymaganą wytrzymałość ogniową. Pomieszczenia granulołwni i naważalni są wyłączone z cyrkulacji powietrza, aby substancje nie rozprzestrzeniały na inne obszary wydziału. Na stanowiskach tabletkowania, wyposażonych w wentylację ogólną, są dostępne przewożne odkurzacze z filtrem workowym do miejscowego pochłaniania pyłu. W pomieszczeniach produkcyjnych panuje nadciśnienie zapobie-

gające wydostawaniu się pyłów substancji do strefy pozaprodukcyjnej. Zasada utrzymywania podciśnienia dotyczy również śluz osobowych, w których pracownik przebiera się w odzież roboczą i zakłada środki ochrony indywidualnej. Elementem ochrony zbiorowej jest również odrębna, izolowana od reszty obszaru produkcyjnego sekcja produkcyjna, a także rotacja pracowników obsługujących sekcje produkcji hormonów. Dostęp do obszaru produkcji hormonów jest ograniczony śluzami osobowymi wyposażonymi w kabiny prysznicowe, w których pracownik ma obowiązek splukiwania się przed opuszczeniem tego obszaru.

Wydzielenie sekcji produkcji preparatów hormonalnych ogranicza liczbę osób pracujących w kontakcie z tymi substancjami do niezbędnego minimum.

### **Środki ochrony indywidualnej**

Operatorzy wykonujący czynności związane z naważaniem, granulowaniem, homogenizowaniem i tabletkowaniem są wyposażeni w izolujący sprzęt ochronny składający się z:

- kombinezonu pyłoszczelnego typu Tyvek classic
- rękawic lateksowych
- sprzętu ochrony dróg oddechowych z doprowadzeniem czystego powietrza typu Jupiter 3M firmy 3M.

### **Informacje na temat hydrokortyzonu**

#### ***Działanie***

Kortyzol jest naturalnym hormonem steroidowym wytwarzanym przez warstwę pasmowatą kory nadnerczy. Hydrokortyzon to kortykosteroid kory nadnerczy otrzymywany syntetycznie, o identycznej budowie jak kortyzol. W stężeniu fizjologicznym zapewnia równowagę metaboliczną gospodarki białkowo-węglowodanowej, zwiększa wytwarzanie glikogenu i przyspiesza rozpad białek w wątrobie, wpływa na mobilizację tłuszczów i zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. Zatrzymuje w organizmie sód i chlor, zwiększa wydalanie potasu, wapnia i fosforu z moczem. W większych stężeniach wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne i przeciw-

świądowe. Hydrokortyzon w ponad 90% wiąże się z białkami osocza. Jego działanie lecznicze utrzymuje się przez 6 godz., a okres półtrwania wynosi 1,5 godz. Hydrokortyzon nie przenika przez łożysko i barierę krew-mózg. Wydalany jest głównie z moczem.

### ***Drogi wchłaniania w warunkach narażenia zawodowego***

Znajdujące się w powietrzu cząstki hydrokortyzonu mogą dostawać się do organizmu drogą oddechową i pokarmową. Możliwe jest także wchłanianie się substancji przez skórę w wyniku narażenia kontaktowego.

### ***Dawki i stężenia***

W warunkach fizjologicznych dobowe wydzielanie kortyzolu wynosi ok. 20 mg, a stężenie we krwi waha się od 7 do 25  $\mu\text{g/l}$  i zależy przede wszystkim od czasu pobrania próbki. W celach terapeutycznych, do odtwarzania naturalnego rytmu dobowego wydzielania kortyzolu, podaje się go maksymalnie do 30 mg/dobę, z zachowaniem dobowego rytmu wydzielania. W leczeniu przeciwzapalnym minimalna dawka wynosi 60 mg/dobę, a maksymalna – 1500 mg/dobę.

### ***Niepożądane skutki działania***

Skutki stosowania hydrokortyzonu wiążą się głównie z jego oddziaływaniem na gospodarkę węglowodanową, tłuszczową i mineralną, a także niekorzystnym wpływem na ośrodkowy układ nerwowy. Istotne jest także działanie immunosupresyjne, związane z upośledzeniem tworzenia przeciwciał i zmniejszeniem reakcji komórkowych na zakażenia.

Nieliczne dane literaturowe wskazują, że skutkiem narażenia zawodowego na hormony glikokortykosteroidowe są głównie zmiany skórne w postaci zaczerwienienia twarzy czy rozstępów skóry brzucha oraz cushinoidalna budowa ciała. Niekiedy pracownicy zgłaszają objawy znacznego osłabienia, nudności i wymioty w okresach dłuższej przerwy w ekspozycji, sugerujące nagły niedobór hormonów sterydowych.

