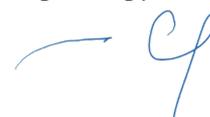


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Пожарнов Игорь Анатольевич

**Разработка аналитических методик определения лекарственных средств в воздухе
рабочей зоны фармацевтических предприятий**

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, профессор
Раменская Галина Владиславовна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Актуальные проблемы контроля уровня воздействия лекарственных средств на фармацевтическом предприятии	11
1.2. Система управления безопасностью на предприятии	14
1.3. Современные подходы к разработке аналитических методик контроля воздуха рабочей зоны	15
1.4. Нормативы фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны, как основа безопасности.....	17
1.5. Установление нормативов лекарственных средств в воздухе рабочей зоны фармацевтического предприятия.....	20
1.6. Описание и изучение свойств объектов исследования	22
1.7. Описание доступных в литературе методов количественного определения объектов исследования.....	23
1.7.1. Количественное определение тикагрелора.....	23
1.7.2. Количественное определение дапаглифлозина.....	23
1.7.3. Количественное определение осимертиниба	24
1.8. Требования к аналитическим методам, применяемым для анализа лекарственных средств в воздухе рабочей зоны.....	24
1.9. Инструментальные методы анализа, применяемые для контроля лекарственных средств в воздухе рабочей зоны.....	26
1.9.1. Сравнительная оценка хроматографических и спектрофотометрических методов определения лекарственных веществ в воздухе рабочей зоны	28
1.9.2. Хроматографические методы анализа	29
1.9.3. Спектральные методы анализа	30
1.10. Обобщение результатов литературного поиска	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	33
2.1 Объекты исследования	33
2.2. Оборудование, материалы и реактивы.....	33
2.2.1. Оборудование для отбора проб воздуха	33
2.2.2. Оборудование для количественного определения.....	34
2.2.3. Вспомогательное оборудование и расходные материалы.....	34
2.2.4. Реактивы.....	35
2.3. Условия измерений	35

2.4. Подготовка к выполнению измерений	36
2.4.1. Подготовка к анализу дапаглифлозина	36
2.4.2. Подготовка к анализу тикагрелора	38
2.4.3. Подготовка к анализу осимертиниба мезилата	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
3.1. Разработка методики количественного определения тикагрелора в воздухе рабочей зоны	45
3.2. Исследование дапаглифлозина в воздухе рабочей зоны	47
3.2.1. Методика измерения дапаглифлозина	47
3.2.2. Валидация методики измерения дапаглифлозина	47
3.2.3. Результаты исследования дапаглифлозина в воздухе рабочей зоны	57
3.2.4. Контроль содержания дапаглифлозина в воздухе рабочей зоны в соответствии с ОБУВ	61
3.3. Исследование тикагрелора в воздухе рабочей зоны.....	64
3.3.1. Методика измерения тикагрелора	64
3.3.2. Результаты исследования тикагрелора в пробах воздуха	65
3.3.3. Контроль содержания тикагрелора в воздухе рабочей зоны в соответствии с ОБУВ	69
3.4. Исследование осимертиниба в воздухе рабочей зоны	72
3.4.1. Метод измерения осимертиниба мезилата	72
3.4.2. Результаты исследования осимертиниба в воздухе рабочей зоны.....	73
3.4.3. Контроль содержания осимертиниба в воздухе рабочей зоны в соответствии с ОБУВ.....	81
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	90
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99
ПРИЛОЖЕНИЕ А	108
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	112
ПРИЛОЖЕНИЕ В	123
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	127
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	146
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	150
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж	165
ПРИЛОЖЕНИЕ И	166

ПРИЛОЖЕНИЕ К 167
ПРИЛОЖЕНИЕ Л 168

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Обеспечение и сохранение здоровья работников производств является приоритетной задачей для службы охраны труда. На законодательном уровне для решения этой задачи приняты федеральные законы «Об основах охраны труда», «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» и Трудовой кодекс РФ [1]. В соответствии с данными документами на всех предприятиях должны проводиться анализ и оценка рабочих мест для улучшений условий труда.

В наши дни одной из проблем по созданию безопасных рабочих мест является большое количество загрязняющих веществ, которые попадают в воздух рабочих зон промышленных предприятий. Искусственная контаминация производственной воздушной среды является более опасной, чем естественная, так как обусловлена существенным скоплением источников выбросов загрязняющих веществ в зонах наибольшей плотности людей. В производствах различных отраслей промышленности используются разнообразные по физико-химическим свойствам и уровню токсического воздействия химические вещества. С каждым годом, список вредных и опасных веществ растет, что вызвано увеличением мощностей технологических предприятий, разработкой новых продуктов. В России разработано и утверждено более 2500 химических веществ, способных загрязнять воздух рабочей зоны [2-4].

Современное фармацевтическое производство, это не только новейшие технологии и многолетний опыт в области исследований, разработки и производства лекарственных средств, это еще и значительная нагрузка на экологию и здоровье населения. Учитывая многообразие соединений химического, биологического, биотехнологического происхождения, требуется научная основа для рационального подхода как к количественному анализу лекарственных средств на конкретном предприятии, так и к оптимальному расходованию ресурсов (человеческих и материальных).

Описанные в литературных источниках методики анализа лекарственных средств в различных объектах (препаратах, средах организма) не всегда приемлемы для задач экологического и гигиенического мониторингов (предел определения метода, сложность матрикса и прочее). Современные подходы, рассматривающие каждое фармацевтическое предприятие как самостоятельную экосистему, предполагают заботу не только об окружающей среде и человеке в этой среде, но и внутренней среде, что делает необходимость постоянного мониторинга концентрации производимых лекарственных средств в области рабочей зоны принципиально важным этапом при сохранении человеческих ресурсов.

Актуальность контроля за уровнем воздействия активных фармацевтических субстанций на работников и окружающую среду, неоднозначность регуляторных процедур в этой области, значительное количество подходов к контролю предельно допустимой концентрации (ПДК) химических веществ требуют разработки воспроизводимых, точных и достоверных методик количественного определения лекарственных веществ в окружающих объектах, в том числе воздухе рабочей зоны фармацевтических предприятий, что определяет актуальность данной работы.

Степень разработанности темы исследования

Вопросам фармацевтической экологии в нашей стране посвящены работы академика Российской академии медицинских наук, профессора Арзамасцева А.П., доцента Коваленко Л.И., доцента Родионовой Г.М. и других.

Требования, положения и нормы по охране окружающей среды, экологическому и гигиеническому мониторингам изложены в методических указаниях, ГОСТах и других нормативных документах, утвержденных государственными органами в сфере экологического и гигиенического мониторинга веществ.

Разработка методик количественного определения лекарственных средств в воздухе рабочей зоны фармацевтических предприятий и установление соответствующих норм обеспечивает проведение контроля за ПДК лекарственных веществ в воздухе, что способствует оценке безопасности производства и эффективному расходованию ресурсов.

Цель исследования

Разработать аналитические методики определения лекарственных средств в воздухе рабочей зоны фармацевтических предприятий и подходы к проведению мониторинга.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Определить объекты исследования из числа лекарственных средств, для которых актуально определение их концентрации в воздухе рабочей зоны фармацевтического предприятия;

2. Подобрать условия и схему отбора проб воздуха на определение содержания исследуемых лекарственных средств;

3. Разработать методики количественного определения изучаемых лекарственных средств в воздухе рабочей зоны фармацевтического предприятия;
4. Провести валидацию разработанных аналитических методик;
5. Провести мониторинг концентрации лекарственных средств в воздухе рабочей зоны в разные циклы производственного процесса;
6. Сделать обоснованное заключение по результатам мониторинга и сформулировать рекомендации по его проведению в качестве подхода для оценки безопасности производства и расходования ресурсов.

Научная новизна

Разработана принципиальная схема осуществления контроля количественного содержания тикагрелора, дапаглифлозина и осимертиниба в воздухе рабочей зоны фармацевтических предприятий, сочетающая оптимизацию пробоподготовки и условий анализа объектов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Разработаны и валидированы методики количественного определения тикагрелора, дапаглифлозина и осимертиниба в воздухе рабочей зоны фармацевтических предприятий на основе метода высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим и масс-селективным способами детектирования.

Изучена концентрация указанных веществ в воздухе рабочей зоны в конкретные стадии технологического цикла и определены наиболее опасные участки производственного процесса.

Представлен риск-ориентированный подход, который является новым научным трендом для оценки безопасности производства, а также эффективности расходования ресурсов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные валидированные методики отбора проб и количественного определения концентрации тикагрелора, дапаглифлозина и осимертиниба в воздухе рабочей зоны фармацевтического предприятия методом высокоэффективной жидкостной хроматографии позволяют выявлять рисковые и безопасные для людей участки производственного процесса.

Представлен механизм, который основываясь на разработанных методиках и знаниях технологического процесса позволяет выработать современный оптимальный подход к экологическому и гигиеническому мониторингу (например, определение ПДК в воздухе рабочей зоны) на конкретном фармацевтическом предприятии. Полученные значения концентраций являются основанием для выработки и принятия решений, по оценке условий труда.

Внедрение результатов в практику

Разработанные методики количественного определения тикагрелора, дапаглифлозина и осимертиниба в воздухе рабочей зоны фармацевтических предприятий внедрены в работу лаборатории ООО «Фарм-Синтез Лаб», Акт б/н от 12 мая 2022 г., а также программу производственного контроля условий труда на рабочих местах в ООО «АстраЗенека Индастриз», Акт б/н от 26 мая 2022 г. и ПАО «Синтез», Акт б/н от 03 июня 2022 г.

Подходы к экологическому и гигиеническому мониторингу на фармацевтических предприятиях внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «фармацевтическая экология», читаемая студентам по направлениям подготовок (специальностей) 33.05.01 Фармация, 19.03.01 Биотехнология (Акт № 190 от 26.01.2023 г.).

Методология и методы исследования

Настоящая работа выполнена с учетом требований Государственной Фармакопеи Российской Федерации, методических указаний, экологических и гигиенических нормативов, ГОСТов и других нормативных документов, утвержденных государственными органами в сфере экологического и гигиенического мониторинга веществ.

Для количественного определения лекарственных средств в воздухе рабочей зоны фармацевтического предприятия использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с различными типами детекции (VWD-детектор и масс-селективный детектор).

Обработку результатов, полученных в ходе проведения исследования, осуществляли при помощи специализированного программного обеспечения Agilent Technologies, США. Статистическую обработку и графическое представление результатов выполняли в Microsoft Office Excel.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Обоснование точек, условий отбора и определения тикагрелора, дапаглифлозина и осимертиниба в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также полученные результаты.

2. Разработанные методики и условия определения тикагрелора, дапаглифлозина и осимертиниба в воздухе рабочей зоны фармацевтического предприятия, а также обоснованные рекомендации по улучшению условий работы сотрудников производственных помещений.

3. Риск-ориентированный подход, как новый научный тренд для оценки безопасности фармацевтического производства, а также эффективности расходования ресурсов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных экспериментальных данных определяется статистически достаточным объемом проведенных измерений, использованием современного физико-химического метода количественного анализа – высокоэффективной жидкостной хроматографии с VWD- и масс-селективным детектором, валидацией методик по требованиям Государственной Фармакопеи XIV издания, использованием современной приборной базы (оборудование зарегистрировано и поверено) и профессионального программного хроматографического обеспечения.

Основные положения и результаты диссертации были представлены на: VII Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, Казахстан, 2020); I Международном симпозиуме «2020 China – Russia Young Scholars Symposium» (Москва, 2020); IV Международной (XVII Региональной) Научной Конференции «Техногенные Системы и Экологический Риск» (Обнинск, 2021); VIII Международном молодежном научном медицинском форуме «Белые цветы» (Казань, 2021); Международной научно-практической конференции «Современные проблемы экспериментальной и клинической токсикологии, фармакологии и экологии» (Казань, 2021).

Апробация диссертации проведена «03» марта 2023 г. на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

В рамках проведения диссертационного исследования автор сформулировал цель и задачи исследования, изучил современное состояние проблемы.

Автором лично разработан протокол проведения мониторинга по определению концентрации тикагрелора, дапаглифлозина и осимертиниба в воздухе рабочей зоны фармацевтического предприятия с учетом специфики и технологических стадий производства. Подобраны условия анализа, проведена валидация, получены результаты измерений, проведена их обработка и сделаны обоснованные выводы и рекомендации.

Также автором подготовлен ряд публикаций и докладов по результатам исследования, сформулирован риск-ориентированный подход для оценки безопасности фармацевтического производства, а также эффективности расходования ресурсов. Написание текста диссертации и автореферата полностью принадлежит автору.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационные научные положения соответствуют формуле научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Полученные в ходе исследования результаты согласуются с областью исследования научной специальности, а именно пунктам 3 и 4 научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Связь темы исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена согласно тематике и научному плану исследований кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» (№ государственной регистрации: 01.2.011.68237).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus, Chemical Abstracts, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 – иная по теме диссертационного исследования, 8 публикаций в сборниках материалов международных и региональных научных конференций (из них 1 на английском языке).

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 168 страницах, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, общих выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений. Список литературы включает 83 источника (23 из которых – зарубежные). Работа содержит 129 рисунков (17 из которых – в тексте, 112 – в приложениях) и 35 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальные проблемы контроля уровня воздействия лекарственных средств на фармацевтическом предприятии

Производство лекарственных препаратов связано с определенным риском вредного воздействия на здоровье работников, обусловленного контактом с химическими веществами при ингаляции, попадании на кожу и др. Значительные концентрации вредных веществ в воздухе предприятий при определенных концентрациях и продолжительности воздействия могут приводить к развитию профессиональных заболеваний (интоксикаций). Строение химических веществ, их физико-химические свойства обуславливают поведение ядов в организме и основные проявления их действия на организм [5].

В технологических условиях изготовления лекарственных препаратов зачастую применяют вещества, обладающие токсическими свойствами. Степень токсичности вещества определяется величиной его токсической дозы и, в некоторых случаях ПДК [18]. В ходе исследований на токсичность определяют средние летальные дозы при различных путях поступления вредного вещества в организм. Более статистически достоверна величина полуметальной дозы, т.е. средней дозы вещества, вызывающей гибель 50 % особей в исследуемой группе.

Важную роль в оценке рабочего места играют существующие вредные факторы рабочей среды и трудового процесса, воздействия которых на сотрудника могут вызывать профессиональные заболевания или оказывать нейро-, гепато-, нефро-, гематотоксическое или тератогенное действие [6]. В химико-фармацевтической промышленности ведущим производственным фактором является химический. К химическим факторам в первую очередь относят химические вещества, смеси, в том числе некоторые вещества биологической природы, получаемые химическим синтезом и/или для контроля которых используют методы химического анализа [7]. Идентифицировать химический фактор на современных предприятиях достаточно сложно из-за многокомпонентного состава лекарственных средств.

Вредные вещества по степени воздействия классифицируются на четыре класса опасности: чрезвычайно опасные; высокоопасные; умеренно опасные; малоопасные. Класс опасности вредных веществ устанавливают в зависимости от норм и показателей, указанных в Таблице 1 [8].

Таблица 1 – Классы опасности вредных веществ в воздухе рабочей зоны химических предприятий

Наименование показателя	Норма для класса опасности			
	1-го	2-го	3-го	4-го
Предельно допустимая концентрация (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, мг/м ³	Менее 0,1	0,1 - 1,0	1,1 - 10,0	Более 10,0

По характеру действия на организм человека вредные вещества разделяют на:

- 1.Общетоксические (органические растворители, тяжелые металлы);
- 2.Раздражающие (концентрированные кислоты и щелочи, аммиак);
- 3.Сенсибилирующие или аллергены, вызывающие бронхиальную астму, аллергические поражения кожи, глаз (цефалоспорины, бензодиазепины) [9];
- 4.Канцерогенные, вызывающие при попадании в организм человека образование злокачественных опухолей (доксорубицина гидрохлорид, циклоспорин, треосульфат) [10].
- 5.Мутагенные, вызывающие изменение генетического кода клеток, наследственной информации (возможные примеси некоторых лекарственных средств галунисертиб) [11];
- 6.Вещества, влияющие на репродуктивную функцию (ципротерон, лейпрорелин) [12].

В настоящее время мировой рынок лекарственных средств столкнулся с увеличением числа разработок новых высокоактивных лекарственных средств для лечения онкологических заболеваний, сахарного диабета, инфекций вируса иммунодефицита человека и других. Как правило, такие препараты обладают широким списком побочных эффектов и низкой токсической дозой.

Рост числа подобных препаратов ставит перед фармацевтическими компаниями и промышленностью задачу по обеспечению безопасности персонала фармацевтических предприятий [13].

Одной из актуальных проблем для работников охраны труда на фармацевтическом производстве является отсутствие международной и межотраслевой базы данных, содержащей информацию об инцидентах, связанных с безопасностью производства. Существование такой базы данных может облегчить анализ рисков для совершенствования системы управления безопасностью. [14]

При современном развитии производства условие полного отсутствия содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны часто является нереальным или требующим неоправданно больших материальных затрат. Особую значимость приобретает гигиеническое нормирование содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны [15,16,82].

Определение содержания вредных веществ осуществляется в соответствии с приложением 9 «Методика контроля за содержанием вредных веществ воздуха рабочей зоны» Р.2.2.2006–05 и методическими указаниями Минздрава РФ [17].

Одним из основных принципов охраны здоровья работников является приоритет профилактики, которая реализуется путем разработки и первоочередного осуществления мероприятий, направленных на предупреждение, раннее выявление, снижение риска заболеваний, причин и условий их возникновения [18-20].

Одной из профилактических мер предупреждения интоксикации вредными веществами является их гигиеническое нормирование с установлением ПДК, ОБУВ. Соблюдение гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны гарантирует сохранение здоровья работающих и обеспечивает минимизацию риска их здоровью [21-24, 69].

Для целей контроля за соблюдением гигиенических нормативов применяются методы гигиенического мониторинга воздуха рабочей зоны. Гигиенический мониторинг включает в себя комплекс мероприятий направленных на оценку условий труда на фармацевтическом предприятии, одним из компонентов которого является оценка загрязненности воздуха активными фармацевтическими субстанциями, вспомогательными веществами, примесями и реагентами, используемыми в производстве.

Гигиенический мониторинг позволяет:

1. Установить внутренние стандарты содержания вредных веществ в воздухе предприятия [25].
2. Соблюдать нормативы ПДК и ОБУВ
3. Разработать новые методы предотвращения загрязнения на производстве.
4. Разработать меры предотвращения загрязнения.
5. Проверить новые технологические процессы.
6. Установить меры профилактики для работников предприятия.

Разработка новых аналитических методик определения концентрации активных фармацевтических ингредиентов в воздухе рабочей зоны является одним из способов повышения качества гигиенического мониторинга на фармацевтическом предприятии и актуальным исследовательским направлением.

В зависимости от текущего производственного процесса или активного фармацевтического ингредиента может изменяться как способ отбор проб, так и метод количественного определения загрязнителя.

