

**федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской
Федерации
(Сеченовский Университет)**

Методические рекомендации по дисциплине:

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

основная профессиональная образовательная программа
высшего образования - программа специалитета

33.05.01 Фармация



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Определение загрязняющих веществ в рабочей зоне.

Ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им.
А.П. Арзамасцева
Института Фармации им. А.П. Нелюбина
Салтыкова О.В.



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Использование высокоактивных субстанций в фармацевтической промышленности подвергает риску персонал, работающий непосредственно с **активными фармацевтическими субстанциями (АФС)** в производственных помещениях. АФС, используемые на фармацевтическом предприятии разработаны специально для оказания определенного фармакологического эффекта. Данный эффект необходим для терапии пациентов, однако, для операторов, работающих в производственных помещениях фармацевтических предприятий, он недопустим. В дополнение к этому, у подавляющего большинства лекарственных средств (ЛС) существуют токсические эффекты, которые увеличиваются с увеличением дозы.



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Для защиты персонала на фармацевтических предприятиях используются средства индивидуальной защиты (СИЗ) и средства индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД), специальные боксы для работы с высокотоксичными веществами и более того, все производственные помещения спроектированы специально для уменьшения риска воздействия токсических веществ на организм работников. Для оценки и контроля этого риска необходимо проводить экологический мониторинг рабочей зоны операторов в производственных помещениях .



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Неблагоприятное воздействие на организм человека тех или иных факторов производственной среды и трудового процесса является одной из причин получения травм и вреда для здоровья работников фармацевтических предприятий. Согласно Международной классификации предприятия химико-фармацевтической промышленности относятся к группе экологически опасных производств. Поэтому, особую актуальность приобретает проблема изучения экологической безопасности фармацевтического производства, оценка условий труда и разработка оздоровительных мероприятий. Для контроля состояния выпускаемых лекарственных средств, рекомендуется вводить систему экологического мониторинга в рабочей зоне фармацевтического предприятия для улучшения процессов производства и качества выпускаемых лекарственных препаратов.



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Производственный экологический мониторинг (ПЭМ) - часть международной системы контроля промышленных предприятий в сфере их взаимодействия с окружающей средой. промышленных предприятий в сфере их взаимодействия с окружающей средой. Согласно международному стандарту ISO 14000 и российскому ГОСТ Р 56059-2014 под производственным экологическим мониторингом понимают регулярные наблюдения за состоянием компонентов природной среды на территории, где функционирует предприятие. [Производственно-экологическим контролем](#) согласно вышеуказанным документам считается оценка деятельности самого предприятия, соблюдение им законодательных норм по охране окружающей среды, контроль сбросов и выбросов, управление отходами.



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Целями производственного экологического мониторинга является обеспечение организаций информацией о состоянии и загрязнении окружающей среды, необходимой им для осуществления деятельности по сохранению и восстановлению природной среды, рациональному использованию и воспроизводству природных ресурсов, предотвращению негативного воздействия хозяйственной и иной деятельности на окружающую среду и ликвидацию его последствий.



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Согласно трудовому кодексу РФ (ТК РФ) ст. 209 «Охрана труда - система сохранения жизни и здоровья работников в процессе трудовой деятельности». Хронические отравления возникают постепенно при длительном воздействии вредных веществ, проникающих в организм в относительно небольших количествах. Они развиваются вследствие накопления вредного вещества в организме (материальная кумуляция) или вызываемых им изменений (функциональная кумуляция).



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Основными задачами производственного экологического мониторинга и охраны труда являются:

1. регулярные наблюдения за состоянием и изменением окружающей среды в районе размещения объектов, оказывающих негативное воздействие на окружающую среду
2. прогноз изменения состояния окружающей среды в районе размещения объектов;
3. выработка предложений о снижении и предотвращении негативного воздействия на окружающую среду.
4. организация работы по обеспечению выполнения работниками требований охраны труда.



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Основными задачами производственного экологического мониторинга и охраны труда являются:

5. контроль за соблюдением работниками законов и иных нормативных правовых актов об охране труда, коллективного договора, соглашения по охране труда, других локальных нормативных правовых актов организации
6. организация профилактической работы по предупреждению производственного травматизма, профессиональных заболеваний и заболеваний, обусловленных производственными факторами, а также работы по улучшению условий труда.
7. информирование и консультирование работников организации, в том числе ее руководителя, по вопросам охраны труда.
8. изучение и распространение передового опыта по охране труда, пропаганда вопросов охраны труда.



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Причины проведения мониторинга:

При помощи экологического мониторинга возможно оценить загрязненность воздуха рабочей зоны вредными веществами, а так же определить остаточные количества активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) на поверхностях производственных помещений. Это необходимо для:

1. соблюдения нормативов ПДК и внутриорганизационных стандартов
2. создания и учреждения внутриорганизационных стандартов
3. проверки эффективности мер по предотвращению загрязнения на производстве
4. создания мер по предотвращению загрязнению на производстве
6. проверки новых технологических процессов
7. проведение эпидемиологических исследований
8. информирование персонала о загрязненности их рабочей зоны и об уровне риска
9. определение необходимых СИЗ и СИЗОД



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Пробоотбор. Взятие смывов с поверхности: Оборудование:

1. **Свабы** (стерильная паточка-тампон, предназначенная для взятия пробы на анализ. Сваб состоит из тканевой головки, являющейся носителем пробы, и держателя (палочки). Материал, из которого изготовлена головка, подюируется под конкретный аналит. Наиболее распространенные матеарилы – хлопок, вискоза, дакрон. Иногда сваб может быть заменен на стерильную салфетку.





СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Особенности

1. Улавливание и удержание мельчайших (вплоть до размера микроба) частиц
2. Выдерживают автоклавную обработку сухим жаром и паром
3. Не оставляют разводов
4. Пригодны для использования с чистящими и дезинфицирующими средствами на основе четвертичного хлорида аммония
5. Очищены в условиях чистых помещений, что обеспечивает сверхнизкий уровень отделения частиц, сухого остатка и ионов

свабов:



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Пробоотбор. Взятие смывов с поверхности: Оборудование:

2. Бумажный трафарет – представляет собой бумажную рамку квадратной формы шириной 2 см с внутренней стороной квадрата 10 см. следовательно, площадь внутреннего квадрата рамки составляет 100 см², что является средней площадью ладони человека. Таким образом, трафарет определяет площадь смыва с поверхности – 100 см².

3. Растворитель – выбирается исходя из анализа. Как правило, это дистиллированная вода, либо этанол. Перед пробоотбором, головку сваба опускают в растворитель, а затем проводят смыв.

4. Пробирка или «зип-лок». Используется для хранения и транспортировки пробы в носители.



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Подводя итог вышесказанному, для выполнения смыва с поверхности используется смоченный в соответствующему аналиту растворителе сваб, который выполняет смыв с поверхности, ограниченной трафаретом и равняющейся, как правило 100 см², затем сваб с пробой закрывается в пробирке с номером, соответствующей пробе.

Условия проведения: пробообор производится в конце смены или в конце технологического процесса. Выбор места для смыва осуществляется по локальным актам, принятым на конкретном предприятии либо в наиболее загрязненном месте. Также возможно взятие смывов с СИЗОД и рук операторов для оценки уровня вредных веществ, попавших на кожу работника без СИЗ. Нормативами для оценки допустимого содержания аналита в смывах с поверхностями являются внутриорганизационные стандарты. Единицы измерения концентрации аналита для смывов с поверхности – мг/100см².



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Протоколирование

Важнейшей составляющей мониторинга является ведение записей во время пробоотбора, так как они позволяют правильно интерпретировать результаты анализа.

Записи должны включать как минимум:

1. Дату измерений
 2. Количество и длительность (время начала и время конца) проб
 3. Название технологического процесса
 4. Имя оператора, на котором установлена персональная проба или, в случае стационарной пробы, подробное описание места установки устройства для пробоотбора
 5. наблюдения за действиями операторов, повлекшие за собой возможное увеличение содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Также поощряется фотографирование.
- На некоторых предприятиях приняты специальные протоколы для облегчения ведения записей.



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Хранение и транспортировка

Если лаборатория, где проводят анализ проб, находится не на предприятии, то необходимо обеспечить правильное хранение и транспортировку проб. Смывы с поверхности хранятся и перевозятся в пластиковых пробирках. Эти меры необходимы для избегания контаминации пробы. Для сохранения проб от разложения их хранят и перевозят в специальных условиях, которые зависят от напрямую от аналита. К таким условиям относятся температура, влажность, хранение в твердом виде или растворе. Данные условия устанавливаются внутриорганизационными стандартами под каждый конкретный аналит.



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Анализ

после доставки в лабораторию пробы смывают с носителя определенным растворителем, указанным во внутриорганизационных стандартах. Используют высокоточные методы анализа:

- 1) оптические (СФМ, фотоэлектроколориметрия)
- 2) хроматографические (газовая хроматограмма с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС) или высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС)).





СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

**Определение остаточных количеств активных
фармацевтических ингредиентов (АФИ) на поверхностях
производственных помещений
на примере**

Определения рибофлавина методом смыва (свабирования)



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Поверхность размером 10 см^2 тщательно протирают одним или несколькими влажными ватными дисками до полного удаления вещества (определяется визуально). Ватные диски помещают в коническую колбу емкостью $250,0\text{ мл}$, добавляют $100,0\text{ мл}$ воды, $1,0\text{ мл}$ ледяной уксусной кислоты и взбалтывают. Добавляют воду до общего объема $200,0\text{ мл}$, нагревают на водяной бане при помешивании в течение 15 мин и охлаждают. $10,0\text{ мл}$ полученного раствора помещают в мерную колбу емкостью $50,0\text{ мл}$, добавляют $2,0\text{ мл}$ $0,1\text{М}$ раствора натрия ацетата и доводят объем раствора водой до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны $\lambda\ 444\text{ нм}$.



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Расчет содержания рибофлавина проводят по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 200 \cdot 50}{10 \cdot 323 \cdot 100}$$

Где:

X – содержание рибофлавина, г/10 см²;

200, 50 – разведения, мл;

10 – объем аликвоты, мл;

323 – удельный показатель поглощения рибофлавина
 $E_{1\text{см}}^{1\%}$

при длине волны λ 444 нм;

100 – коэффициент пересчета



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Согласно рекомендациям допустимое количество остатков препарата должно соответствовать следующим критериям:

1. в максимальной суточной дозе препарата может содержаться не более 0,1 % средней терапевтической дозы любого произведенного перед ним препарата,
2. в препарате не должно содержаться более 10 ppm (particle per million) любого другого препарата,
3. после завершения процедур очистки на оборудовании не должно быть видимых следов.
4. предел содержания для определенных ингредиентов, являющихся аллергенами или сильнодействующими веществами, должен быть ниже предела обнаружения, установленного с помощью самых современных аналитических методов.