**Do prac w warunkach narażenia na hormony glikokortykosteroidowe nie powinny przystępować** kobiety w ciąży i w okresie karmienia, a także osoby z:

- zaburzeniami hormonalnymi dotyczącymi wydzielania hormonów sterydowych
- cukrzycą bądź nietolerancją glukozy
- zaburzeniami odporności
- zaburzeniami morfologicznymi (nadpłytkowość, nadkrwistość)
- nadciśnieniem tętniczym
- jaskrą
- nasiloną osteoporozą
- czynną chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy.

**Etap II** – Identyfikacja niebezpiecznych substancji chemicznych na stanowisku homogenizacji/granulowania i tabletkowania Hydrocortizonum 20 mg

Analizując przedstawione szczegółowe dane dotyczące procesu produkcji Hydrocortizonum 20 mg, można wskazać (tabela 14) substancje chemiczne występujące na stanowisku pracy operatora:

- wykonującego naważanie
- wykonującego granulację i homogenizację masy tabletkowej
- nadzorującego tabletkowanie.

**Tabela 14.** Substancje chemiczne na stanowisku produkcji Hydrocortizonum 20 mg

Substancja chemiczna	Numer zwrotu R
Hydrokortyzon	<b>R40</b> – ograniczone dowody działania rakotwórczego <b>R62</b> – możliwe ryzyko upośledzenia płodności <b>R63</b> – możliwe ryzyko szkodliwego działania na dziecko w łonie matki
Skrobia	niesklasyfikowana jako niebezpieczna substancja
Wapnia wodorofosforan dwuwodny	niesklasyfikowany jako niebezpieczna substancja
Skrobia ziemniaczana	niesklasyfikowana jako niebezpieczna substancja
Powidon K-25	niesklasyfikowany jako niebezpieczna substancja

### **Etap III – Ustalenie kategorii zagrożenia na podstawie zwrotów R**

Z uwagi na to, że hydrokortyzon jest substancją szkodliwą (Xn), dla której są ograniczone dowody działania rakotwórczego (R40), a także na możliwe ryzyko upośledzenia płodności (R62) oraz ryzyko szkodliwego działania na dziecko w łonie matki (R63), prace w warunkach narażenia na tę substancję należy zaliczyć do **KATEGORII ZAGROŻENIA D**.

### **Etap IV – Ustalenie skłonności substancji chemicznej do przedostawania się do środowiska**

Zdolność hydrokortyzonu do tworzenia pyłu ocenia się jako **WYSOKA**, ponieważ jest to substancja stała drobnokrystaliczna, która w trakcie użycia tworzy chmury pyłu.

### **Etap V – Klasyfikacja według użytej w procesie ilości substancji niebezpiecznej**

Ilość użytego hydrokortyzonu wynosi 25 kg, co oznacza ilość **ŚREDNIĄ**.

### **Etap VI – Ocena ryzyka**

Ryzyko zawodowe związane z narażeniem na niebezpieczne substancje chemiczne na stanowiskach operatorów zatrudnionych przy naważaniu, granulowaniu, homogenizowaniu i tabletkowaniu leku Hydrocortizonum 20 mg powinno być ocenione jako **RYZYKO DUŻE** (tabela 15).

**Tabela 15.** Zestawienie danych do oceny ryzyka zawodowego

Substancje chemiczne	Numer zwrotu R	Kategoria zagrożenia	Ilość	Lotność /tworzenie pyłu	Poziom ryzyka
Hydrokortyzon	Xn; R40, R62, R63	D	25 kg średnia	3	<b>4</b>

Wynik oceny ryzyka zawodowego należy jednak skorygować z uwagi na fakt, że:

- pracownik wykonujący czynności związane z naważaniem, granulacją i homogenizacją jest wyposażony w środki ochrony indywidualnej,



prawidłowo dobrane i zabezpieczające przed inhalacyjnym i dermalnym wchłanianiem hydrokortyzonu

- lekarz medycyny pracy nie stwierdza u pracowników zmian chorobowych, które mogłyby być spowodowane narażeniem na hydrokortyzon.