1.2. Система управления безопасностью на предприятии

Основополагающей целью проведения систематического контроля содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны является предупреждение возможности превышения предельно допустимых концентраций. Осуществление контроля состояния производственной среды позволяет своевременно проводить профилактику их неблагоприятного воздействия на здоровье работающих. Выделение вредных веществ в воздух рабочей зоны зависит от технологии производства, применяемых материалов [5].

Основные принципы определения необходимости контроля в определенной ситуации вытекают из первых трех ключевых элементов промышленной гигиены.

Во-первых, необходимо предварительно распознать (спрогнозировать) условия осуществления процесса, опираясь на химическую, физическую, техническую и токсикологическую информацию.

Во-вторых, необходимо выявить и определить факторы риска и их негативные последствия на основе знаний химии, физики и эпидемиологии.

В-третьих, необходимо оценить, т.е. количественно измерить воздействие вредного фактора.

Ключевым элементом промышленной гигиены является контроль - он представляет собой процесс понимания, обучения, разработки и реализации эффективных мер и изменений, направленных на устранение, сокращение и понижение уровня вредных условий [26].

Контроль предусматривает внесение изменений в технологические процессы с целью снижения уровня воздействия вредных веществ. Указанные изменения могут включать замену, технологические изменения, модификации процессов, вентиляцию, использование средств индивидуальной защиты, а также административные изменения, направленные на снижение уровня образования, выделения, передачи или контакта с рассматриваемым веществом.

При разработке стратегии контроля за вредными веществами важно, в первую очередь, понимать все риски и пути воздействия на работников. Важно знать точно причину воздействия, иногда она не настолько очевидна, как кажется на первый взгляд. Вещества могут контактировать с человеком: нужно рассматривать все пути – ингаляционный, трансдермальный и пероральный.

Существует три «зоны», в которых могут применяться мероприятия по контролю:

- у источника загрязнения (Source);
- по пути передачи (Path);
- возле работника (Worker).

С учетом оценки риска и всех потенциальных путей поступления – ингаляционного, трансдермального и перорального. – лучшим способом достижения контроля является обращение внимания на источник загрязнения. Если нет такой возможности или это не решает проблему, необходимо попробовать осуществить меры контроля вдоль пути передачи. Только, если ни один из указанных контролей не может быть осуществлен, основные мероприятия по контролю необходимо организовать вокруг самих работников.

Необходимо учесть, что приведенные категории не являются окончательными. Присутствует субъективность при решении, к какой категории относится определенная мера контроля и, фактически, некоторые меры контроля могут относиться к нескольким категориям одновременно.

К возможным причинам загрязнения воздуха на фармацевтическом предприятии относят:

1. Транспортировка, загрузка и выгрузка растворителей и химических веществ в реакционные сосуды.
2. Влияние человеческого фактора при работе с опасными химическими веществами.
3. Выбросы опасных загрязнителей воздуха в результате превышения допустимого уровня наполнения технологического оборудования.
4. Выбросы ЛОС из негерметичных емкостей. [27]

1.3. Современные подходы к разработке аналитических методик контроля воздуха рабочей зоны

Многообразие вредных веществ, загрязняющих воздух на промышленных предприятиях и атмосферный воздух, требуют постоянного совершенствования и разработки новых методов отбора проб и аналитического контроля на основе последних достижений науки и санитарно-гигиенических нормативных документов [32].

Первым этапом разработки методики анализа воздуха рабочей зоны является сбор информации об объекте исследования:

1. Изучение природы активного фармацевтического ингредиента, его физико-химических свойств, анализ функциональных групп и активных центров.
2. Изучение технологического процесса производства, анализ стадий производства, характеристик производственного оборудования
3. Изучение транспортной логистики предприятия, перемещения сырья и персонала внутри здания, рабочих инструкций персонала.

4. Изучение среды рабочей зоны, температуры, влажности, наличия сопутствующих веществ в воздушно-пылевой дисперсии.

На основе полученных данных об объекте исследования создается план исследования воздуха рабочей зоны, включающий в себя:

1. Количество и месторасположение точек отбора проб воздуха внутри производственного помещения.

2. Способ отбора проб: персональный или стационарный.

3. Длительность отбора проб воздуха.

4. Тип используемого оборудования для отбора проб, его критические характеристики, такие как скорость потока воздуха, емкость носителя, диаметр пор фильтра, материал фильтра, тип улавливающей жидкости.

5. Описание процедуры пробоподготовки носителя к анализу, перевод вещества с носителя в приемлемое для анализа состояние.

6. Методика количественного определения вещества в пробе, выбор метода анализа.

7. Принципы и методы статистического анализа полученных данных.

Метод количественного определения должен соответствовать предполагаемым критериям чувствительности и специфичности, которые зависят от ПДК или ОБУВ [33, 34].

Правильность выбора способа отбора проб в первую очередь определяется агрегатным состоянием вещества в воздухе (пар, газ, аэрозоль жидкий и твердый) и его растворимостью в различных растворителях.

В виде твердых аэрозолей могут присутствовать в воздухе рабочей зоны, вещества образующие облака пыли из дисперсных порошков.

Контроль содержания вредных веществ в воздухе необходимо проводить в рабочей зоне предприятия, преимущественно на рабочих местах, с учетом технологических операций, при которых в воздушную среду рабочей зоны поступает наибольшее количество вредного вещества. [15, 77, 82].

Непрерывный контроль уровня вещества в воздухе необходим в зонах, где возможно поступление в воздух рабочей зоны вредных веществ с остронаправленным механизмом действия. Для этого используют быстродействующие и малоинерционные газоанализаторы, с помощью которых обеспечивается с сигнализацией при превышении ПДК.

Существует несколько основных способов отбора проб воздуха:

1. Отбор в жидкости, помещенные в поглотительные приборы. Такой способ основан на способности анализируемых веществ растворяться или вступать в химическое взаимодействие;

2. Использование твердых сорбентов с высокоразвитой поверхностью (например, силикагеля, активированного угля) для поглощения паров и газов из воздуха. В ряде случаев для

поглощения токсических паров и газов применяют цеолиты, графитированную сажу, полимерные и непористые сорбенты (карбонат калия, сульфат меди, хлорид кальция и др.).

3. Поглощение газов и паров на пленочные сорбенты;

4. Отбор проб твердых аэрозолей обычно производят на фильтры из разных инертных материалов, определенной толщины, размеров пор и сорбционных способностей.

Для отбора проб воздуха используются пробоотборные устройства, аспираторы с различным расходом воздуха, имеются одно- и многоканальные приборы с различным типом питания. Используемые приборы должны быть внесены в "Государственный реестр средств измерений" Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии [5].

Периодичность контроля воздушной среды устанавливается в зависимости от характера технологического процесса (непрерывный, периодический), класса опасности и характера биологического действия химического вещества, стабильности производственной среды, уровня загрязнения воздушной среды, времени пребывания работника на рабочем месте [15, 77].

1.4. Нормативы фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны, как основа безопасности

Гигиенические нормативы ОБУВ и ПДК определяют предельно допустимое вредное воздействие различных веществ на человека. Установление численных значений данных показателей является комплексной задачей, которая включает в себя исследование физико-химических и токсических свойств соединений, а также изучение влияния их на человека во время трудовой деятельности. Показатели могут корректироваться в зависимости от накопления данных о вредном веществе.

Ориентировочный безопасный уровень воздействия выражается в виде концентрации вредного вещества в воздухе и имеет размерность мг/м³. Является временным показателем и устанавливается на период, предшествующий проектированию. ОБУВ лекарственных средств обосновывается методом расчета на основании характеристик токсикометрии и терапевтических доз с внедрением корреляционных зависимостей или же методом интерполяции или экстраполяции в рядах соединений, близких по химической структуре, физико-химическим свойствам и характеру биологического действия. Он имеет три разновидности: в воздухе рабочей зоны; в атмосферном воздухе населенных мест; в воде водных объектов [23–24, 26–28, 69].

Предельно допустимые концентрации - концентрации, которые при повседневной (кроме выходных дней) работе в течение 8 ч и не более 40 ч в неделю, в течение всего рабочего стажа

не должны вызывать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследований в процессе работы или в отдаленные сроки жизни настоящего и последующих поколений.

Для проектирования предприятий, технологических процессов оборудования, вентиляций, для контроля за качеством производственной атмосферы и профилактики негативного влияния на здоровье работающих используется гигиенический норматив ПДК, который выражается в виде концентрации вредного вещества в воздухе с размерностью мг/м³ [29].

Установление ПДК не является точной научной процедурой, а для расчёта не существует универсальной математической формулы. Процесс обоснования этого показателя носит субъективный характер и зависит от баланса между имеющимися научными данными, сделанными допущениями и экспертной оценкой [32–34].

Он делится на два основных типа: ПДК максимально разовые, или кратковременного воздействия (до 15 мин) и среднесменные (действие в течение 8 ч). Последний тип имеет более широкое применение [30]. Для большинства веществ ПДК являются максимальными разовыми, но для высококумулятивных веществ наряду с максимальной устанавливается среднесменная ПДК.

Для обоснования ПДК и других профилактических мероприятий в эксперименте на животных необходимы следующие сведения [28, 30, 36]:

1. Условия производства и применения вещества;
2. Данные о химическом строении и физико-химических свойствах;
3. Токсичность и характер действия вещества при однократном воздействии на организм;
4. Порог вредного действия при однократном поступлении вещества в организм;
5. Кумулятивная способность вещества при повторном воздействии на организм;
6. Порог вредного действия при хроническом поступлении вещества на организм;
7. Обоснование коэффициента запаса;
8. Исследование местного раздражающего и кожно-резорбтивного действия вещества.

Гигиеническому нормированию в полном объеме, с проведением хронического токсикологического эксперимента, подлежат лекарственные средства с относительно большими объемами производства (свыше 5 т в год, при числе работающих свыше 30 человек) [23].

Химические вещества, внедряемые в фармацевтическую деятельность, подлежат обязательной токсикологической оценке и гигиеническому нормированию. Объем сведений, необходимых для оценки вещества, зависит от его физико-химических свойств, степени токсичности и опасности, масштабов производства, числа контактирующих с ним людей, актуальности (приоритетности) для экономики государства, распространенности в объектах

окружающей среды, а также ряда других показателей, имеющих значение для оценки возможности влияния вещества на здоровье человека.

Гигиенические критерии разработаны для последующего совершенствования оптимизации и интенсификации исследований по обоснованию гигиенических нормативов вредных веществ в различных средах с целью обеспечения охраны здоровья человека. Данные гигиенические критерии предназначены для органов санитарно-эпидемиологического надзора, научно-исследовательских институтов гигиенического профиля и других учреждений, аккредитованных на право проведения разработок гигиенических нормативов, санитарных правил и норм.

В основу критериев положен дифференцированный подход к определению необходимости установления гигиенических нормативов и достаточности объема получаемой для этого информации. Обоснование выбора веществ для гигиенического нормирования состоит из 4 этапов [37]:

На первом этапе осуществляется сбор и наработка информации, необходимой и достаточной для решения вопроса о целесообразности проведения исследований по гигиеническому нормированию.

На втором этапе, на основании анализа информации, определяются вещества, не нуждающиеся в разработке гигиенических нормативов в соответствии с предложенными ниже критериями.

На третьем этапе определяются очередность и объем исследований, необходимых для ускоренного обоснования гигиенических нормативов (ОБУВ, ПДК).

На четвертом этапе принимается решение о разработке гигиенического норматива на основе проведения принятых токсиколого-гигиенических исследований в соответствии с методическими указаниями.

При наличии официальной зарубежной информации и опубликованных фактических данных об опасных свойствах веществ и количественных параметрах опасности, представленных показателями, соответствующими нормативно-методическим документам, утвержденным в установленном порядке, возможно использование этих сведений для принятия решения о необходимости и приоритетности гигиенического нормирования [77].

1.5. Установление нормативов лекарственных средств в воздухе рабочей зоны фармацевтического предприятия

Этапы гигиенической регламентации лекарственных средств в воздухе рабочей зоны в России определены законодательно и закреплены в методических указаниях МУ 1.1.726-98 [23]:

1. Предварительная токсикологическая оценка.

Анализ данных о предполагаемом объеме производства, литературных и отчетных данных о фармакологических характеристиках лекарственного средства. Расчет ОБУВ, принятие решения о направлениях и объеме исследований, виде гигиенического регламента. Разработка метода контроля вещества в воздухе.

2. Ускоренная токсикологическая оценка.

Острые опыты на животных, дополняющие данные, полученные при разработке лекарственного средства. Изучение кумулятивного, кожно-резорбтивного и раздражающего действия. Определение порогов острого действия. Проведение подострого эксперимента. Изучение сенсibilизирующего действия. Расчет порога хронического действия и ОБУВ. Обоснование гигиенического регламента (ОБУВ, ПДК, запрещение контакта), принятие решения о необходимости полной токсикологической оценки.

3. Полная токсикологическая оценка.

Хронический эксперимент на животных. Установление порогов хронического общетоксического и специфического действия. Оценка отдаленных последствий. Обоснование ПДК.

4. Специальные (дополнительные) исследования: разработка биологической ПДК, методов ранней диагностики и терапии отравлений.

5. Корректировка медико-технических требований к производству путём изучения условий труда и состояния здоровья работающих.

Как видно из представленного материала, показатель ОБУВ рассчитывается уже на первом этапе, далее происходит лишь его уточнение и обоснование ПДК [28].

В настоящее время в мире зарегистрировано около ста тысяч химических веществ, используемых в производстве и потреблении. Ежегодно в этот список добавляется более тысячи соединений, однако в токсикологическом плане изучено лишь 15% из них. Порядок установления нормативов ПДК (ОБУВ) для химических соединений является длительным, сложным и трудоемким процессом.

Для определения закономерностей влияния химических веществ на организм определяют границы их опасного воздействия на основе научно обоснованного гигиенического норматива.

На стадии предупредительного санитарного надзора допустимо использовать временный гигиенический норматив – ориентировочно безопасный уровень воздействия химического вещества в воздухе рабочей зоны, разрабатываемый на основе расчетных методов оценки токсичности [38, 42].

Методы установления ОБУВ можно разделить на две группы: расчётные методы, не требующие проведения каких-либо испытаний, и более точные и более достоверные методы, основанные на токсикологических и фармакологических исследованиях [28, 31, 39, 40, 41].

В виде газов в воздухе присутствуют вещества, находящиеся в обычных условиях в газообразном состоянии (аммиак, дивинил, озон и др.). В парообразном состоянии находятся вещества, представляющие собой жидкости с температурой кипения до 230 - 250 °С. В эту весьма обширную группу входят органические растворители (ароматические углеводороды, хлорированные алифатические углеводороды, низшие алициклические спирты, кислоты и т.д.).

В виде паров присутствуют в воздухе также некоторые твердые вещества, обладающие сравнительно высокой летучестью (гексаметилендиамин, йод, камфора, нафталин, фенол и др.). Некоторые высококипящие жидкости и умеренно летучие твердые вещества в зависимости от условий производства (технологические процессы с нагреванием и без нагревания) и способов применения могут находиться в воздухе одновременно в виде паров и аэрозолей. Это имеет место, например, при охлаждении паров, выделяющихся в воздух при высоких температурах. При этом пары в значительной мере конденсируются, образуя аэрозоль конденсации (дибутилфталат, капролактамы, фталевый ангидрид, полициклические углеводороды и другие соединения). Одновременное присутствие паров и аэрозолей возможно также при значительной летучести дисперсной фазы аэрозоля, образующегося при распылении растворов или твердых веществ, например, в процессах пульверизационной окраски.

Для предварительной оценки загрязнения воздуха парами летучих и малолетучих соединений необходимо располагать данными о летучести этих веществ. Летучесть – это максимальная концентрация паров, выраженная в единицах массы на объем при данной температуре.

1.6. Описание и изучение свойств объектов исследования

В данной работе определяли содержание в воздухе рабочей зоны следующих фармацевтических субстанций: тикагрелор, дапаглифлозина пропандиол моногидрат и осимертиниба мезилат.

Тикагрелор – порошок белого или бледно-красно-желтого цвета с температурой плавления 138 - 140 °С, практически не растворим в воде, растворим в ацетонитриле.

Агрегатное состояние в воздухе рабочей зоны – аэрозоль.

Тикагрелор – антиагрегантный (антитромботический) препарат, представитель химического класса циклопентилтриазолопиримидинов, обратимо предотвращает АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов. Умеренно опасное вещество при поступлении внутрь, обладает функциональной кумулятивной активностью, оказывает влияние на систему гемостаза, функцию печени и почек.

ОБУВ тикагрелора в воздухе рабочей зоны 0,4 мг/м³ [35].

Дапаглифлозин – белый или почти белый кристаллический порошок с температурой плавления 60-75 °С (с разложением), малорастворим в воде, растворим в этаноле и диметилсульфоксиде, стабилен при комнатной температуре.

Агрегатное состояние в воздухе рабочей зоны – аэрозоль.

Дапаглифлозин – пероральный гипогликемический препарат, обладает выраженным местным раздражающим действием при контакте со слизистыми оболочками глаза и кожей, оказывает общетоксическое (влияние на функциональное состояние нервной, дыхательной систем, печени, почек, периферический состав крови) и специфическое действие (гипогликемия, полиурия).

ОБУВ дапаглифлозина в воздухе рабочей зоны 0,02 мг/м³.

Осимертиниба мезилат – светло-желтый или желтый кристаллический порошок с температурой плавления 246 – 259 °С, практически нерастворим в воде, растворим в диметилсульфоксиде, спирте метиловом.

Агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль.

Осимертиниба мезилат – противоопухолевый препарат направленной терапии, цитостатик, ингибитор тирозинкиназы, обладает выраженной кумулятивной активностью, оказывает общетоксическое действие, повреждает органы репродуктивной системы и эпителиальные ткани.

Для осимертиниба мезилата ПДК в воздухе рабочей зоны не устанавливается, в перечень ПДК осимертиниба мезилат вносится с пометкой «++», 1 класс опасности.

Контроль осимертиниба мезилата в воздухе рабочей зоны следует проводить на уровне чувствительности метода не менее 0,001 мг/м³.

1.7. Описание доступных в литературе методов количественного определения объектов исследования

1.7.1. Количественное определение тикагрелора

Тикагрелор является первым обратимо связывающимся ингибитором рецептора P2Y₁₂ при лечении тромботических осложнений у пациентов с острыми коронарными синдромами.

В исследованиях фармакокинетики препарата были продемонстрированы методы количественного определения с использованием тандемной масс-спектрометрии. Метод включает в себя разделение компонентов на обращенно-фазовой колонке, химическую ионизацию при атмосферном давлении (APCI) и регистрирование ионов в режиме отрицательной ионизации. Метод показал селективность, точность, воспроизводимость, а также короткое время анализа (около 2х минут) [36].

Научной группой [37] был разработан метод количественного определения тикагрелора методом ядерного магнитного резонанса атомов фтора (F19-ЯМР). Сообщалось о невысокой чувствительности данного метода – около 1.3 мг\мл раствора.

В государственной фармакопее [38] количественное определение проводят методом ВЭЖХ-УФ с детектированием при длине волны 222 нм. Разделение проводят на обращенно-фазовой колонке C18 с диаметром пор 1,8 мкм;

В фармакопее США, Европейского союза, Великобритании и Японии методы количественного определения не представлены.

1.7.2. Количественное определение дапаглифлозина

Дапаглифлозин это представитель новейшего класса препаратов для лечения СД 2. Их механизм действия включает связывание с SGLT 2, что приводит к блокировке цикла транспорта глюкозы и натрия. Современная научная литература содержит мало сведений о методах количественного определения дапаглифлозина.

В биоаналитических исследованиях дапаглифлозин чаще всего определяют классическим для этого типа исследований – жидкостной хроматографией с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Условия проведения анализа включали ионизацию

методом электрораспыления и количественное определение в режиме мониторинга множественных реакций в положительной полярности [39].

Также существуют данные о проведении количественного определения методом ВЭЖХ с УФ детектором с диодной матрицей в смеси с некоторыми другими препаратами для лечения СД 2 [40].

В Государственной фармакопее РФ описан метод количественного определения методом ВЭЖХ-УФ с использованием колонки C18 с диаметром пор 3,5 мкм, детектирование проводят при длине волны 220 нм [41].

В фармакопеех США, Европейского союза, Великобритании и Японии методы количественного определения не представлены.

1.7.3. Количественное определение осимертиниба

Осимертиниб - ингибитор тирозинкиназы EGFR третьего поколения, демонстрирует значительную клиническую эффективность у пациентов с мутацией гена EGFR T790M при прогрессировании немелкоклеточного рака легких.

Количественное определение осимертиниба в биоаналитических исследованиях проводят методом жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием. Условия проведения анализа включали ионизацию методом электрораспыления и количественное определение в режиме мониторинга множественных реакций в положительной полярности [42].

В фармакопеех США, Европейского союза, Великобритании и Японии методы количественного определения не представлены.

1.8. Требования к аналитическим методам, применяемым для анализа лекарственных средств в воздухе рабочей зоны

Осуществление контроля соблюдения ПДК проводится методами химического анализа, с помощью которых определяют концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны и их соответствие установленным гигиеническим нормативам. Химический анализ вредных веществ в воздухе складывается из ряда последовательных этапов: отбора пробы воздуха, извлечения анализируемого вещества из отобранной пробы и его количественного определения.

Общие требования к методам количественного определения:

1. Высокая чувствительность и специфичность основной реакции.
2. Простота и доступность методики.

3. Доступность в практике применяемых реактивов.
4. Быстрота выполнения.
5. Минимальный расход реактивов и образца.
6. Точность метода.
7. Отсутствие влияния примесей, наполнителей, растворителей при анализе.
8. Количественное определение основывается на физико-химических и биологических свойствах лекарственных средств.

Для веществ, на которые установлены или устанавливаются предельно допустимые концентрации, разработаны методики измерения концентраций вредных веществ, загрязняющих воздух рабочей зоны.

Используемые методики определения веществ в воздухе рабочей зоны должны соответствовать требованиям действующих стандартов [43, 44].

Разработанные методики анализа на самые распространенные вредные вещества в промышленности представлены в рекомендациях национальных организациях охраны труда, ведущих институтах безопасности и гигиены охраны труда, таких как: Национальный институт исследований и безопасности (Франция), Национальный институт безопасности и гигиены труда (США), Управление по охране труда и гигиене труда (США), Немецкий исследовательский совет (Германия) и других.

Методики измерения концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны, применяемые для контроля, должны быть метрологически аттестованы и проверены в экспериментальных и производственных условиях, должны обеспечивать избирательное измерение концентрации вредного вещества в присутствии сопутствующих компонентов на уровне $\leq 0,5$ ПДК. Суммарная погрешность измерений концентраций вредного вещества не должна превышать $\pm 25\%$ при доверительной вероятности 0,95. Результаты измерений концентраций вредных веществ в воздухе приводят к стандартным условиям: температуре 293 К (20 °С) и давлению 101,33 кПа (760 мм рт. ст.).

Измерения концентраций вредных веществ проводят приборами, прошедшими государственные испытания, внесенными в Государственный реестр и выпускаемыми серийно. Приборы должны соответствовать требованиям государственных стандартов. Аппаратура и приборы, используемые при санитарно-химических исследованиях, подлежат проверке в установленном порядке.

В методиках измерения концентраций вредных веществ должны предусматриваться приборы с выходом на цифровой отсчет или с регистрацией показаний в форме, пригодной для статистической обработки, в том числе с выходом на вычислительные устройства. Необходимым условием обеспечения качества результатов любого количественного

химического анализа, в том числе исследования загрязнения воздуха рабочей зоны, является контроль в лаборатории наличия условий для проведения анализа. Цель внутреннего контроля качества результатов анализа - обеспечение необходимой точности результатов анализа и экспериментальное подтверждение лабораторией своей технической компетентности.

К факторам контроля могут быть отнесены сроки поверки (калибровки) средств измерений, сроки аттестации испытательного оборудования, условия хранения и сроки годности экземпляров стандартных образцов, условия и сроки хранения реактивов, материалов, растворов, образцов проб; соответствие экспериментальных данных, полученных при построении градуировочной характеристики, выбранному виду зависимости, стабильность градуировочной характеристики, условия и правила отбора проб, качество дистиллированной воды и т.п.

Элементами системы внутреннего контроля качества являются: оперативный контроль процедуры анализа и контроль стабильности результатов анализа.

Оперативный контроль процедуры анализа проводит исполнитель анализа с целью проверки готовности лаборатории к проведению анализа рабочих проб или оперативной оценки качества результатов анализа каждой серии рабочих проб, полученных совместно с результатами контрольных измерений. Оперативный контроль процедуры анализа проводят при внедрении методики, при появлении факторов, которые могут повлиять на стабильность процесса анализа (смена партии реактивов, использование средств измерений после ремонта и так далее).

Контроль стабильности результатов анализа проводят с целью подтверждения лабораторией компетентности в обеспечении качества выдаваемых результатов и оценки деятельности лаборатории в целом. Контроль стабильности предусматривает периодическую проверку подконтрольности процедуры выполнения анализа. Достоверность выводов о качестве результатов анализа зависит от реализуемой формы контроля стабильности результатов анализа, используемого числа контрольных процедур, частоты их проведения.

В лаборатории должна быть реализована процедура внутреннего контроля качества результатов количественного химического анализа, разработаны инструкции по внутреннему контролю, основанные на использовании действующих нормативных документов [5].

1.9. Инструментальные методы анализа, применяемые для контроля лекарственных средств в воздухе рабочей зоны

Первичная задача разработки аналитической методики определения лекарственных веществ в воздухе рабочей зоны заключается в установлении природы и количества

химических компонентов, присутствующих в системе. После этого возможно установление состава и строения исходного исследуемого объекта в целом [45, 47].

В настоящее время в фармацевтическом производстве применяют разнообразные методы анализа. В большинстве случаев классификация методов анализа состава веществ и материалов является условной. Сложность выбора способов анализа заключается в сложности однозначной классификации процессов, лежащих в основе того или иного метода.

В аналитической химии обычно выделяют методы пробоотбора, разложения пробы, разделения и концентрирования компонентов, обнаружения компонентов, определения, а также гибридные методы (разделение и определение) [47]. Чаще всего методы определения делят на химические, физические и физико-химические. Причем последние две группы чаще всего объединяют в одну ввиду открытий новых принципов анализа, совершенствования используемой аппаратуры и инструментария, поэтому их все чаще объединяют в одну группу под названием инструментальные методы анализа. Такие методы, в свою очередь, можно разделить на подгруппы на основе используемых эффектов, например, спектральные (оптические), электрохимические, хроматографические и другие. Также среди инструментальных методов существуют способы анализа, которые сложно отнести к той или иной группе, например, термический анализ или колориметрию [45].

Часто, для количественного анализа загрязнителей требуются специальные условия отбора пробы, ее связывание со специфическим реагентом на поверхности носителя. Классическим примером такого метода пробоотбора является анализ карбонильных соединений в воздухе рабочей зоны. Улавливание вещества в данном случае происходит за счет реакции альдегида с 2,4-динитрофенилгидразином. Такой прием позволяет значительно повысить чувствительность и селективность методики [48].

Для определения микроконцентраций вредных веществ в воздухе могут применяться фотометрические, атомно-абсорбционные, электрохимические, флуоресцентный, хроматографические, и другие методы анализа.

Наиболее перспективным из имеющихся методов физико-химического анализа является хроматографический метод, который получил широкое применение в практике гигиенических исследований. С помощью его осуществляется аналитический контроль производственных процессов во многих отраслях промышленности. [49-51].

Для целей количественного определения АФИ в воздухе в промышленности часто используется метод ВЭЖХ с УФ, флуоресцентным или масс-спектрометрическим детектированием.

К настоящему времени имеется большое количество вариантов хроматографического анализа. Значительным шагом вперед в развитии хроматографии явилась разработка

принципиальных основ и практического применения жидкостной хроматографии. Высокая разделительная способность сложных смесей органических и неорганических веществ, универсальность, экспрессность, строгая специфичность, эффективность и простота исполнения, возможность широко менять параметры опыта в зависимости от конкретных задач исследования позволили применять хроматографию в аналитических целях [46, 52-54].

Сейчас для контроля лекарственных средств в воздухе рабочей зоны наиболее актуальны методы ВЭЖХ, ГХ и ТСХ [55, 56].

Эти методы представлены в монографиях Фармакопеи США, Европейской и Британской Фармакопей, а также в фармакопейных статьях Государственной Фармакопеи РФ XIV издания и Фармакопеи ЕАЭС. Они широко применяются для идентификации, оценки чистоты и количественного определения лекарственных средств [55, 56, 81, 83].

В отдельных работах отмечается особо эффективное применение независимой аналитической идентификации при сочетании ГХ и ВЭЖХ с инфракрасной спектроскопией, масс-спектрометрией и др. [57, 81].

1.9.1. Сравнительная оценка хроматографических и спектрофотометрических методов определения лекарственных веществ в воздухе рабочей зоны

Идеального метода для определения лекарственных веществ в воздухе не существует. Все известные методы имеют как положительные, так и отрицательные свойства.

В Таблице 2 представлена сравнительная оценка основных инструментальных методов определения лекарственных веществ.

Таблица 2 – Сравнение хроматографии и спектрофотометрии

Методы	Чувствительность		Сложность	Избирательность	Универсальность	Суммарная оценка
	в граммах	оценка				
ГХ: ДЭЗ	10^{-10}	5	-4	4	2	7
ГХ: ПИД	$10^{-8} - 10^{-9}$	4	-3	2	4	7
ЖХ: УФ-детектор	10^{-7}	3	-3	4	4	8
ЖХ: флуоресцентный детектор	$10^{-8} - 10^{-9}$	4	-4	5	2	7
Спектрофотометрия	$10^{-6} - 10^{-7}$	3	-2	2	4	7

По суммарной оценке, некоторое преимущество имеет метод жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором.

Метод ВЭЖХ-УФ также чаще всего встречается в литературе для использования в качестве метода рутинного контроля качества воздуха рабочей зоны. Метод удобен, универсален, чувствителен и имеет широкий аналитический диапазон. Обладает более простой пробоподготовкой образцов в сравнении с методами ГХ.

Таким образом, для дальнейшей разработки метода анализа лекарственных препаратов в воздухе рабочей зоны будет применяться метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

1.9.2. Хроматографические методы анализа

Метод ЖХ – это метод разделения веществ, основанный на различии в их распределении между двух несмешивающихся фаз, в которых подвижная фаза – жидкость, которая движется сквозь неподвижную фазу, находящуюся в хроматографической колонке.

В фармацевтическом анализе метод ВЭЖХ используется для качественного и количественного анализа лекарственных средств, особенно часто – для определения примесей, а также применяется в клинических и фармакокинетических исследованиях, связанных с анализом веществ соединений в биологических матрицах.

В фармацевтической практике, в основном, используется обращенно-фазовый режим ВЭЖХ, при котором разделение соединений происходит на неполярном сорбенте с применением полярного элюента. В качестве сорбентов наиболее часто используют пористые силикагельные частицы диаметром от 3 мкм до 10 мкм, химически модифицированные октадецильными группами [59-64, 83].

Подвижной фазой при проведении анализа методом обращено-фазовой ВЭЖХ в основном являются смеси воды, ацетонитрила и метанола, а также (реже) тетрагидрофурана. К этим смесям могут быть добавлены буферные или ион-парные реагенты (соли фосфорной, серной или уксусной кислот и др.). Используемые смеси позволяют легко проводить детектирование и растворяют практически любые фармакологически активные соединения и их примеси [81].

Виды детекторов – ультрафиолетовый (наиболее часто), флуоресцентный, на диодной матрице. Применение современного детектора на диодной матрице существенно расширило возможности жидкостной хроматографии и привело к качественному изменению получаемой информации в процессе хроматографического измерения. Также используют электрохимические и массспектрометрические детекторы.

В современной жидкостной хроматографии используют приборы различной степени сложности - от наиболее простых систем, до хроматографов высокого класса, снабженных различными дополнительными устройствами [59-64].

Достоинством ВЭЖХ является разделение более широкого круга веществ, чем методом ГЖХ, поскольку большинство веществ не обладает летучестью, а многие из них неустойчивы при высоких температурах. В ВЭЖХ разделение чаще всего происходит при комнатной температуре. Жидкая подвижная фаза, в отличие от газа в ГЖХ, не только выполняет транспортную функцию, но и является активным элюентом. Молекулы жидкой фазы могут сорбироваться на поверхности неподвижной фазы. Поэтому при прохождении через колонку компоненты смеси должны вытеснить молекулы элюента с поверхности сорбента. Применяя различные элюенты, можно изменять параметры удерживания и селективность хроматографической системы.

Метод ГЖХ – высокоэффективный метод хроматографии, к основным преимуществам которого можно отнести быстроту анализа, высокую точность, чувствительность и возможность автоматизации.

С помощью метода ГЖХ могут быть проанализированы фармакологически активные вещества с молекулярной массой меньше 400 любого агрегатного состояния, удовлетворяющие определенным требованиям: летучесть, термостабильность, инертность. ГЖХ – основной метод определения содержания остаточных органических растворителей в лекарственных средствах.

Еще одним преимуществом метода имеется возможность путем подбора соответствующих сорбентов или дериватизации исходных соединений регулировать в широких пределах относительную летучесть разделяемых компонентов. Газовую хроматографию можно применять в комплексе с другими методами для идентификации компонентов сложных смесей. В качестве примера можно привести сочетание газовой хроматографии с инфракрасной и масс-спектрометрией [81].

Виды детекторов: детектор электронного захвата, детектор по теплопроводности, пламенно-ионизационный детектор [65, 67].

1.9.3. Спектральные методы анализа

Группа спектральных методов анализа включает в себя физико-химические методы исследования, основанные на изучении спектров поглощения электромагнитных волн веществом как в твердом состоянии, так и в виде раствора. Разделяют несколько видов спектрофотометрии в зависимости от изучаемой области спектра: ультрафиолетовая (200—400 нм), видимая (400—760 нм) и инфракрасная (>760 нм). Получаемый спектр вещества

представляет зависимость интенсивности поглощения или пропускания электромагнитного излучения от длины волны.

В спектрофотометрии, в отличие от фотометрии, монохроматизация обеспечивается не светофильтрами, а монохроматорами, позволяющими непрерывно изменять длину волны. В качестве монохроматоров используют призмы или дифракционные решетки, которые обеспечивают значительно более высокую монохроматичность света, чем светофильтры, поэтому точность спектрофотометрических определений выше [66].

Спектрофотометрия широко применяется при изучении строения и состава различных соединений (комплексов, красителей, аналитических реагентов и др.), для качественного и количественного определения веществ (определения следов элементов в металлах, сплавах, технических объектах). Приборы спектрофотометрии — спектрофотометры [66, 68-72].

К достоинствам метода можно отнести высокую чувствительность метода, низкий предел обнаружения и небольшое время анализа, однако к ограничивающим факторам иногда относят стоимость и сложность оборудования, потребность в стандартных образцах, а также невысокую воспроизводимость некоторых методик.

Атомная абсорбция – процесс поглощения электромагнитного излучения специфической длины волны атомом в основном состоянии с переходом в возбужденное состояние. Атомы в основном состоянии поглощают энергию с резонансной частотой, и вследствие такого резонансного поглощения электромагнитное излучение ослабляется. Поглощенная энергия фактически прямо пропорциональна количеству присутствующих атомов.

Метод ААС – техника определения концентрации элемента в испытуемом образце путем измерения поглощения электромагнитного излучения атомным паром элемента испытуемого образца. Испытание проводят при длине волны одной из линий поглощения (резонансных линий) определяемого элемента. Количество поглощенного излучения, в соответствии с законом Бугера-Ламберта-Бера, пропорционально концентрации элемента [73-76].

Широкое распространение атомно-абсорбционного анализа обусловлено рядом преимуществ:

- Высокая чувствительность.
- Высокая селективность. Использование источника излучения с узким диапазоном излучения позволяет работать только с резонансной частотой конкретного атома.

ААС способны определять порядка 70 элементов, в основном, металлов, а также неметаллов и газов, длина волны которых не превышает 190 нм. Скорость анализа позволяет обрабатывать до 500 проб в час в автоматическом режиме.

Обладая низким пределом обнаружения, метод атомно-адсорбционной спектроскопии может быть использован для определения загрязнителей, главным образом тяжелых металлов, в различных объектах.

Необходимой стадией в ААС анализе является пробоподготовка объекта к анализу, в результате которой, определяемые вещества могут быть переведены в подходящую для анализа форму. К таким методам можно отнести минерализацию или микроволновое разложение. [80] Развитие и совершенствование аппаратной части анализа, появление новых приборов и техник позволят расширять аналитические возможности метода, что во многих случаях позволяет заменить классические химические и инструментальные методы анализа. [73-76].

1.10. Обобщение результатов литературного поиска

Методы количественного анализа объектов исследования, представленные в актуальной научной литературе, не в полной мере решают проблему разработки методики количественного определения объектов исследования в воздухе рабочей зоны. Данные методы предназначены либо для биоаналитических исследований, либо для целей контроля качества лекарственных средств. Методика оценки качества воздуха рабочей зоны в том числе включает в себя особенности проведения пробоотбора и отличается от приведенных выше методик наличием сопутствующих компонентов в пробе. В связи с этим исследование, направленное на разработку методик контроля воздуха, загрязненных данными АФИ является перспективным и актуальным направлением.