Ostateczna ocena ryzyka zawodowego stwarzanego przez niebezpieczne substancje chemiczne dla każdego z trzech pracowników zatrudnionych przy produkcji leku Hydrocortisonum 20 mg – **RYZIKO ŚREDNIE (AKCEPTOWALNE)**

## 6. Podsumowanie

Materiały przedstawione w poradniku dowodzą, że dostosowanie się pracodawców i zarządzających bezpieczeństwem i higieną pracy w zakładach farmaceutycznych do zaleceń krajowego ustawodawstwa dotyczącego zagrożeń chemicznych w pracy jest bardzo trudne. Podstawowym problemem jest przeprowadzanie oceny narażenia zawodowego na czynne substancje farmaceutyczne i związanego z nim ryzyka. Problem ten wynika przede wszystkim z braku kryteriów do oceny narażenia inhalacyjnego i dermalnego na te niebezpieczne dla zdrowia substancje oraz odpowiednich metod ich oznaczania w powietrzu na stanowiskach pracy, a także na skórze pracowników. Wykorzystywanie powszechnie stosowanej metody wykonywania pomiarów stężenia substancji w powietrzu na stanowisku pracy, obliczania odpowiednich wskaźników narażenia i ustalania ich relacji do wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń w przypadku substancji farmakologicznie czynnych jest z reguły niemożliwe ze względu na brak ustalonych dla tych substancji wartości dopuszczalnych stężeń, zarówno w krajowym ustawodawstwie, jak i w dyrektywach europejskich.

Do rozwiązania problemów zarządzania ryzykiem związanym z występowaniem zagrożeń chemicznych w zakładach farmaceutycznych może przyczynić się wdrożenie do praktyki zasad jakościowej metody oceny ryzyka, opartej na analizie zagrożeń dla zdrowia stwarzanych przez niebezpieczne substancje chemiczne scharakteryzowane zwrotami R, ilości stosowanych substancji oraz lotności lub łatwości tworzenia pyłów w warunkach produkcyjnych, a także zaangażowanie w proces oceny ryzyka lekarzy medycyny pracy mających wiedzę na temat zagrożeń dla zdrowia wynikających ze specyfiki prac prowadzonych w zakładach farmaceutycznych oraz przedstawicieli pracowników znających warunki pracy i środki prewencji stosowane na ocenianych stanowiskach pracy.

## Piśmiennictwo

1. ASHP, Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs, Drug Distribution and Control: Preparation and Handling - Technical Assistance Bulletin 1990, 49-64.
2. CCOHA 2006. Toxicity Classes: Hodge and Sterner Scale. Canadian Centre for Occupational Health and Safety <http://www.ccohs.ca/>
3. EFPIA 2006. The Pharmaceutical Industry in Figures – 2006 Edition European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, [http://www.efpia.org/6\\_publications/infigures2006.pdf](http://www.efpia.org/6_publications/infigures2006.pdf)
4. Eherts D.: *Control Banding from the Pharma Perspective: Staying Ahead of the Regulation*, Society of Chemical Hazard Communication. SCHC FALL 2004 Meeting, October 26–27, 2004, Arlington.
5. Farris J.P., Ader A.: *Assuring highly potent active ingredients safety: the SafeBridge Certification Program*. Chemistry Today 2004, 14-16.
6. Galwas M.: *Zagrożenia chemiczne w przemyśle farmaceutycznym*. Bezpieczeństwo Pracy 2006, 1, 4-7.

7. Harrison B.R.: *Exposure to hazardous drugs: time to reevaluate your program*. Am. J. Health. Syst. Pharm. 1999, 56(14), 1403.
8. Heron R.J.L, Pickering F.C.: *Health effects of exposure to active pharmaceutical ingredients (APIs)*. Occup. Med. 2003, 53(6), 357-362.
9. IACP Hazard Alert: Compounding with Hazardous and/or Potent Pharmaceuticals, International Academy of Compounding Pharmacists, 2003.
10. 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>
11. Kiffmeyer T.K., Kube C., Opiolka S., Sessink P.: *Vapour Pressures, Evaporation Behaviour and Airborne Concentrations of Hazardous Drugs: Implications for Occupational Safety*. Pharm. J. 2002, 268(7188), 331-337.
12. Kupczewska-Dobecka M., Konieczko K., Czerczak S.: *Substancje niebezpieczne w przemyśle farmaceutycznym*. Bezpieczeństwa Pracy, 2001, 10, 20-23.
13. OHSD, Cytotoxic Drugs, Occupational Health and Safety Division, 1999.
14. Pałczyński C., Walusiak J., Wągrowaska-Koski E., Dudek W., Witczak T., Świdorska-Kiełbik S.: *Zawodowe narażenie na preparaty i substancje hormonalne – skutki zdrowotne, opieka profilaktyczna nad pracownikami*. Łódź, IMP 2007.
15. Pośniak M.: *Ocena ryzyka zawodowego – narażenie na czynniki chemiczne*. Bezpieczeństwo Pracy 2005, 7-8, 27-31.
16. Pośniak M., Galwas M.: *Kryteria oceny narażenia zawodowego na niebezpieczne substancje farmaceutyczne*. Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2006, 2(52), 5-16.
17. *Ryzyko zawodowe. Metodyczne podstawy oceny*. Red. W.M. Zawieska. Warszawa, CIOP-PIB 2007.
18. Turci R., Sottani C., Spagnoli G., Minoia C.: *Biological and environmental monitoring of hospital personnel exposed to antineoplastic agents: a review of analytical methods*. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2003, 789(2), 169-209.
19. <http://www.pmrpublications.com>