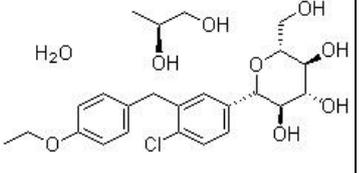
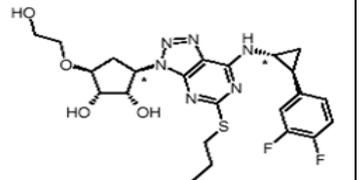
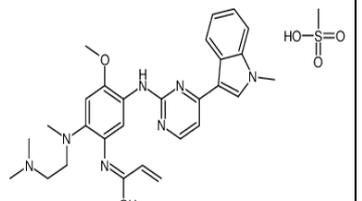
Из приведенной выше литературы можно сделать вывод об отсутствии единых и стандартизованных методик контроля. Актуальной является разработка простых, воспроизводимых, точных и экономически выгодных методик контроля качества воздуха рабочей зоны.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Объекты исследования

Для определения содержания веществ в воздухе рабочей зоны использованы следующие фармацевтические субстанции и препараты производства АстраЗенека:

Таблица 3 – Сводная информация об объектах исследования

МНН	Химическое название	Структурная формула	Брутто формула, М.м.
Дапаглифлозин а пропандиол моногидрат, (Форсига)	(1S)-1,5-ангидро-1-[4-хлор-3-(4-этоксифензил)фенил]-D-сорбита(2S)-пропан-1,2-диола (1:1) моногидрата		$C_{21}H_{25}ClO_6$ • $C_3H_8O_2 \cdot H_2O$ 502,98
Тикагрелор, (Брилинта)	(1S,2S,3R,5S)-3-[7-[[[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино]-5-(пропилтио)-3H-1,2,3-триазоло[4,5-d]пиримидин-3-ил]-5-(2-гидроксиэтокси)циклопентан-1,2-диола		$C_{23}H_{28}F_2N_6O_4$ S 522,57
Осимертиниба мезилат, (Тагриссо)	N-[2-[[2-диметиламино)этил]метиламино]-4-метокси-5-[[4-(1-метил-1H-индол-3-ил)-2-пиримидинил]амино]фенил)-2-пропенамида мезилата (1:1) соли		$C_{28}H_{33}N_7O_2$ • CH_4O_3S 595,71

Описание физико-химических свойств и токсико-фармакологических эффектов изучаемых веществ представлено в разделе 1.6.

2.2. Оборудование, материалы и реактивы

2.2.1. Оборудование для отбора проб воздуха

- Насос для отбора проб воздуха GilAir Plus, Sensidyne, LP, США;
- Калибратор расхода воздуха TSI-149, Inc., США;
- Пробоотборные головки (диаметр 25 мм), Zefon International, Inc., США;

- Держатели фильтров (диаметр 25 мм), Zefon International, Inc., США;
- Аналитические мембранные фильтры (ПВХ, диаметр 25 мм, размер пор 5,0 мкм), Zefon International, Inc., США;
- Трубки для отбора проб (Силикон, диаметр ¼ дюйма), Zefon International, Inc., США;
- Адаптер для калибровки насосов, Zefon International, Inc., США;
- Штатив для отбора образцов воздуха рабочей зоны, Zefon International, Inc., США.

2.2.2. Оборудование для количественного определения

- Высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260 Infinity с VWD-детектором, (з/н DEACX04482), ид. № ИП1-02, Agilent Technologies, США;
- Высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260 Infinity с масс-селективным детектором G6125B (свидетельство о поверке №М/19-0338, срок действия до 24.11.2020), ид. № 81, Agilent Technologies, США;
- весы аналитические GR-200, (класс точности Специальный – I (ГОСТ 24104-01), з/н 14243153), ид. № 6, A&D Company Ltd., Япония;
- весы аналитические RA214C, класс точности Специальный – I (ГОСТ 24104-01), з/н B635946467 (свидетельство о поверке № 3/19-006, срок действия до 21.03.2020), ид. № ИП1-6, Ohaus Corporation, США;
- весы лабораторные BM 213 (з/н 717316), ид. № 53, ООО «ОКБ Веста», Россия;
- дозатор переменного объема одноканальный «Техно» 500 – 5000 мкл (з/н 1700338), ид. № 61, Thermo Scientific, Россия;
- pH-метр 827 pH lab (з/н 1827001029551), ид. № 4, Metrohm AG, Швейцария;
- pH-метр-милливольтметр мод. pH-420, з/н ND 0901/8781 (свидетельство о поверке № СП 2721414, срок действия до 23.09.2020), ид. № ИП1-30, Аквилон, РФ;
- аппарат для фильтрации и дегазации растворов Millipore, вакуумный насос для фильтрации и дегазации жидкости Vacuum Pump XF54 230 50 (з/н 2.06343223), ид. № 11, Millipore, EU.

2.2.3. Вспомогательное оборудование и расходные материалы

- система водоподготовки Milli-Q Integral A10, (з/н F9CN53246), ид. № 33, Millipore (Франция);

- ванна ультразвуковая Sonorex Digitec DT 31 H, (з/н 3220.00056959.002), ид. №31, Bandelin (Германия);
- цифровая магнитная мешалка Intelli-StirrerMSH-300i (з/н 010309-1210-0099), ид. №26, Biosan, Латвия;
- холодильник фармацевтический (з/н 77.441.149.1), ид. №29, LIEBHERR, Германия;
- холодильник фармацевтический ХФ-400-2, з/н 213CV20011774, ид. №ИП1-20, АО «Производственное объединение «Завод имени Серго», РФ;
- морозильник микропроцессорный для хранения замороженной плазмы крови и других биологических материалов ММ-180 «Позис» (з/н 401CV20002401), ид. №30, Позис, Россия;
- мерный цилиндр вместимостью 10 мл, 100 мл, 1000 мл;
- стаканы пластиковые вместимостью 5000 мл;
- колбы мерные класса «А» вместимостью 50 мл, 100 мл, 1000 мл;
- пипетки аналитические класса «AS» вместимостью 1 мл, 5 мл;
- фильтры мембранные Agilent Captiva Syringe Filter® Nylon (размер пор 0,45 мкм);
- аналитические аэрозольные фильтры;
- бюксы стеклянные СВ 24/10;
- пробирки мерные вместимостью 10 мл;
- виалы хроматографические.

2.2.4. Реактивы

- Вода очищенная;
- Ацетонитрил (Pan Reach AppliChem, ЕС, класс «Acetonitrile for UV, IR, HPLC, ACS»);
- Метанол для ВЭЖХ (J.T.Baker, ЕС, класс «Gradient HPLC Grade», США);
- Спирт этиловый 96% ректификованный;
- Натрия гидрофосфат (Компонент-Реактив, РФ, класс «х.ч.»);
- Кислота ортофосфорная концентрированная (Компонент-Реактив, РФ, класс «х.ч.»).
- муравьиная кислота концентрированная (PanReac AppliChem, ЕС, класс «pure»);
- аммония ацетат (PanReac AppliChem, ЕС, класс «Reag. Ph. Eur.»).

2.3. Условия измерений

Условия приготовления растворов и подготовки проб к анализу:

- 1) температура воздуха (20±5) °С;

- 2) атмосферное давление (84-106) кПа;
- 3) относительная влажность воздуха, не более 80%.

Выполнение измерений на жидкостном хроматографе проводили в условиях, рекомендованных технической документацией к прибору.

2.4. Подготовка к выполнению измерений

Перед выполнением измерений проводили следующие работы: готовили растворы, подготавливали жидкостной хроматограф, устанавливали градуировочную характеристику, отбирали пробы воздуха.

2.4.1. Подготовка к анализу дапаглифлозина

1) Приготовление растворов

Приготовление основного раствора дапаглифлозина:

Основной раствор дапаглифлозина с массовой концентрацией 1000 мкг/мл готовили растворением $0,1000 \pm 0,0002$ г дапаглифлозина в спирте этиловом 96% в мерной колбе вместимостью 100 мл.

Приготовление рабочего раствора дапаглифлозина №1:

Рабочий раствор дапаглифлозина №1 с массовой концентрацией 200 мкг/мл готовили разбавлением 10,0 мл основного раствора дапаглифлозина спиртом этиловым 96% в мерной колбе вместимостью 50 мл. Срок хранения раствора: 1 месяц в холодильнике.

Приготовление рабочего раствора дапаглифлозина №2:

Рабочий раствор дапаглифлозина №2 с массовой концентрацией 20 мкг/мл готовили разбавлением 5,0 мл рабочего раствора дапаглифлозина №1 спиртом этиловым 96% в мерной колбе вместимостью 50 мл. Срок хранения раствора: 1 неделя в холодильнике.

Приготовление подвижной фазы элюент А: 7,1 г натрия гидрофосфата, растворяли в 1000 мл воды очищенной, доводили кислотой ортофосфорной концентрированной до pH 6,5. Перед использованием подвижную фазу фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и дегазировали на ультразвуковой бане. Срок хранения раствора: 1 неделя в хорошо закупоренной таре в защищенном от света месте.

2) Подготовка хроматографа

Подготовку хроматографа проводят в соответствии с руководством по его эксплуатации.

3) Установление градуировочной характеристики

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость площади пиков от содержания дапаглифлозина в анализируемом объеме градуировочных растворов, устанавливали по методу абсолютной градуировки согласно Таблице 4.

Таблица 4 – Растворы для установления градуировочной характеристики

№ градуировочного раствора	Объем рабочего раствора №1 с концентрацией дапаглифлозина на 200 мкг/мл, мл	Объем рабочего раствора №2 с концентрацией дапаглифлозина на 20 мкг/мл, мл	Содержание дапаглифлозина на фильтре, мкг	Массовая концентрация дапаглифлозина в градуировочном растворе, мкг/мл	Содержание дапаглифлозина в анализируемом объеме градуировочного раствора, мкг
0*	0,00	0,0	0,0	0,0	0,00
1	0,00	0,1	2,0	0,2	0,01
2	0,00	0,2	4,0	0,4	0,02
3	0,00	0,3	6,0	0,6	0,03
4	0,00	0,5	10,0	1,0	0,05
5	0,08	0,0	16,0	1,6	0,08
6	0,10	0,0	20,0	2,0	0,10

*– контрольный раствор

Градуировочные растворы использовали свежеприготовленными. Срок хранения растворов в течение суток в холодильнике.

На аналитические аэрозольные фильтры, помещенные в бюксы, пипеткой вместимостью 1 мл наносили рабочий раствор дапаглифлозина №1 с массовой концентрацией 200 мкг/мл и рабочий раствор дапаглифлозина №2 с массовой концентрацией 20 мкг/мл. Фильтры подсушивали при комнатной температуре и с помощью пипетки вместимостью 5,0 мл, приливали по 5,0 мл спирта этилового 96% и оставляли на 15 минут, периодически помешивая стеклянной палочкой для лучшего растворения вещества. Затем фильтры тщательно отжимали, растворы сливали в мерные пробирки вместимостью 10 мл. Фильтры повторно обрабатывали 5,0 мл спирта этилового 96% и оставляли на 15 минут, периодически помешивая стеклянной палочкой, затем фильтры тщательно отжимали и удаляли. Растворы сливали в те же мерные пробирки и доводили объем до 10,0 мл спиртом этиловым 96%. Далее растворы фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм в хроматографические вials. Аналогично обрабатывался чистый аналитический аэрозольный фильтр (контрольный раствор № 0, Таблица 4).

Вводят в хроматограф по 50 мкл каждого из градуировочных растворов.

По полученным данным строили градуировочную характеристику зависимости площади

пика от содержания дапаглифлозина в анализируемом объеме градуировочных растворов.

4) Условия хроматографирования анализируемых проб

Подвижная фаза: 50 мМ фосфатный буферный раствор pH 6,5 / ацетонитрил, в объемном соотношении 64/ 35 соответственно.

Хроматографические условия:

- Колонка: Zorbax EclipsePlus C18, 100x4,6 мм, 3,5 мкм
- Скорость потока: 1,0 мл/мин
- Длина волны 224 нм
- Температура колонки: 40 °С
- Объем пробы - 25 мкл
- Время удерживания дапаглифлозина - около 5 мин.

5) Отбор проб воздуха

Отбор проб проводили с учетом требований ГОСТ 12.1.005-88 с изменением №1 «ССБТ Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны» и Руководства Р 2.2.2006-05 (Приложение 9) «Общие методические требования к организации и проведению контроля содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны», раздел 2 – контроль соответствия среднесменным ПДК.

Воздух с объемным расходом 2 дм³/мин аспирировали в течение всех производственных стадий через фильтр, помещенный в фильтродержатель.

Отобранные пробы хранились в соответствии с исследованием на стабильность дапаглифлозина на фильтрах не более 60 дней.

2.4.2. Подготовка к анализу тикагрелора

1) Приготовление растворов

Приготовление основного раствора тикагрелора:

Основной раствор тикагрелора с массовой концентрацией 1000 мкг/мл готовили растворением 0,0526±0,0001 г тикагрелора в смеси ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (по объему) в мерной колбе вместимостью 50 мл, обернутой алюминиевой фольгой. Раствор устойчив трое суток при хранении в холодильнике.

Приготовление рабочего раствора тикагрелора:

Рабочий раствор тикагрелора с массовой концентрацией 100 мкг/мл готовили разбавлением 5,0 мл основного раствора тикагрелора смесью ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (по объему) в мерной колбе вместимостью 50 мл, обернутой алюминиевой фольгой. Раствор устойчив трое суток при хранении в холодильнике.

Приготовление 1,0 М буферного раствора натрия дигидрофосфата дигидрата с рН 3,0:

В мерной колбе вместимостью 1000 мл растворяли 156,0 г натрия дигидрофосфата дигидрата ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) в воде особо чистой, доводили объем водой особо чистой до метки и перемешивали. Устанавливали рН раствора равным $3,0 \pm 0,2$ путем прибавления концентрированной о-фосфорной кислоты с потенциометрическим контролем. Раствор устойчив в течение двух недель при хранении в холодильнике [70].

Приготовление смеси ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (по объему):

В мерную колбу вместимостью 1000 мл наливали 350 мл ацетонитрила, доводили до метки водой особо чистой и перемешивали. Раствор устойчив в течение двух недель при хранении в холодильнике.

Приготовление подвижной фазы: смесь 1,0 М буферного раствора натрия дигидрофосфата дигидрата с рН 3, воды особо чистой и ацетонитрила в соотношении 1: 47: 52 (по объему):

В мерной колбе вместимостью 1000 мл смешивали 10 мл 1,0 М буферного раствора натрия дигидрофосфата дигидрата с рН 3 и 470 мл воды особо чистой, добавляли 520 мл ацетонитрила и перемешивали. Перед использованием подвижную фазу фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и дегазировали [70].

2) Подготовка хроматографа

Подготовку хроматографа проводят в соответствии с руководством по его эксплуатации.

3) Установление градуировочной характеристики

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость площади пиков от содержания тикагрелора в хроматографируемом объеме градуировочных растворов, устанавливали по методу абсолютной градуировки по шести сериям измерений по шести концентрациям вещества в каждой серии согласно Таблице 5.

Таблица 5 – Растворы для установления градуировочной характеристики при определении тикагрелора

№ градуировочного раствора	Объем основного раствора с концентрацией тикагрелора 1000 мкг/мл, мл	Объем рабочего раствора с концентрацией тикагрелора 100 мкг/мл, мл	Содержание тикагрелора на фильтре, мкг	Массовая концентрация тикагрелора в градуировочном растворе, мкг/мл	Содержание тикагрелора в хроматографируемом объеме градуировочного раствора, мкг
1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00
2	0,0	0,5	50,0	5,0	0,05

Продолжение Таблицы 5

3	0,1	0,0	100,0	10,0	0,10
4	0,2	0,0	200,0	20,0	0,20
5	0,3	0,0	300,0	30,0	0,30
6	0,4	0,0	400,0	40,0	0,40
7	0,5	0,0	500,0	50,0	0,50

*– контрольный раствор

Градуировочные растворы использовали свежеприготовленными. Растворы устойчивы в течение одного часа.

На фильтры, помещенные в бюксы, обернутые алюминиевой фольгой, пипеткой вместимостью 1 мл наносили основной раствор тикагрелора с массовой концентрацией 1000 мкг/мл и рабочий раствор тикагрелора с массовой концентрацией 100 мкг/мл. Фильтры подсушивали при комнатной температуре, затем, используя пипетку вместимостью 5,0 мл приливали по 5,0 мл смеси ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (по объему) и оставляли на 10 минут периодически помешивая стеклянной палочкой для лучшего растворения вещества. Затем фильтры отжимали, растворы сливали в мерные пробирки, обернутые алюминиевой фольгой, вместимостью 10 мл. Фильтры повторно обрабатывали 5,0 мл смеси ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (по объему) и оставляли на 10 минут периодически помешивая стеклянной палочкой, затем фильтры тщательно отжимали и удаляли. Растворы сливали в те же мерные пробирки, объем доводили до 10,0 мл смесью ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (по объему). Далее растворы фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм в хроматографические виалы, покрытые алюминиевой фольгой [70].

Вводили в хроматограф по 10 мкл каждого из градуировочных растворов.

По полученным данным строили градуировочную характеристику зависимости площади пика (приборные единицы) от содержания тикагрелора в хроматографируемом объеме градуировочных растворов (мкг).

4) Условия количественного определения:

Подвижная фаза: смесь 1,0 М буферного раствора натрия дигидрофосфата дигидрата с рН 3, воды особо чистой и ацетонитрила в соотношении 1: 47: 52 (по объему).

Хроматографические условия:

- Колонка: Zorbax EclipsePlus C18, 150x4,6 мм, 3,5 мкм;
- Скорость потока: 1,2 мл/мин;
- Длина волны 242 нм;
- Температура колонки: 40 °С;
- Объем пробы - 10 мкл;

- Время удерживания тикагрелора - около 5 мин.

5) Отбор проб воздуха

Отбор проб проводили с учетом требований ГОСТ 12.1.005-88 с изменением №1 «ССБТ Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны» и Руководства Р 2.2.2006-05 (Приложение 9) «Общие методические требования к организации и проведению контроля содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны», раздел 2 - контроль соответствия среднесменным ПДК.

Воздух с объемным расходом 2 дм³/мин аспирировали в течение всех производственных стадий через фильтр, помещенный в фильтродержатель.

Отобранные пробы хранились в соответствии с исследованием на стабильность тикагрелора на фильтрах не более 16 дней [70].

2.4.3. Подготовка к анализу осимертиниба мезилата

1) Приготовление растворов

Приготовление основного раствора осимертиниба мезилата:

Основной раствор осимертиниба мезилата с массовой концентрацией 500 мкг/мл готовили растворением 50,0 мг осимертиниба мезилата в смеси для растворения: спирт метиловый и вода особо чистая с объемным соотношением (1:1) в мерной колбе вместимостью 100 мл. Срок хранения раствора в течение двух недель в холодильнике [71].

Приготовление рабочего раствора осимертиниба мезилата №1:

Рабочий раствор осимертиниба мезилата №1 с массовой концентрацией 50 мкг/мл готовили разбавлением 5,0 мл основного раствора осимертиниба мезилата в смеси для растворения: спирт метиловый и вода особо чистая с объемным соотношением (1:1) в мерной колбе вместимостью 50 мл. Срок хранения раствора в течение двух недель в холодильнике.

Приготовление рабочего раствора осимертиниба мезилата №2:

Рабочий раствор осимертиниба мезилата №2 с массовой концентрацией 5 мкг/мл готовили разбавлением 5,0 мл рабочего раствора осимертиниба мезилата №1 смесью для растворения: спирт метиловый и вода особо чистая с объемным соотношением (1:1) в мерной колбе вместимостью 50 мл. Срок хранения раствора в течение 1 недели в холодильнике.

Приготовление рабочего раствора осимертиниба мезилата №3:

Рабочий раствор осимертиниба мезилата №2 с массовой концентрацией 1 мкг/мл готовили разбавлением 10,0 мл рабочего раствора осимертиниба мезилата №2 смесью для растворения: спирт метиловый и вода особо чистая с объемным соотношением (1:1) в мерной колбе вместимостью 50 мл. Срок хранения раствора в течение суток в холодильнике [71].

Приготовление смеси для растворения: спирт метиловый и вода особо чистая с объемным соотношением (1:1):

В мерной колбе вместимостью 1000 мл смешивали 500 мл спирта метилового и 500 мл воды особо чистой. Срок хранения раствора в течение 1 недели в хорошо укупоренной таре в защищенном от света месте.

Приготовление 0,02 М водного раствора аммония уксуснокислого:

Навеску аммония уксуснокислого в количестве 1,54 г растворяли в воде особо чистой в мерной колбе вместимостью 1000 мл. Срок хранения раствора в течение двух недель.

Приготовление подвижной фазы А: 0,02 М водный раствор аммония уксуснокислого и муравьиная кислота с объемным соотношением (999:1):

В мерную колбу вместимостью 1000 мл наливали 500 мл 0,02 М водного раствора аммония уксуснокислого, с помощью пипетки вместимостью 1 мл добавляли 1 мл муравьиной кислоты, перемешивали, доводили до метки 0,02 М водным раствором аммония уксуснокислого и вновь перемешивали. Срок хранения раствора в течение 1 недели.

Приготовление подвижной фазы Б: ацетонитрил и муравьиная кислота с объемным соотношением (999:1):

В мерную колбу вместимостью 1000 мл наливали 500 мл ацетонитрила, с помощью пипетки вместимостью 1 мл добавляли 1 мл муравьиной кислоты, перемешивали и доводили до метки ацетонитрилом, вновь перемешивали. Перед использованием подвижную фазу фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм и дегазировали. Срок хранения раствора в течение 1 недели в хорошо укупоренной таре в защищенном от света месте [71].

2) Подготовка хроматографа

Подготовку хроматографа проводят в соответствии с руководством по его эксплуатации.

3) Установление градуировочной характеристики

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость площади пиков от содержания осимертиниба мезилата в анализируемом объеме градуировочных растворов, устанавливали по методу абсолютной градуировки по шести сериям измерений по шести концентрациям вещества в каждой серии и контрольного раствора №0 согласно Таблице 6.

Таблица 6 – Растворы для установления градуировочной характеристики

№ градуировочного раствора	Объем рабочего раствора с концентрацией №2 осимертиниба мезилата 5,0 мкг/мл, мл	Объем рабочего раствора №3 с концентрацией осимертиниба мезилата 1,0 мкг/мл, мл	Содержание осимертиниба мезилата на фильтре, мкг	Массовая концентрация осимертиниба мезилата в градуировочном растворе, мкг/мл	Содержание осимертиниба мезилата в анализируемом объеме градуировочного раствора, мкг
0*	0,00	0,0	0,0	0,00	0,0000
1	0,00	0,1	0,1	0,01	0,0001
2	0,00	0,2	0,2	0,02	0,0002
3	0,00	0,4	0,4	0,04	0,0004
4	0,12	0,0	0,6	0,06	0,0006
5	0,16	0,0	0,8	0,08	0,0008
6	0,20	0,0	1,0	0,10	0,0010

*– контрольный раствор

Градуировочные растворы использовали свежеприготовленными. Срок хранения растворов в течение суток в холодильнике.

На аналитические аэрозольные фильтры, помещенные в бюксы, пипеткой вместимостью 1 мл наносили рабочий раствор осимертиниба мезилата №2 с массовой концентрацией 5,0 мкг/мл и рабочий раствор осимертиниба мезилата №3 с массовой концентрацией 1,0 мкг/мл. Фильтры подсушивали при комнатной температуре и с помощью пипетки вместимостью 5,0 мл, приливали по 5,0 мл смеси для растворения: спирт метиловый и вода особо чистая с объемным соотношением (1:1) и оставляли на 15 минут, периодически помешивая стеклянной палочкой для лучшего растворения вещества. Затем фильтры тщательно отжимали, растворы сливали в мерные пробирки вместимостью 10 мл. Фильтры повторно обрабатывали 5,0 мл смеси для растворения: спирт метиловый и вода особо чистая с объемным соотношением (1:1) и оставляли на 15 минут, периодически помешивая стеклянной палочкой, затем фильтры тщательно отжимали и удаляли. Растворы сливали в те же пробирки и доводили объем до 10,0 мл смесью для растворения: спирт метиловый и вода особо чистая с объемным соотношением (1:1). Далее растворы фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм в хроматографические вials. Аналогично обрабатывали чистый аналитический аэрозольный фильтр (контрольный раствор №0, Таблица 6).

По полученным данным строили градуировочную характеристику зависимости площади пика от содержания осимертиниба мезилата в анализируемом объеме градуировочных растворов (нг).

4) Условия хроматографирования градуировочных растворов и анализируемых проб

- Объем вводимой пробы 10 мкл;
- Температура колонки 40 °С;
- Расход подвижной фазы 1,4 мл/мин.;
- Источник ионизации электростатическое распыление;
- Исходная температура 400 °С;
- Полярность источника положительный;
- Напряжение на источнике 3000 В;
- Время удерживания осимертиниба около 1,3 мин.;
- Общее время 3 мин.;
- Подвижная фаза А: 0,02 М водный раствор аммония уксуснокислого и муравьиная кислота с объемным соотношением (999:1);
- Подвижная фаза Б: ацетонитрил и муравьиная кислота с объемным соотношением (999:1).

Разделение проводят в режиме градиентного элюирования с временем удерживания в течение 2 минут: в начальный момент и до 1,0 мин элюирование в 20 %-ной подвижной фазе Б; с 1,0 по 1,01 мин элюирование в 75%-ной подвижной фазе Б; с 1,01 по 3,0 мин элюирование в 20%-ной подвижной фазе Б. Уравновешивание хроматографической колонки в подвижной фазе А и Б с объемным соотношением (1:1) и скоростью потока 0,7 мл/мин [71].

5) Отбор проб воздуха

Отбор проб проводили с учетом требований ГОСТ 12.1.005-88 с изменением №1 «ССБТ Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны» и Руководства Р 2.2.2006-05 (Приложение 9) «Общие методические требования к организации и проведению контроля содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны», раздел 2 - контроль соответствия максимальным ПДК.

Воздух с объемным расходом 2 дм³/мин аспирировали в течение всех производственных стадий через фильтр, помещенный в фильтродержатель.

Отобранные пробы хранились в соответствии с исследованием на стабильность тикагрелора на фильтрах не более 16 дней [71].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При разработке методики определения действующих веществ в воздухе рабочей зоны методом ВЭЖХ необходимо полноценно использовать сочетание разделяющей способности метода жидкостной хроматографии и высокой чувствительности и селективности используемого спектрометрического детектора, позволяющее достичь максимально эффективных результатов.

Все разработанные в процессе исследования методики количественного определения валидировали согласно ГФ РФ XIV, том 1, ОФС «Валидация аналитических методик» по следующим характеристикам: специфичность; линейность; правильность; прецизионность (сходимость); аналитическая область.

Ниже в качестве примера подробно описана валидация методики количественного определения дапаглифлозина. Для остальных методик представлены по тексту значения полученных валидационных параметров.

3.1. Разработка методики количественного определения тикагрелора в воздухе рабочей зоны

Методика разрабатывалась в соответствии с Руководством по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса и с ГОСТ 12.1.005-88.

Для отбора проб воздуха был использован пробоотборник типа «IOM Sampler»; мембранный фильтр ПВХ «Millipore», диаметр пор 5 мкм, диаметр 25 мм (Merck kGaA, Германия); индивидуальный насос "GilAir Plus", скорость потока воздуха - 2000 мл/мин.

Калибровка насосов осуществлялась с помощью первичного калибратора "Defender 520" (BIOS INTERNATIONAL CORP., США). Предварительная и последующая калибровки проводились в начале и в конце рабочего дня.

Отбор проб воздуха проводился на каждом технологическом процессе и длился на протяжении всего процесса. Для этого использовались как персональные пробы, размещенные на операторах, потенциально наиболее подверженных воздействию тикагрелора в воздухе, так и стационарные пробы, находящиеся в определенной части рабочей зоны для оценки возможных источников загрязнения. Собранные фильтры для отбора проб были помещены в специальные клипсы с номером пробы, а после в «зип-лок» пакеты.

Все пробы были задокументированы, во время отбора проб производилась фотосъемка для последующей правильной интерпретации результатов анализа. Записи включали в себя: дату измерения; количество и длительность (время начала и время конца) проб; название

технологического процесса; имя оператора, на котором установлена персональная проба или, в случае стационарной пробы, подробное описание места установки устройства для пробоотбора; наблюдения за действиями операторов, повлекшие за собой возможное увеличение содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

Хроматографический анализ растворов анализируемой пробы выполняли в тех же условиях, что и градуировочных растворов, описанных в разделе 2.4.2.

Фильтр или сваб с отобранной пробой помещали в бюкс, обернутый алюминиевой фольгой, приливали 5,0 мл смеси ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (о/о), перемешивая стеклянной палочкой в течение 10 минут для лучшего растворения вещества. Затем фильтр или сваб тщательно отжимали, раствор сливали в мерную пробирку вместимостью 10 мл, обернутую алюминиевой фольгой. Фильтр повторно обрабатывали 5,0 мл смеси ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (о/о), помешивая при этом стеклянной палочкой в течение 10 минут, снова тщательно отжимали и удаляли. Раствор сливали в ту же мерную пробирку, объем раствора доводили до метки смесью ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35: 65 (о/о). Далее раствор профильтровывали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм в хроматографическую вialsу, покрытую алюминиевой фольгой. Вводили в хроматограф по 10 мкл раствора анализируемой пробы.

Количественное определение содержания тикагрелора (в мкг) в хроматографируемом объеме раствора анализируемой пробы проводили по предварительно построенной калибровочной кривой.

Массовую концентрацию тикагрелора в воздухе рабочей зоны CAS, мкг/м³, и на смывах с поверхности CSW, мг/100м², соответственно, вычисляют по формулам:

$$Cas = \frac{a * B}{b * V_{20}};$$

Где:

a – содержание вещества в хроматографируемом объеме раствора анализируемой пробы, найденное по градуировочной характеристике, мкг;

B – общий объем раствора анализируемой пробы, мл;

b – хроматографируемый объем раствора анализируемой пробы, мл;

V₂₀ – объем воздуха, отобранный для анализа (дм³) и приведенный к стандартным условиям.

3.2. Исследование дапаглифлозина в воздухе рабочей зоны

3.2.1. Методика измерения дапаглифлозина

Измерение массовой концентрации дапаглифлозина выполняют методом ВЭЖХ с УФ-детектированием.

Метод основан на разделении дапаглифлозина и других компонентов анализируемой смеси на хроматографической колонке, заполненной сорбентом с последующей регистрацией дапаглифлозина с помощью ультрафиолетового детектора. Сигнал детектора прямо пропорционален концентрации дапаглифлозина.

Измерение проводят при длине волны 224 нм.

Отбор проб проводят с концентрированием на аналитические аэрозольные фильтры.

Минимально определяемое содержание дапаглифлозина в анализируемом объеме пробы – 0,01 мкг.

Нижний предел измерений массовой концентрации дапаглифлозина в воздухе 0,2 мкг/см³.

Метод специфичен в условиях приготовления препаративных форм на основе дапаглифлозина. Измерению не мешают вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, кросповидон, кремния диоксид, магния стеарат, поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол 3350, тальк.

3.2.2. Валидация методики измерения дапаглифлозина

Валидацию методики проводили согласно ГФ РФ XIV, том 1, ОФС «Валидация аналитических методик» по следующим характеристикам:

1. специфичность;
2. линейность;
3. правильность
4. прецизионность (сходимость);
5. аналитическая область.

Специфичность. Для определения специфичности методики проводили анализ образца не содержащий дапаглифлозин и образца с содержанием дапаглифлозина на уровне 1000 нг/мл. На хроматограмме образца, не содержащего дапаглифлозина, отсутствовали пики со временем удерживания дапаглифлозина.

Линейность. Был проведен анализ 6 стандартных образцов с содержанием дапаглифлозина на уровне 200 нг/мл, 400 нг/мл, 600 нг/мл, 1000 нг/мл, 1600 нг/мл, 2000 нг/мл. Калибровочная зависимость отношения площади и концентрации описывали уравнением вида $y=ax+b$. Коэффициент корреляции составил 0,999.

Калибровочная кривая приведена на Рисунке 1. Хроматограммы приведены на Рисунках 2-8.

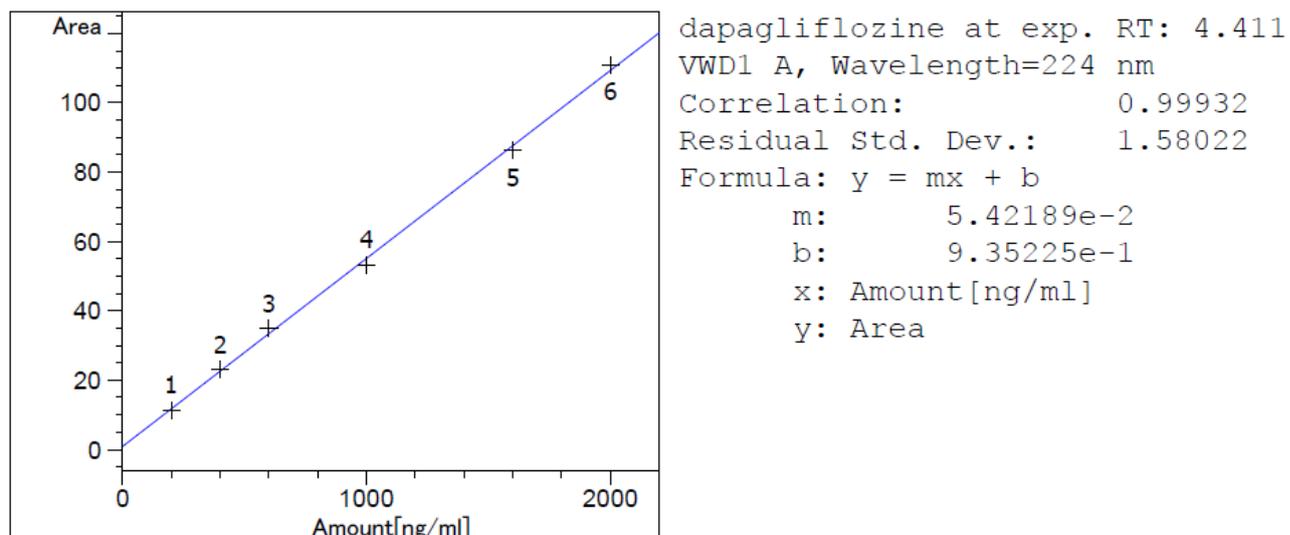
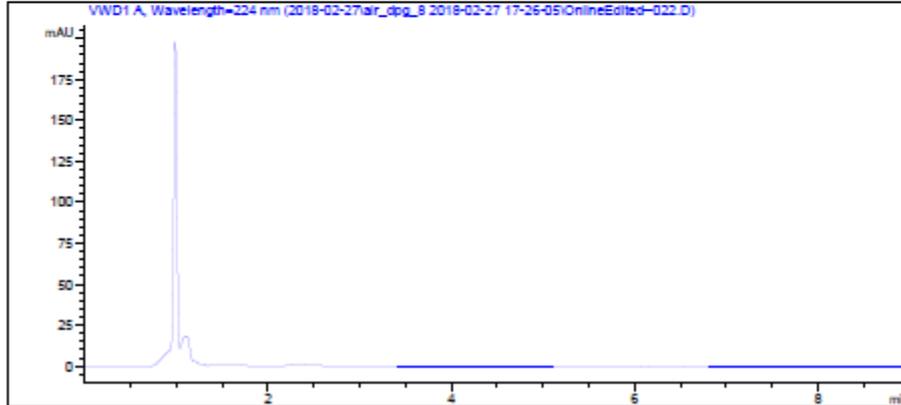


Рисунок 1 – Калибровочный график зависимости площади пика к концентрации дапаглифлозина в калибровочном образце

Data File C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\OnlineEdited--022.D
 Sample Name: dpg 0

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line : 22
Acq. Instrument : 1260_VWD                        Location  : F1-E-01
Injection Date  : 27.02.2018 20:49:42         Inj       : 1
                                           Inj Volume: 10.000 µl
Different Inj Volume from Sample Entry! Actual Inj Volume : 25.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M
Last changed   : 27.02.2018 17:18:37 by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M (Sequence Method)
Last changed   : 28.02.2018 11:52:19 by SYSTEM
                (modified after loading)
  
```



External Standard Report

```

=====
Sorted By      : Signal
Calib. Data Modified : 28 February 2018 r. 11:52:19
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
  
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=224 nm

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Amt/Area	Amount [ng/ml]	Grp	Name
4.411	-	-	-	-	-	dapagliflosine
Totals :				0.00000		

1 Warnings or Errors :

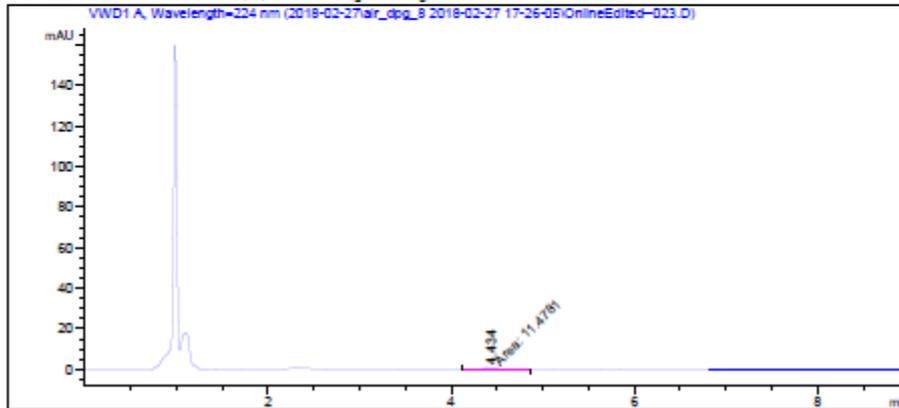
Warning : Calibrated compound(s) not found

Рисунок 2 – Хроматограмма стандартного образца без дапаглифлозина

Data File C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\OnlineEdited--023.D
 Sample Name: dpg 1

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line : 23
Acq. Instrument : 1260_VWD                          Location  : F1-E-02
Injection Date  : 27.02.2018 20:59:30          Inj       : 1
                                           Inj Volume: 10.000 µl
Different Inj Volume from Sample Entry! Actual Inj Volume : 25.000 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M
Last changed    : 27.02.2018 17:18:37 by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M (Sequence Method)
Last changed    : 28.02.2018 11:52:19 by SYSTEM
                 (modified after loading)
Additional Info  : Peak(s) manually integrated
  
```



External Standard Report