20. Dyrektywa Rady 89/391/EWG z dnia 12 czerwca 1989 r. w sprawie wprowadzenia środków w celu poprawy bezpieczeństwa i zdrowia pracowników w miejscu pracy.
21. Dyrektywa Rady 98/24/WE z dnia 7 kwietnia 1998 r. w sprawie ochrony zdrowia i bezpieczeństwa pracowników przed ryzykiem związanym ze środkami chemicznymi w miejscu pracy (czternasta dyrektywa szczegółowa w rozumieniu art. 16 ust. 1 dyrektywy 89/391/EWG). DzUrz nr L 131 z 5 maja 1998 r., s. 279.
22. Dyrektywa 98/24/WE dotycząca środków chemicznych. Praktyczne wytyczne. Komisja Europejska, Dyrekcja Generalna ds. Zatrudnienia, Spraw Społecznych i Równości Szans. Luksemburg 2007.
23. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne. DzU 2004, nr 53, poz. 533, ze zm.
24. Rozporządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 30 maja 1996 r. w sprawie przeprowadzania badań lekarskich pracowników, zakresu profilaktycznej opieki zdrowotnej nad pracownikami oraz orzeczeń lekarskich wydawanych do celów przewidzianych w Kodeksie Pracy. DzU nr 69, poz. 332, ze zm.
25. Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 29 listopada 2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń substancji szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833; zm.: DzU 2005, nr 212, poz. 1769; DzU 2007, nr 161, poz. 1142; DzU 2009, nr 105, poz. 873.
26. Rozporządzenie 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, ze zm.
27. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 grudnia 2004 r. w sprawie substancji, preparatów, czynników lub procesów technologicznych o działaniu rakotwórczym lub mutagennym w środowisku pracy. DzU nr 280, poz. 2771, ze zm.
28. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2005 r. w sprawie badań i pomiarów czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 73, poz. 654, ze zm.

29. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2006 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki. DzU nr 194, poz. 1436.
30. Rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 18 grudnia 2006 r. w sprawie rejestracji, oceny, udzielenia zezwoleń i stosowanych ograniczeń w zakresie chemikaliów (REACH), utworzenia Europejskiej Agencji Chemikaliów, zmieniające dyrektywę 1999/45/WE oraz uchylające rozporządzenie Rady (EWG) nr 793/93 i rozporządzenie Komisji (WE) nr 1488/94, jak również dyrektywę Rady 76/769/EWG i dyrektywy Komisji 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/WE i 2000/21/WE. DzUzr. WE nr L 396 z 30 grudnia 2006 r., s. 1-794, ze zm.
31. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 4 września 2007 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie kryteriów i sposobu klasyfikacji substancji i preparatów chemicznych. DzU nr 174, poz. 1222; DzU 2004, nr 243, poz. 2440; DzU 2003, nr 17, poz. 1666, ze zm.)
32. Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006. DzUzr. UE nr L 353 z 31 grudnia 2008 r., s. 1-1355, ze zm.
33. PN-Z-04008-7:2002/Az:2004 *Ochrona czystości powietrza – Pobieranie próbek – Zasady pobierania próbek powietrza na stanowiskach pracy i interpretacji wyników.*

# Załączniki

## Załącznik 1

Klasyfikacja substancji chemicznych do pięciu kategorii zagrożenia **A B, C, D, E** (kategoria zagrożenia rośnie od A do E)