```

=====
Sorted By      : Signal
Calib. Data Modified : 28 February 2018 r. 11:52:19
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
  
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=224 nm

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Amt/Area	Amount [ng/ml]	Grp	Name
4.434	MM	11.47814	16.94098	194.45093		dapagliflosine
Totals :				194.45093		

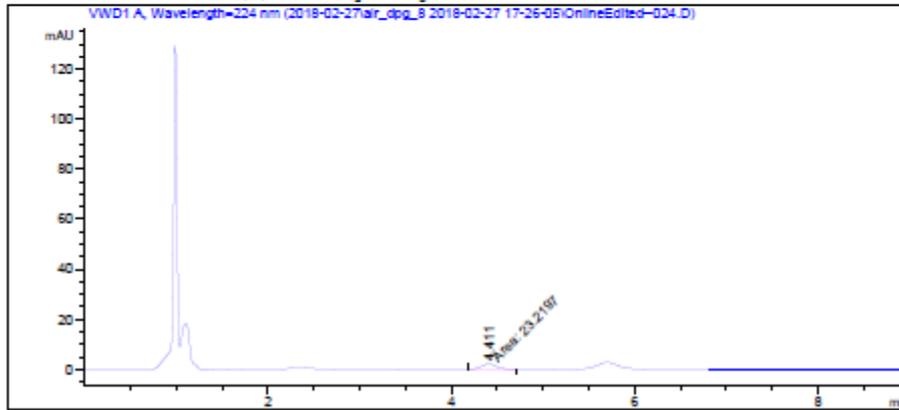
*** End of Report ***

Рисунок 3 – Хроматограмма стандартного образца с содержанием дапаглифлозина на уровне 200 нг/мл

Data File C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\OnlineEdited--024.D
 Sample Name: dpg 2

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :   24
Acq. Instrument : 1260_VWD                          Location  : F1-E-03
Injection Date  : 27.02.2018 21:09:17          Inj       :    1
                                           Inj Volume: 10.000 µl
Different Inj Volume from Sample Entry! Actual Inj Volume : 25.000 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M
Last changed    : 27.02.2018 17:18:37 by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M (Sequence Method)
Last changed    : 28.02.2018 11:52:19 by SYSTEM
                 (modified after loading)
Additional Info : Peak(s) manually integrated
  
```



External Standard Report

```

=====
Sorted By      :      Signal
Calib. Data Modified : 28 February 2018 r. 11:52:19
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
  
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=224 nm

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Amt/Area	Amount [ng/ml]	Grp	Name
4.411	MM	23.21966	17.70089	411.00863		dapagliflosine

Totals : 411.00863

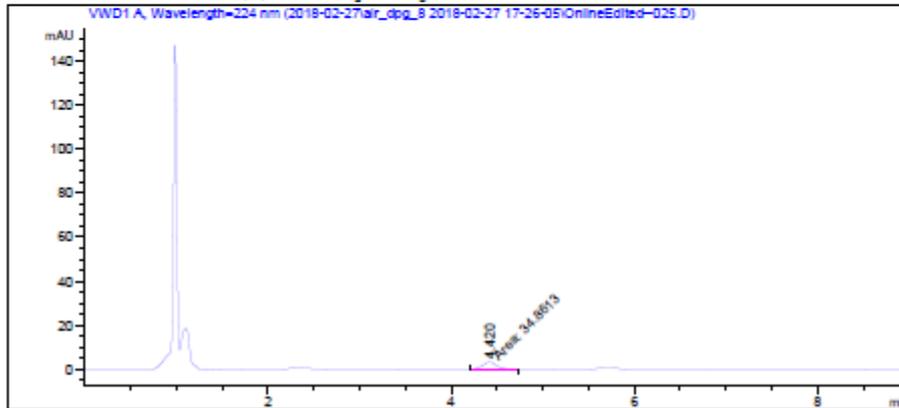
*** End of Report ***

Рисунок 4 – Хроматограмма стандартного образца с содержанием дапаглифлозина на уровне 400 нг/мл

Data File C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\OnlineEdited--025.D
 Sample Name: dpg 3

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line : 25
Acq. Instrument : 1260_VWD                          Location  : F1-E-04
Injection Date  : 27.02.2018 21:19:05          Inj       : 1
                                           Inj Volume: 10.000 µl
Different Inj Volume from Sample Entry! Actual Inj Volume : 25.000 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M
Last changed    : 27.02.2018 17:18:37 by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M (Sequence Method)
Last changed    : 28.02.2018 11:52:19 by SYSTEM
                 (modified after loading)
Additional Info : Peak(s) manually integrated
  
```



External Standard Report

```

Sorted By      : Signal
Calib. Data Modified : 28 February 2018 r. 11:52:19
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
  
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=224 nm

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Amt/Area	Amount [ng/ml]	Grp	Name
4.420	MM	34.86130	17.94896	625.72414		dapagliflosine

Totals : 625.72414

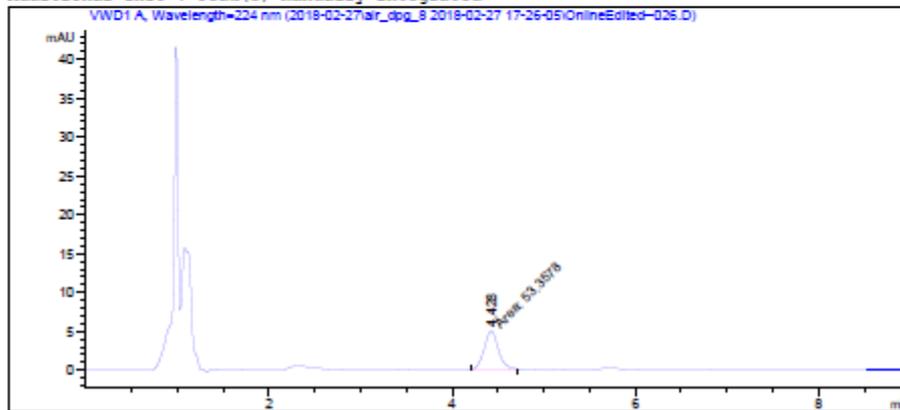
*** End of Report ***

Рисунок 5 – Хроматограмма стандартного образца с содержанием дапаглифлозина на уровне 600 нг/мл

Data File C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\OnlineEdited--026.D
 Sample Name: dpg 4

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :   26
Acq. Instrument : 1260_VWD                      Location  : F1-E-05
Injection Date  : 27.02.2018 21:28:53        Inj       :    1
                                           Inj Volume: 10.000 µl
Different Inj Volume from Sample Entry! Actual Inj Volume : 25.000 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M
Last changed    : 27.02.2018 17:18:37 by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M (Sequence Method)
Last changed    : 28.02.2018 11:52:19 by SYSTEM
                 (modified after loading)
Additional Info : Peak(s) manually integrated
  
```



External Standard Report

```

Sorted By      : Signal
Calib. Data Modified : 28 February 2018 r. 11:52:19
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
  
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=224 nm

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Rnt/Area	Amount [ng/ml]	Grp	Name
4.428	MM	53.35779	18.12048	966.86893		dapagliflosine
Totals :				966.86893		

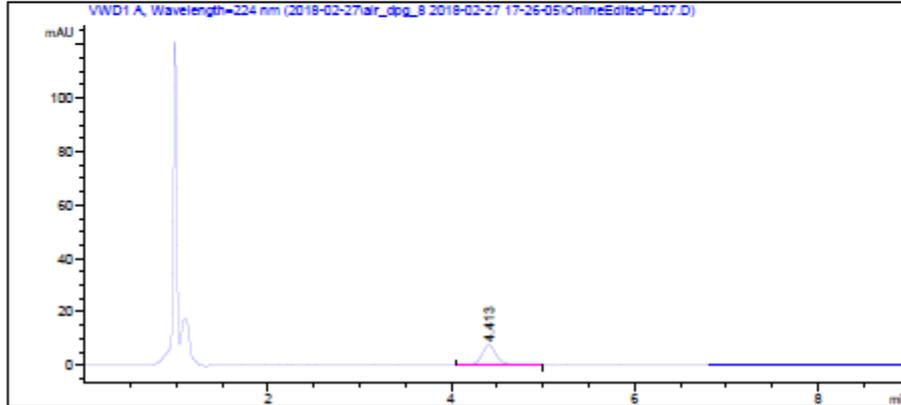
*** End of Report ***

Рисунок 6 – Хроматограмма стандартного образца с содержанием дапаглифлозина на уровне 1000 нг/мл

Data File C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\OnlineEdited--027.D
 Sample Name: dpg 5

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line : 27
Acq. Instrument : 1260_VWD                          Location  : F1-E-06
Injection Date  : 27.02.2018 21:38:41          Inj       : 1
                                           Inj Volume: 10.000 µl
Different Inj Volume from Sample Entry! Actual Inj Volume : 25.000 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M
Last changed    : 27.02.2018 17:18:37 by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M (Sequence Method)
Last changed    : 28.02.2018 11:52:19 by SYSTEM
(modified after loading)
=====
  
```



External Standard Report

```

=====
Sorted By       : Signal
Calib. Data Modified : 28 February 2018 r. 11:52:19
Multiplier      : 1.0000
Dilution        : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
  
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=224 nm

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Amt/Area	Amount [ng/ml]	Grp	Name
4.413	EBA	86.26110	18.24379	1573.72947		dapagliflosine
Totals :				1573.72947		

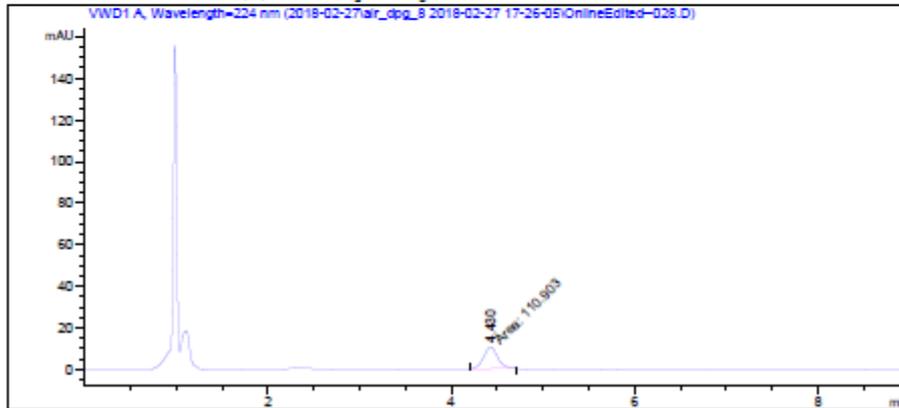
*** End of Report ***

Рисунок 7 – Хроматограмма стандартного образца с содержанием дапаглифлозина на уровне 1600 нг/мл

Data File C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\OnlineEdited--028.D
 Sample Name: dpg 6

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line : 28
Acq. Instrument : 1260_VWD                          Location  : F1-E-07
Injection Date  : 27.02.2018 21:48:29          Inj       : 1
                                                Inj Volume: 10.000 µl
Different Inj Volume from Sample Entry! Actual Inj Volume : 25.000 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M
Last changed    : 27.02.2018 17:18:37 by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\2018-02-27\air_dpg_8 2018-02-27 17-26-05\Dapagliflosin_air
.M (Sequence Method)
Last changed    : 28.02.2018 11:52:19 by SYSTEM
                (modified after loading)
Additional Info : Peak(s) manually integrated
  
```



External Standard Report

```

Sorted By      : Signal
Calib. Data Modified : 28 February 2018 r. 11:52:19
Multiplier     : 1.0000
Dilution       : 1.0000
Do not use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs
  
```

Signal 1: VWD1 A, Wavelength=224 nm

RetTime [min]	Type	Area [mAU*s]	Amt/Area	Amount [ng/ml]	Grp	Name
4.430	MM	110.90296	18.28822	2028.21790		dapagliflosine

Totals : 2028.21790

*** End of Report ***

Рисунок 8 – Хроматограмма стандартного образца с содержанием дапаглифлозина на уровне 2000 нг/мл

Полученный коэффициент корреляции соответствует нормам (не менее 0,99). Отклонения концентраций калибровочных растворов, рассчитанных по уравнению линейной зависимости, от фактических значений, приведены в Таблице 7.

Таблица 7 – Отклонения концентраций калибровочных стандартов дапаглифлозина от фактических значений

Концентрация, фактическая, нг/мл	Концентрация, рассчитанная, нг/мл	E, %	Норма, не более %
200	194,4	-2,8	10
400	411,0	2,8	5
600	625,7	4,3	
1000	966,9	-3,3	
1600	1573,7	-1,6	
2000	2028,2	1,4	

Правильность и прецизионность (сходимость). Проводили анализ 3 образцов с содержанием дапаглифлозина на уровне 200 нг/мл, 1000 нг/мл и 2000 нг/мл. Анализ проводился в течение 1 рабочего дня одним аналитиком (сходимость). Каждый раствор хроматографировали 5 раз. Для полученных значений концентраций были рассчитаны величины относительного стандартного отклонения (RSD, %) и относительной погрешности (E, %), приведенные в Таблице 8.

Таблица 8 – Точность и прецизионность методики (день 1)

введено (нг/мл)	найдено (нг/мл), измерение 1	найдено (нг/мл), среднее значение (n=5)	S.D. (n=5)	RSD, % (n=5)	E, %
200	198,6	194,62	3,0	1,5	-2,7
	193,5				
	196,9				
	191,4				
	192,7				
1000	973,5	977,46	13,7	1,4	-2,3
	985,1				
	972,2				
	996,3				
	960,2				
2000	2016,4	2011,12	16,9	0,8	0,6
	2022,5				
	1982,8				
	2024,7				
	2009,2				

Полученные величины относительного стандартного отклонения (прецизионность) и относительной погрешности (точность) соответствуют нормам (не более 10 % для нижнего диапазона линейности, не более 5 % - для остальных точек).

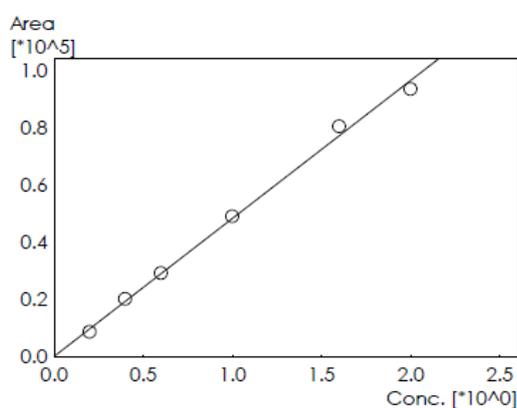
Аналитическая область. На основании данных по оценке линейности, правильности и прецизионности была установлена аналитическая область методики определения дапаглифлозина, которая составила 200-2000 нг/мл.

3.2.3. Результаты исследования дапаглифлозина в воздухе рабочей зоны

В ходе исследования дапаглифлозина в воздухе рабочей зоны были проанализированы три серии проб воздуха со всех технологических стадий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Форсига 10 мг, соответственно с первой компании производства проанализировано 21 проба, с второй – 38 проб, с третьей – 30 проб.

Для исследования каждой серии проб была построена индивидуальная калибровочная прямая, приведенная для первой, второй и третьей серии соответственно на Рисунках 9, 10 и 11.

```
ID# : 1
Name : Dapagliflosin
Quantitative Method : External Standard
Function : f(x)=48229.3*x+0
Rr1=0.9981211 Rr2=0.9962458 RSS=2.216837e+007
MeanRF: 4.798475e+004 RFSD: 2.762232e+003 RFRSD: 5.756479
FitType : Linear
ZeroThrough : Through
Weighted Regression : None
Detector Name : Detector A
```



#	Conc.(Ratio)	MeanArea	Area
1	0.2	8608	8608
2	0.4	20135	20135
3	0.6	29172	29172
4	1	48993	48993
5	1.6	80370	80370
6	2	93379	93379

Рисунок 9 – Калибровочная прямая зависимости площади пика от концентрации дапаглифлозина, для первой серии проб

Хроматограммы калибровочных растворов для анализа дапаглифлозина в пробах воздуха первой серии приведены в приложении А.

Результаты измерения концентрации дапаглифлозина в пробах первой серии приведены в Таблице 9.

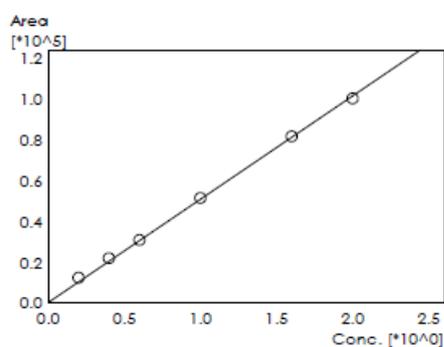
Таблица 9 – Результаты измерения концентрации дапаглифлозина в пробах первой серии

№	Площадь пика, ед. прибора	Концентрация в анализируемой пробе, мкг/мл	Объём воздуха, л	Концентрация в пробе воздуха, мкг/м ³
1	н/о	н/о	49,080	н/о
2	н/о	н/о	47,477	н/о
3	3084	< 0,200	49,283	< 40,582
4	45701	0,948	50,811	186,575
5	н/о	н/о	н/п	н/п
6	64370	1,335	744,807	17,924
7	49605	1,029	751,992	13,684
8	38280	0,794	746,055	10,643
9	53622	1,112	664,920	16,724
10	2299	< 0,200	362,769	< 5,513
11	4225	< 0,200	317,777	< 6,294
12	1082	< 0,200	321,337	< 6,224
13	6732	< 0,200	361,359	< 5,535
14	1885	< 0,200	370,116	< 5,404
15	н/о	н/о	н/п	н/п
16	н/о	н/о	323,095	н/о
17	н/о	н/о	331,270	н/о
18	2081	< 0,200	323,700	< 6,179
19	н/о	н/о	332,694	н/о
20	н/о	н/о	213,540	н/о
21	н/о	н/о	743,219	н/о

Хроматограммы проб дапаглифлозина первой серии приведены в отдельном приложении Б.

```

ID#           : 1
Name          : Dapagliflosin
Quantitative Method : External Standard
Function      : f(x)=50734.5*x+0
              Rr1=0.9998693 Rr2=0.9997386 RSS=8.596311e+006
              MeanRF: 5.317773e+004 RFSd: 4.091631e+003 RFRSD: 7.694257
FitType       : Linear
ZeroThrough   : Through
Weighted Regression : None
Detector Name : Detector A
  
```



#	Conc.(Ratio)	MeanArea	Area
1	0.2	12187	12187
2	0.4	21817	21817
3	0.6	30686	30686
4	1	51311	51311
5	1.6	81628	81628
6	2	100237	100237

Рисунок 10 – Калибровочная прямая зависимости площади пика от концентрации дапаглифлозина, для второй серии проб

Хроматограммы калибровочных растворов для анализа дапаглифлозина в пробах воздуха второй серии приведены в приложении В.

Результаты измерения концентрации дапаглифлозина в пробах второй серии приведены в Таблице 10.

Таблица 10 – Результаты измерения концентрации дапаглифлозина в пробах второй серии

№	Площадь пика, ед. прибора	Концентрация в анализируемой пробе, мкг/мл	Объём воздуха, л	Концентрация в пробе воздуха, мкг/м ³
1	12299	0,242	242,071	9,997
2	н/о	н/о	204,050	н/о
3	н/о	н/о	243,302	н/о
4	202335	3,988	241,272	165,291
5	н/о	н/о	239,000	н/о
6	н/о	н/о	н/п	н/о
7	32695	0,644	76,977	83,662
8	18423	0,363	95,621	37,962
9	19454	0,383	83,793	45,708
10	11005	0,217	84,445	25,697
11	н/о	н/о	90,000	н/о
12	20724	0,408	70,462	57,904
13	19284	0,380	121,732	31,216
14	17287	0,341	121,339	28,103
15	н/о	н/о	51,337	н/о
16	36192	0,713	410,693	17,361
17	11902	0,235	410,468	5,725
18	13941	0,275	407,137	6,754
19	н/о	н/о	н/п	н/о
20	н/о	н/о	173,135	н/о
21	н/о	н/о	169,016	н/о
22	10543	0,208	176,493	11,785
23	н/о	н/о	586,994	н/о
24	21497	0,424	587,256	7,220
25	9853	< 0,200	14,505	< 137,883
26	н/о	н/о	48,055	н/о
27	22228	0,438	538,183	8,138
28	11894	0,234	536,953	4,358
29	н/о	н/о	435,801	н/о
30	н/о	н/о	435,671	н/о
31	н/о	н/о	435,172	н/о
32	н/о	н/о	н/п	н/о
33	н/о	н/о	299,911	н/о
34	н/о	н/о	298,559	н/о
35	12655	0,249	915,468	2,720
36	10209	0,201	490,763	4,096
37	11785	0,232	493,578	4,700
38	н/о	н/о	н/п	н/о

Хроматограммы проб дапаглифлозина второй серии приведены в отдельном приложении

Г.

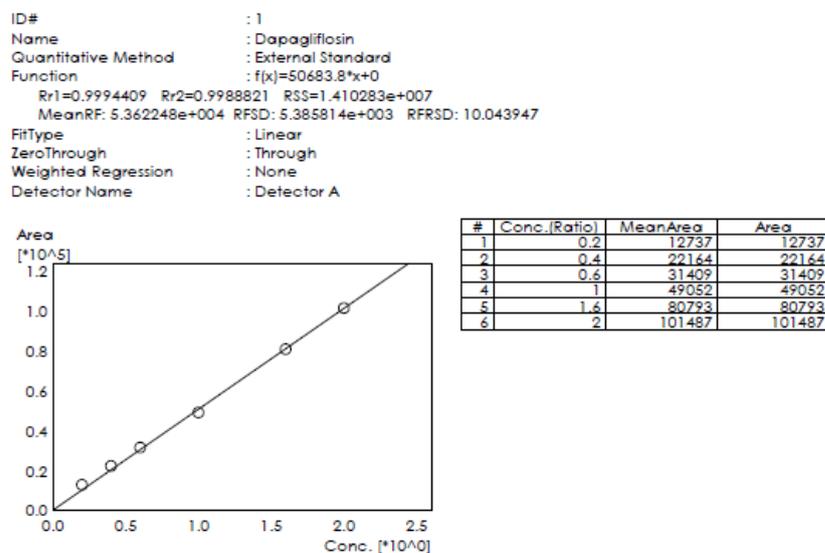


Рисунок 11 – Калибровочная прямая зависимости площади пика от концентрации дапаглифлозина, для третьей серии проб

Хроматограммы калибровочных растворов для анализа дапаглифлозина в пробах воздуха третьей серии приведены в приложении Д.

Результаты измерения концентрации дапаглифлозина в пробах третьей серии приведены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты измерения концентрации дапаглифлозина в пробах третьей серии

№	Площадь пика, ед. прибора	Концентрация в анализируемой пробе, мкг/мл	Объём воздуха, л	Концентрация в пробе воздуха, мкг/м ³
1	н/о	н/о	197,901	н/о
2	н/о	н/о	197,215	н/о
3	н/о	н/о	197,754	н/о
4	12828	0,253	197,661	12,800
5	41359	0,816	197,117	41,397
6	н/о	н/о	н/п	н/о
7	н/о	н/о	73,708	н/о
8	н/о	н/о	73,453	н/о
9	10943	0,216	86,770	24,893
10	н/о	н/о	86,729	н/о
11	н/о	н/о	13,081	н/о
12	10171	0,201	319,463	6,292
13	н/о	н/о	320,250	н/о
14	10290	0,203	542,054	3,745
15	н/о	н/о	666,435	н/о

Продолжение Таблицы 11

16	н/о	н/о	334,366	н/о
17	н/о	н/о	200,920	н/о
18	н/о	н/о	н/п	н/о
19	н/о	н/о	476,512	н/о
20	н/о	н/о	477,107	н/о
21	н/о	н/о	474,762	н/о
22	14145	0,279	477,799	5,839
23	н/о	н/о	151,485	н/о
24	н/о	н/о	9,716	н/о
25	н/о	н/о	327,433	н/о
26	н/о	н/о	328,030	н/о
27	н/о	н/о	н/п	н/о
28	н/о	н/о	262,229	н/о
29	н/о	н/о	257,751	н/о
30	н/о	н/о	262,631	н/о

Хроматограммы проб дапаглифлозина третьей серии приведены в отдельном приложении Е.

3.2.4. Контроль содержания дапаглифлозина в воздухе рабочей зоны в соответствии с ОБУВ

Для получения заключения о безопасности воздуха полученные результаты содержания дапаглифлозина в воздухе рабочей зоны необходимо разделить пробы на контрольные, стационарные и персональные. Для последних необходимо рассчитать средневзвешенные во времени концентрации.

Результаты контрольных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Форсига 10 мг представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Результаты контрольных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Форсига 10мг

№ серии	№ пробы	Конц, мкг/мл	НПКО мкг/мл	Контроль соответствия
1	5	н/о	0,2	Соответствует
	15	н/о	0,2	Соответствует
2	6	н/о	0,2	Соответствует
	19	н/о	0,2	Соответствует
	32	н/о	0,2	Соответствует
	38	н/о	0,2	Соответствует
3	6	н/о	0,2	Соответствует
	18	н/о	0,2	Соответствует
	27	н/о	0,2	Соответствует

Анализ контрольных проб показывает, что используемые фильтры для отбора проб воздуха не контаминированы дапаглифлозином и результаты остальных образцов достоверны.

Результаты стационарных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Форсига 10 мг представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты стационарных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Форсига 10 мг

Процесс	№ серии	№ пробы	Конц., мкг/м ³	% от ОБУВ	Контроль соответствия
1	2	3	4	5	6
Взвешивание	1	1	н/о	н/о	Соответствует
	1	2	н/о	н/о	Соответствует
	2	1	9,997	49,99	Соответствует
		2	н/о	н/о	Соответствует
		3	н/о	н/о	Соответствует
	3	1	н/о	н/о	Соответствует
		2	н/о	н/о	Соответствует
		3	н/о	н/о	Соответствует
	Измельчение Компактирование	1	6	17,924	89,62
2		7	83,662	418,31	Не соответствует
		8	37,962	189,81	Не соответствует
		12	57,904	289,52	Не соответствует
		15	н/о	н/о	Соответствует
		16	17,361	86,81	Не соответствует
3		7	н/о	н/о	Соответствует
		8	н/о	н/о	Соответствует
		11	н/о	н/о	Соответствует
		12	6,292	31,46	Соответствует
		13	н/о	н/о	Соответствует
17		н/о	н/о	Соответствует	
Таблетирование		1	10	< 5,513	< 27,57
	11		< 6,294	< 31,47	Соответствует
	12		< 6,224	< 31,12	Соответствует
	2	20	н/о	н/о	Соответствует
		23	н/о	н/о	Соответствует
		25	< 137,883	< 689,42	Не соответствует
		28	4,358	21,79	Соответствует
	3	19	н/о	н/о	Соответствует
		20	н/о	н/о	Соответствует
		21	н/о	н/о	Соответствует
Покрывание оболочкой	1	16	н/о	н/о	Соответствует
		17	н/о	н/о	Соответствует
		21	н/о	н/о	Соответствует
	2	29	н/о	н/о	Соответствует
	3	25	н/о	н/о	Соответствует

Анализ стационарных проб показывает, при производстве таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Форсига 10 мг, на процессе таблетирования необходимо провести ещё раз анализ воздуха рабочей зоны, чтобы исключить ошибку при отборе или анализе, так как в девяти образцах из десяти дапаглифлозин не превышал 50% ОБУВ или вовсе не был обнаружен, а в десятом образце содержание тикагрелора превышает 689% ОБУВ. На процессе компактирования пять образцов с содержанием тикагрелора в воздухе рабочей зоны превышают 50% ОБУВ, поэтому необходимо внести в процесс компактирования инженерно-технические меры по изоляции оборудования. На процессах взвешивания и покрытия пленочной оболочкой содержание дапаглифлозина не превышает 50% ОБУВ, следовательно, необходимость в улучшении данных процессов отсутствует.

Результаты персональных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Форсига 10 мг представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Результаты персональных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Форсига 10 мг

Процесс	№ серии	№ пробы	Конц., мкг/м ³	Длитель, мин.	Ср. взв. конц. за 8 часов, мкг/м ³	% от ОБУВ	Контроль соответствия
Взвешивание	1	3	< 40,582	24,48	< 2,070	< 10,35	Соответств.
		4	186,575	25,23	9,807	49,03	Соответств.
	2	4	165,291	120,00	41,323	206,61	Не соответ.
		5	н/о	119,50	н/о	н/о	Соответств.
	3	4	12,8	98,00	2,613	13,07	Соответств.
		5	41,397	98,00	8,452	42,26	Соответств.
Измельчение Компактирование	1	7	13,684	370,02	10,549	52,74	Не соответ.
		8	10,643	370,60	8,217	41,09	Соответств.
		9	16,724	330,28	11,508	57,54	Не соответ.
	2	9	45,708	41,50	3,952	19,76	Соответств.
		10	25,697	42,00	2,248	11,24	Соответств.
		11	н/о	45,00	н/о	н/о	Соответств.
		13	31,216	60,50	3,935	19,67	Соответств.
		14	28,103	60,50	3,542	17,71	Соответств.
		17	5,725	204,00	2,433	12,17	Соответств.
		18	6,754	203,00	2,856	14,28	Соответств.
		33	н/о	148,50	н/о	н/о	Соответств.
		34	н/о	148,50	н/о	н/о	Соответств.
		36	4,096	243,00	2,074	10,37	Соответств.
37	4,7	245,50	2,404	12,02	Соответств.		

Продолжение Таблицы 14

	3	9	24,893	43,00	2,230	11,15	Соответств.
		10	н/о	43,00	н/о	н/о	Соответств.
		14	3,745	271,00	2,114	10,57	Соответств.
		15	н/о	331,00	н/о	н/о	Соответств.
		16	н/о	166,00	н/о	н/о	Соответств.
		28	н/о	131,42	н/о	н/о	Соответств.
		29	н/о	129,27	н/о	н/о	Соответств.
		30	н/о	131,80	н/о	н/о	Соответств.
Таблетирование	1	13	< 5,535	180,77	< 2,085	< 10,43	Соответств.
		14	< 5,404	184,33	< 2,075	< 10,38	Соответств.
	2	21	н/о	84,00	н/о	н/о	Соответств.
		22	11,785	88,00	2,161	10,80	Соответств.
		24	7,220	291,50	4,385	21,92	Соответств.
		27	8,138	267,50	4,535	22,68	Соответств.
		35	2,720	453,00	2,567	12,84	Соответств.
	3	22	5,839	238,50	2,901	14,51	Соответств.
		23	н/о	75,00	н/о	н/о	Соответств.
		24	н/о	4,85	н/о	н/о	Соответств.
Покрытие оболочкой	1	18	< 6,179	161,68	< 2,081	< 10,41	Соответств.
		19	н/о	166,43	н/о	н/о	Соответств.
		20	н/о	106,35	н/о	н/о	Соответств.
	2	26	н/о	24,00	н/о	н/о	Соответств.
		30	н/о	217,00	н/о	н/о	Соответств.
	3	31	н/о	217,00	н/о	н/о	Соответств.
		26	н/о	163,50	н/о	н/о	Соответств.

Анализ персональных проб показывает, что при производстве таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Форсига 10 мг, что на процессе взвешивания и компактирования содержание дапаглифлозина в зоне дыхания сотрудников превышает 50% ОБУВ. На данных процессах необходимо применение средств индивидуально защиты органов дыхания. На таблетировании и покрытии пленочной оболочкой, содержание дапаглифлозина в зоне дыхания сотрудников не превышает 50% ОБУВ, поэтому на данных стадиях производства, необходимость в применении СИЗОД отсутствует.

3.3. Исследование тикагрелора в воздухе рабочей зоны

3.3.1. Методика измерения тикагрелора

Измерение массовой концентрации тикагрелора выполняют методом ВЭЖХ с УФ-детектированием.

Метод основан на разделении тикагрелора и других компонентов анализируемой смеси на хроматографической колонке, заполненной сорбентом с последующей регистрацией тикагрелора с помощью ультрафиолетового детектора. Сигнал детектора прямо пропорционален концентрации тикагрелора.

Измерение проводят при длине волны 242 нм. Отбор проб проводят с концентрированием на аналитические аэрозольные фильтры.

Минимально определяемое количество тикагрелора в хроматографируемом объеме раствора пробы – 0,05 мкг. Нижний предел измерения массовой концентрации тикагрелора в воздухе 5 мкг/см³.

Метод специфичен в условиях приготовления препаративных форм на основе тикагрелора. Измерению не мешают вспомогательные вещества: маннитол, кальция гидрофосфат, карбоксиметилкрахмал натрия, гипролоза, гипромеллоза, магния стеарат.

3.3.2. Результаты исследования тикагрелора в пробах воздуха

В ходе исследования тикагрелора в воздухе рабочей зоны были проанализированы три серии проб воздуха со всех технологических стадий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Брилинта 90 мг, соответственно с первой компании производства проанализировано 22 пробы, с второй – 23 пробы, с третьей – 26 проб.

Для исследования каждой серии проб была построена индивидуальная калибровочная прямая, приведенная для первой, второй и третьей серии соответственно на Рисунках 12, 13 и 14.

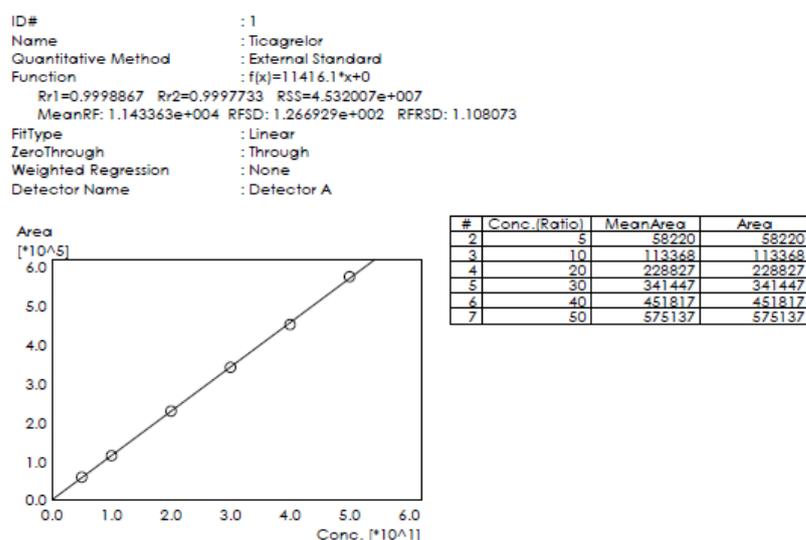


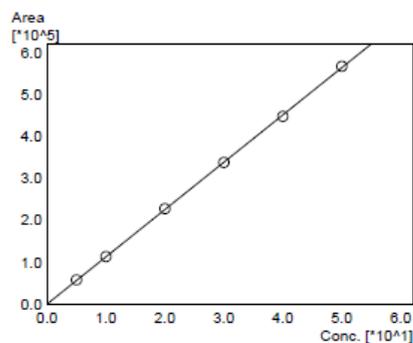
Рисунок 12 – Калибровочная прямая зависимости площади пика от концентрации тикагрелора, для первой серии проб

Результаты измерения концентрации тикагрелора в пробах первой серии приведены в Таблице 15.

Таблица 15 – Результаты измерения концентрации тикагрелора в пробах воздуха первой серии

№	Площадь пика, ед. прибора	Концентрация в анализируемой пробе, мкг/мл	Объём воздуха, л	Концентрация в пробе воздуха, мкг/м ³
1	н/о	н/о	119,973	н/о
2	н/о	н/о	125,792	н/о
3	26619	< 5,000	128,416	< 389,360
4	8799	< 5,000	128,868	< 387,994
5	н/о	н/о	н/п	н/п
6	20553	< 5,000	172,036	< 290,637
7	н/о	н/о	158,977	н/о
8	н/о	н/о	23,499	н/о
9	3602	< 5,000	217,349	< 230,045
10	6176	< 5,000	212,271	< 235,548
11	н/о	н/о	106,315	н/о
12	1276	< 5,000	96,496	< 518,156
13	1648	< 5,000	43,744	< 1143,014
14	н/о	н/о	н/п	н/п
15	9066	< 5,000	634,586	< 78,792
16	н/о	н/о	594,089	н/о
17	5098	< 5,000	592,978	< 84,320
18	н/о	н/о	15,176	н/о
19	н/о	н/о	363,833	н/о
20	н/о	н/о	366,435	н/о
21	20739	< 5,000	326,864	< 152,969
22	12210	< 5,000	305,941	< 163,430

ID# : 1
 Name : Ticagrelor
 Quantitative Method : External Standard
 Function : f(x)=11264.6*x+914.802
 Rr1=0.9999293 Rr2=0.9998586 RSS=2.729097e+007
 MeanRF: 1.134339e+004 RFSO: 1.146281e+002 RFRSD: 1.010527
 FitType : Linear
 ZeroThrough : Not Through
 Weighted Regression : None
 Detector Name : Detector A



#	Conc.(Ratio)	MeanArea	Area
2	5	57649	57649
3	10	113557	113557
4	20	227520	227520
5	30	337887	337887
6	40	447641	447641
7	50	567240	567240

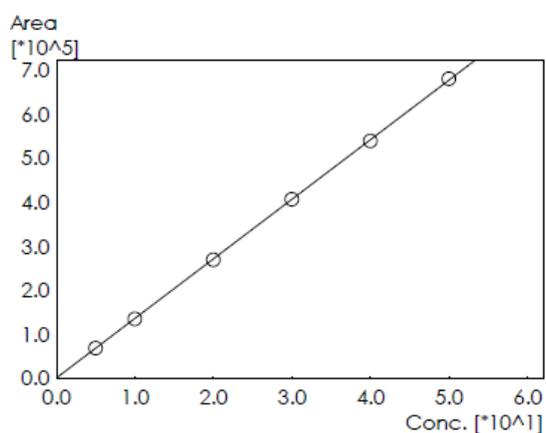
Рисунок 13 – Калибровочная прямая зависимости площади пика от концентрации тикагрелора, для второй серии проб

Результаты измерения концентрации тикагрелора в пробах второй серии приведены в Таблице 16.

Таблица 16 – Результаты измерения концентрации тикагрелора в пробах воздуха второй серии