<b>Kategoria zagrożenia A</b>	
<b>Numer zwrotu R<sup>*)</sup></b>	<b>Nazwa zwrotu R</b>
R36	działa drażniąco na oczy
R36/38	działa drażniąco na oczy i skórę
R38	działa drażniąco na skórę
R65	działa szkodliwie; może powodować uszkodzenie płuc w przypadku połknięcia
R67	pary mogą wywoływać uczucie senności i zawroty głowy
Wszystkie substancje nieoznakowane żadnymi zwrotami R klasyfikującymi do grup B-E	
<b>Kategoria zagrożenia B</b>	
<b>Numer zwrotu R</b>	<b>Nazwa zwrotu R</b>
R20	działa szkodliwie przez drogi oddechowe
R20/21	działa szkodliwie przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą
R20/21/22	działa szkodliwie przez drogi oddechowe i po połknięciu
R20/22	działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
R21	działa szkodliwie w kontakcie ze skórą
R21/22	działa szkodliwie w kontakcie ze skórą i po połknięciu
R22	działa szkodliwie po połknięciu
<b>Kategoria zagrożenia C</b>	
<b>Numer zwrotu R</b>	<b>Nazwa zwrotu R</b>
R23	działa toksycznie przez drogi oddechowe
R23/24	działa toksycznie przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą
R23/24/25	działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
R23/25	działa toksycznie przez drogi oddechowe i po połknięciu

<b>Kategoria zagrożenia C</b>	
<b>Numer zwrotu R</b>	<b>Nazwa zwrotu R</b>
R24	działa toksycznie w kontakcie ze skórą
R24/25	działa toksycznie w kontakcie ze skórą i po połknięciu
R25	działa toksycznie po połknięciu
R34	powoduje oparzenia
R35	powoduje poważne oparzenia
R36/37	działa drażniąco na oczy i drogi oddechowe
R36/37/38	działa drażniąco na oczy, drogi oddechowe i skórę
R37	działa drażniąco na drogi oddechowe
R37/38	działa szkodliwie przez drogi oddechowe; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R41	ryzyko poważnego uszkodzenia oczu
R43	może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą
R48/20	działa szkodliwie przez drogi oddechowe; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R48/20/21	działa szkodliwie przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R48/20/21/22	działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R48/20/22	działa szkodliwie przez drogi oddechowe i po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R48/21	działa szkodliwie w kontakcie ze skórą; stwarza poważne zagrożenie zdrowia człowieka w następstwie długotrwałego narażenia
R48/21/22	działa szkodliwie w kontakcie ze skórą i po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R48/22	działa szkodliwie po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
<b>Kategoria zagrożenia D</b>	
<b>Numer zwrotu R</b>	<b>Nazwa zwrotu R</b>
R26	działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe
R26/27	działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą

<b>Kategoria zagrożenia D</b>	
<b>Numer zwrotu R</b>	<b>Nazwa zwrotu R</b>
R26/27/28	działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu
R26/28	działa bardzo toksycznie przez drogi oddechowe i po połknięciu
R27	działa bardzo toksycznie w kontakcie ze skórą
R27/28	działa bardzo toksycznie w kontakcie ze skórą i po połknięciu
R28	działa bardzo toksycznie po połknięciu
Rakotwórcza kat. 3, R40	ograniczone dowody działania rakotwórczego
R48/23	działa toksycznie przez drogi oddechowe; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R48/23/24	działa toksycznie przez drogi oddechowe i w kontakcie ze skórą; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R48/23/24/25	działa toksycznie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R48/23/25	działa toksycznie przez drogi oddechowe i po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R48/24	działa toksycznie w kontakcie ze skórą; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R48/24/25	działa toksycznie w kontakcie ze skórą i po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R48/25	działa toksycznie po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia
R60	może upośledzać płodność
R61	może działać szkodliwie na dziecko w łonie matki
R62	możliwe ryzyko upośledzenia płodności
R63	możliwe ryzyko szkodliwego działania na dziecko w łonie matki
R64	może oddziaływać szkodliwie na dzieci karmione piersią
<b>Kategoria zagrożenia E</b>	
<b>Numer zwrotu R</b>	<b>Nazwa zwrotu R</b>
R42	może powodować uczulenie w następstwie narażenia drogą oddechową

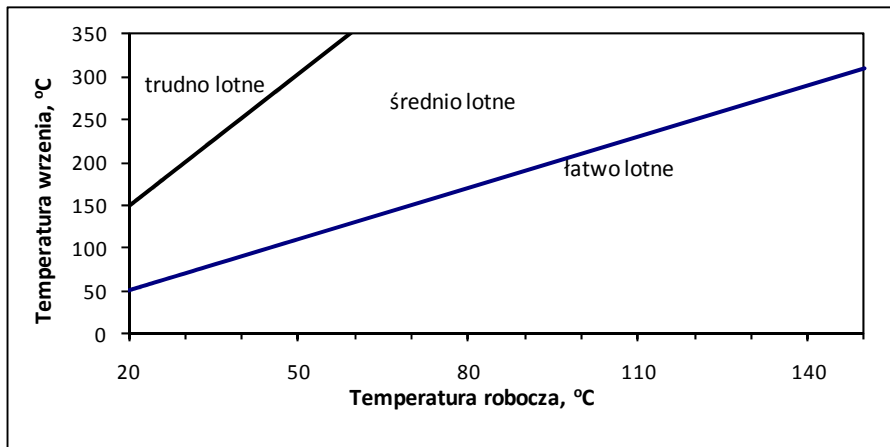


<b>Kategoria zagrożenia E</b>	
<b>Numer zwrotu R</b>	<b>Nazwa zwrotu R</b>
R42/43	może powodować uczulenie w następstwie narażenia drogą oddechową i w kontakcie ze skórą
R45	może powodować raka
R46	może powodować dziedziczne wady genetyczne
R49	może powodować raka w następstwie narażenia drogą oddechową
Mutagenna kat 3, R68	możliwe ryzyko powstania nieodwracalnych zmian w stanie zdrowia

\*) Zwroty R wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674.

## Załącznik 2

### Poziomy lotności cieczy



### Kategorie zdolności ciał stałych do tworzenia pyłów

Kategoria		
niska	średnia	wysoka
Substancje w formie granulek (kuleczek) bez skłonności do kruszenia. W czasie użytkowania nie tworzy się pył. Przykład: granulaty PCV, płatki wosku, nasiona itp.	Granulowane, krystaliczne ciała stałe. W czasie użycia tworzy się pył osiadający na powierzchniach. Przykład: detergenty w proszku	Proszki: drobne, miążskie, o małym ciężarze właściwym. W czasie użycia tworzą chmury pyłu utrzymujące się przez parę minut. Przykład: cement, sadza, kreda itp.

### Klasyfikacja czynników chemicznych według ilości użytej w ocenianym procesie

Ilość czynnika chemicznego	Ilość użyta w procesie
Mała	gramy lub mililitry
Średnia	kilogramy lub litry
Duża	tony lub metry sześciennie

## Wyznaczanie poziomów ryzyka

Kategoria zagrożenia A				
	Lotność/tworzenie pyłu			
Stosowana ilość	trudno lotne lub mała zdolność tworzenia pyłu	średnio lotne	średnia zdolność tworzenia pyłu	łatwo lotne lub wysoka zdolność tworzenia pyłu
Mała	1	1	1	1
Średnia	1	1	1	2
Duża	1	1	2	2
Kategoria zagrożenia B				
	Lotność / Tworzenie pyłu			
Stosowana ilość	trudno lotne lub mała zdolność tworzenia pyłu	średnio lotne	średnia zdolność tworzenia pyłu	duża lotność lub wysoka zdolność tworzenia pyłu
Mała	1	1	1	1
Średnia	1	2	2	2
Duża	1	2	3	3
Kategoria zagrożenia C				
	Lotność / Tworzenie pyłu			
Stosowana ilość	trudno lotne lub mała zdolność tworzenia pyłu	średnio lotne	średnia zdolność tworzenia pyłu	duża lotność lub wysoka zdolność tworzenia pyłu
Mała	1	2	1	2
Średnia	2	3	3	3
Duża	2	4	4	4

## Wyznaczanie poziomów ryzyka

Kategoria zagrożenia D				
	Lotność / Tworzenie pyłu			
Stosowana ilość	trudno lotne lub mała zdolność tworzenia pyłu	średnio lotne	średnia zdolność tworzenia pyłu	duża lotność lub wysoka zdolność tworzenia pyłu
Mała	2	3	2	3
Średnia	3	4	4	4
Duża	3	4	4	4
Kategoria zagrożenia E				
<p><b>W przypadku występowania substancji zaliczonych do kategorii zagrożenia E należy, niezależnie od pozostałych zmiennych, zaliczyć ryzyko do poziomu 4.</b></p>				