№	Площадь пика, ед. прибора	Концентрация в анализируемой пробе, мкг/мл	Объём воздуха, л	Концентрация в пробе воздуха, мкг/м ³
1	2	3	4	5
1	н/о	н/о	194,389	н/о
2	н/о	н/о	193,027	н/о
3	86054	7,558	263,421	286,917
4	83438	7,326	265,032	276,420
5	н/о	н/о	н/п	н/п
6	4058	< 5,000	144,308	< 346,481
7	2753	< 5,000	142,177	< 351,674
8	2891	< 5,000	79,824	< 626,378
9	н/о	н/о	32,334	н/о
10	1995	< 5,000	130,080	< 384,379
11	6866	< 5,000	123,897	< 403,561
12	72726	6,375	172,763	369,003
13	1208	< 5,000	166,550	< 300,210
14	31385	< 5,000	151,564	< 329,894
15	н/о	н/о	50,813	н/о
16	н/о	н/о	н/п	н/п
17	6249	< 5,000	533,290	< 93,758
18	4112	< 5,000	538,436	< 92,862
19	2159	< 5,000	8,258	< 6054,735
20	1549	< 5,000	353,573	< 141,414
21	1899	< 5,000	351,390	< 142,292
22	4165	< 5,000	163,056	< 306,643
23	н/о	н/о	161,044	н/о

ID# : 1
 Name : RT:5.027
 Quantitative Method : External Standard
 Function : $f(x)=13502.9*x+0$
 Rr1=0.9999669 Rr2=0.9999339 RSS=2.194261e+007
 MeanRF: 1.347653e+004 RFSD: 8.086201e+001 RFRSD: 0.600021
 FitType : Linear
 ZeroThrough : Through
 Weighted Regression : None
 Detector Name : Detector A



#	Conc.(Ratio)	MeanArea	Area
2	5	67845	67845
3	10	133842	133842
4	20	268020	268020
5	30	405048	405048
6	40	537537	537537
7	50	678246	678246

Рисунок 14 – Калибровочная прямая зависимости площади пика от концентрации тикагелора, для третьей серии проб

Результаты измерения концентрации тикагелора в пробах третьей серии приведены в Таблице 17.

Таблица 17 – Результаты измерения концентрации тикагелора в пробах воздуха третьей серии

№	Площадь пика, ед. прибора	Концентрация в анализируемой пробе, мкг/мл	Объём воздуха, л	Концентрация в пробе воздуха, мкг/м ³
1	1425	< 5,000	349,449	< 143,082
2	9135	< 5,000	158,814	< 314,834
3	н/о	н/о	162,944	н/о
4	н/о	н/о	264,262	н/о
5	8207	< 5,000	163,594	< 305,635
6	н/о	н/о	273,966	н/о
7	22401	< 5,000	176,019	< 284,060
8	1780	< 5,000	183,708	< 272,171
9	4042	< 5,000	178,352	< 280,344
10	н/о	н/о	176,906	н/о
11	4886	< 5,000	186,078	< 268,705
12	н/о	н/о	148,710	н/о
13	н/о	н/о	155,884	н/о
14	н/о	н/о	н/п	н/п
15	н/о	н/о	258,780	н/о
16	н/о	н/о	475,790	н/о
17	3508	< 5,000	472,439	< 105,834
18	1558	< 5,000	5,578	< 8963,786

Продолжение Таблицы 17

19	2418	< 5,000	235,620	< 212,206
20	50121	< 5,000	238,376	< 209,753
21	27618	< 5,000	234,965	< 212,798
22	8332	< 5,000	986,664	< 50,676
23	4757	< 5,000	319,346	< 156,570
24	1132	< 5,000	320,186	< 156,159
25	н/о	н/о	324,694	н/о
26	н/о	н/о	н/п	н/п

3.3.3. Контроль содержания тикагрелора в воздухе рабочей зоны в соответствии с ОБУВ

Для получения заключения о безопасности воздуха полученные результаты содержания тикагрелора в воздухе рабочей зоны необходимо разделить пробы на контрольные, стационарные и персональные. Для последних необходимо рассчитать средневзвешенные во времени концентрации.

Результаты контрольных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Брилинта 90 мг представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Результаты контрольных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Брилинта 90 мг

№ серии	№ пробы	Конц, мкг/мл	НПКО мкг/мл	Контроль соответствия
1	5	н/о	5	Соответствует
	14	н/о	5	Соответствует
2	5	н/о	5	Соответствует
	16	н/о	5	Соответствует
3	14	н/о	5	Соответствует
	26	н/о	5	Соответствует

Анализ контрольных проб показывает, что используемые фильтры для отбора проб воздуха не контаминированы тикагрелором и результаты остальных образцов достоверны.

Результаты стационарных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Брилинта 90 мг представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Результаты стационарных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Брилинта 90 мг

Процесс	№ серии	№ пробы	Конц., мкг/м ³	% от ОБУВ	Контроль соответствия
Взвешивание	1	1	н/о	н/о	Соответствует
		2	н/о	н/о	Соответствует

Продолжение Таблицы 19

	2	1	н/о	н/о	Соответствует
		2	н/о	н/о	Соответствует
	3	19	< 212,206	< 53,05	Не соответствует
Грануляция	1	11	н/о	н/о	Соответствует
	2	8	< 626,378	< 156,60	Не соответствует
		9	н/о	н/о	Соответствует
		14	< 329,894	< 82,47	Не соответствует
	3	2	< 314,834	< 78,71	Не соответствует
		10	н/о	н/о	Соответствует
Таблетирование	1	16	н/о	н/о	Соответствует
		17	< 84,320	< 21,08	Соответствует
	2	18	< 92,862	< 23,22	Соответствует
	3	15	н/о	н/о	Соответствует
		16	н/о	н/о	Соответствует
Покрывание оболочкой	3	25	н/о	н/о	Соответствует

Анализ стационарных проб показывает, что на процессе взвешивания необходимо провести ещё раз анализ воздуха рабочей зоны, чтобы исключить ошибку при отборе или анализе, так как в четырех образцах из пяти тикагрелор не был обнаружен, а в пятом образце содержание тикагрелора превышает 50% ОБУВ. На процессе грануляции 3 образца с содержанием тикагрелора в воздухе рабочей зоны превышают 50% ОБУВ, поэтому необходимо внести в процесс грануляции инженерно-технические меры по изоляции оборудования. На процессах таблетирования и покрытия пленочной оболочкой содержание тикагрелора не превышает 50% ОБУВ, следовательно, необходимость в улучшении данных процессов отсутствует.

Результаты персональных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Брилинга 90 мг представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Результаты персональных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Брилинта 90 мг

Процесс	№ серии	№ пробы	Конц., мкг/м ³	Длитель, мин.	Ср. взв. конц. за 8 часов, мкг/м ³	% от ОБУВ	Контроль соответствия
Взвешивание	1	3	< 389,360	63,97	< 51,890	< 12,97	Соответств.
		4	< 387,994	64,08	< 51,797	< 12,95	Соответств.
	2	3	286,917	130,50	78,006	19,50	Соответств.
		4	276,420	131,50	75,728	18,93	Соответств.
	3	1	< 143,082	175,00	< 52,165	< 13,04	Соответств.
		20	< 209,753	117,00	< 51,127	< 12,78	Соответств.
		21	< 212,798	117,00	< 51,870	< 12,97	Соответств.
	Грануляция	1	6	< 290,637	85,35	< 51,679	< 12,92
7			н/о	78,82	н/о	н/о	Соответств.
8			н/о	11,65	н/о	н/о	Соответств.
9			< 230,045	108,15	< 51,832	< 12,96	Соответств.
10			< 235,548	106,07	< 52,051	< 13,01	Соответств.
12			< 518,156	48,22	< 52,053	< 13,01	Соответств.
13			<1143,014	21,77	< 51,840	< 12,96	Соответств.
21			< 152,969	163,58	< 52,130	< 13,03	Соответств.
2		22	< 163,430	152,78	< 52,018	< 13,01	Соответств.
		6	< 346,481	71,00	< 51,250	< 12,81	Соответств.
		7	< 351,674	70,00	< 51,286	< 12,82	Соответств.
		10	< 384,379	64,00	< 51,251	< 12,81	Соответств.
		11	< 403,561	61,00	< 51,286	< 12,82	Соответств.
		12	369,004	85,00	65,344	16,34	Соответств.
		13	< 300,21	82,00	< 51,286	< 12,82	Соответств.
3		15	н/о	25,00	н/о	н/о	Соответств.
		3	н/о	81,00	н/о	н/о	Соответств.
		4	н/о	131,50	н/о	н/о	Соответств.
		5	< 305,635	81,33	< 51,786	< 12,95	Соответств.
		6	н/о	137,00	н/о	н/о	Соответств.
		7	< 284,06	87,50	< 51,782	< 12,95	Соответств.
		8	< 272,171	91,33	< 51,786	< 12,95	Соответств.
		9	< 280,344	88,75	< 51,834	< 12,95	Соответств.
		11	< 268,705	92,50	< 51,782	< 12,95	Соответств.
		12	н/о	74,00	н/о	н/о	Соответств.
		13	н/о	77,50	н/о	н/о	Соответств.
Таблетирование		1	22	< 50,676	490,00	< 51,732	< 12,93
	15		< 78,792	315,95	< 51,863	< 12,97	Соответств.
	2	18	н/о	295,57	н/о	н/о	Соответств.
		17	< 93,758	266,00	< 51,958	< 12,99	Соответств.
		19	<6054,735	4,10	< 51,718	< 12,93	Соответств.
	3	20	< 141,414	178,50	< 52,588	< 13,15	Соответств.
		17	< 105,834	234,33	< 51,667	< 12,92	Соответств.
		18	<8963,786	2,77	< 51,729	< 12,93	Соответств.

Продолжение Таблицы 20

Покрытие оболочкой	1	19	н/о	181,92	н/о	н/о	Соответств.
		20	н/о	183,12	н/о	н/о	Соответств.
	2	21	< 142,292	178,00	< 52,767	< 13,19	Соответств.
		22	< 306,643	80,00	< 51,107	< 12,78	Соответств.
		23	н/о	80,00	н/о	н/о	Соответств.
	3	23	< 156,570	158,50	< 51,701	< 12,93	Соответств.
		24	< 156,159	158,50	< 51,565	< 12,89	Соответств.

Анализ персональных проб показывает, что при производстве таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Брилинта 90 мг, содержание тикагрелора в зоне дыхания сотрудников не превышает 50% ОБУВ. Несмотря на не удовлетворительные результаты стационарных проб, условия труда на процессах являются безопасными, так как у сотрудников нет постоянного рабочего места [70].

3.4. Исследование осимертиниба в воздухе рабочей зоны

3.4.1. Метод измерения осимертиниба мезилата

Измерение массовой концентрации осимертиниба мезилата выполняют методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Метод основан на разделении осимертиниба мезилата и других компонентов анализируемой смеси на хроматографической колонке, заполненной сорбентом с последующей регистрацией осимертиниба мезилата с помощью масс-спектрометрического детектора. Сигнал детектора прямо пропорционален концентрации осимертиниба мезилата в анализируемой пробе.

Отбор проб проводят с концентрированием на аналитические аэрозольные фильтры.

Минимально определяемое содержание осимертиниба мезилата в анализируемом объеме пробы – 0,0001 мкг.

Нижний предел измерений массовой концентрации осимертиниба мезилата в воздухе 0,001 мкг/см³.

Метод специфичен в условиях приготовления препаративных форм на основе осимертиниба мезилата. Измерению не мешают вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

3.4.2. Результаты исследования осимертиниба в воздухе рабочей зоны

В ходе исследования осимертиниба в воздухе рабочей зоны были проанализированы три серии проб воздуха со всех технологических стадий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Тагриссо 80 мг, соответственно с первой компании производства проанализировано 55 проб, с второй – 34 пробы, с третьей – 42 пробы.

Для исследования каждой серии проб была построена индивидуальная калибровочная прямая, приведенная для первой, второй и третьей серии соответственно на Рисунках 15, 16 и 17.

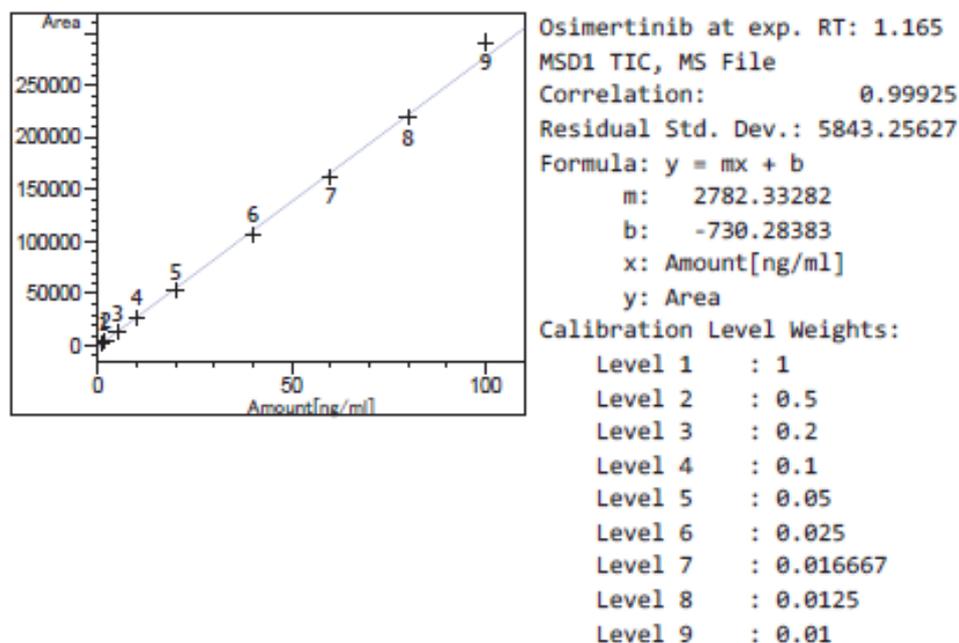


Рисунок 15 – Калибровочная прямая площади пика от концентрации осимертиниба, для первой серии проб

Результаты измерения концентрации осимертиниба в пробах первой серии приведены в Таблицах 21 и 22.

Таблица 21 – Результаты измерения концентрации осимертиниба в пробах первой серии, при условии ПКО = 1 нг/мл (как следует из градуировочных растворов)

№	Площадь пика, ед. прибора	Концентрация в анализируемой пробе, нг/мл	Объём воздуха, л	Концентрация в пробе воздуха, мкг/м ³
1	727,167	< 1,000	427,893	< 0,023
2	17729,277	6,635	426,379	0,156
3	428,000	< 1,000	425,877	< 0,023
4	164,845	< 1,000	425,877	< 0,023
5	898,403	< 1,000	425,664	< 0,023
6	803,900	< 1,000	н/п	н/п
7	1813,924	< 1,000	635,968	< 0,016

Продолжение таблицы 21

8	2604,265	1,198	629,752	0,019
9	20171,066	7,512	203,421	0,369
10	37842,469	13,863	629,486	0,220
11	403,069	< 1,000	672,024	< 0,015
12	10287,430	3,96	657,214	0,06
13	1225,600	< 1,000	658,444	< 0,015
14	2955,200	1,325	665,774	0,020
15	18361,400	6,862	657,263	0,104
16	378,906	< 1,000	н/п	н/п
17	23231,059	8,612	247,667	0,348
18	21117,477	7,852	487,353	0,161
19	4986,014	2,054	487,438	0,042
20	168865,375	60,954	488,583	1,248
21	17277,732	6,472	423,139	0,153
22	27877,461	10,282	304,220	0,338
23	5432,490	2,215	305,275	0,073
24	22979,549	8,522	305,322	0,279
25	356,821	< 1,000	н/п	н/п
26	8305,725	3,248	364,874	0,089
27	6947,600	2,76	366,694	0,075
28	3082,897	1,37	367,658	0,037
29	1129,559	< 1,000	370,497	< 0,027
30	128978,008	46,619	258,714	1,802
31	55937,508	20,367	259,917	0,784
32	33394,031	12,265	258,714	0,474
33	4606,135	1,918	258,477	0,074
34	886,212	< 1,000	н/п	н/п
35	3503,094	1,522	840,378	0,018
36	4014,655	1,705	837,669	0,020
37	12589,807	4,787	840,336	0,057
38	7174,752	2,841	838,677	0,034
39	597,500	< 1,000	410,297	< 0,024
40	201,600	< 1,000	412,634	< 0,024
41	2463,322	1,148	411,158	0,028
42	983896,688	353,885	659,471	5,366
43	378489,500	136,296	676,220	2,016
44	277115,500	99,861	599,555	1,666
45	1857,282	< 1,000	1154,366	< 0,009
46	2953,474	1,324	1157,590	0,011
47	1017,633	< 1,000	1161,925	< 0,009
48	1444,156	< 1,000	н/п	н/п
49	507,161	< 1,000	484,620	< 0,021
50	605,707	< 1,000	486,771	< 0,021
51	658,701	< 1,000	485,421	< 0,021
52	416,117	< 1,000	666,845	< 0,015
53	363,679	< 1,000	668,851	< 0,015
54	345,198	< 1,000	663,000	< 0,015
55	396,850	< 1,000	н/п	н/п

Таблица 22 – Результаты измерения концентрации осимертиниба в пробах первой серии, при условии ПК0 = 10,0 нг/мл (как следует из разработанных методических указаний)

№	Площадь пика, ед. прибора	Концентрация в анализируемой пробе, нг/мл	Объём воздуха, л	Концентрация в пробе воздуха, мкг/м ³
1	727,167	< 10,000	427,893	< 0,234
2	17729,277	< 10,000	426,379	< 0,235
3	428	< 10,000	425,877	< 0,235
4	164,845	< 10,000	425,877	< 0,235
5	898,403	< 10,000	425,664	< 0,235
6	803,9	< 10,000	н/п	н/п
7	1813,924	< 10,000	635,968	< 0,157
8	2604,265	< 10,000	629,752	< 0,158
9	20171,066	< 10,000	203,421	< 0,492
10	37842,469	13,863	629,486	0,220
11	403,069	< 10,000	672,024	< 0,149
12	10287,43	< 10,000	657,214	< 0,152
13	1225,6	< 10,000	658,444	< 0,152
14	2955,2	< 10,000	665,774	< 0,150
15	18361,4	< 10,000	657,263	< 0,152
16	378,906	< 10,000	н/п	н/п
17	23231,059	< 10,000	247,667	< 0,404
18	21117,477	< 10,000	487,353	< 0,205
19	4986,014	< 10,000	487,438	< 0,205
20	168865,375	60,954	488,583	1,248
21	17277,732	< 10,000	423,139	< 0,236
22	27877,461	10,282	304,22	0,338
23	5432,49	< 10,000	305,275	< 0,328
24	22979,549	< 10,000	305,322	< 0,328
25	356,821	< 10,000	н/п	н/п
26	8305,725	< 10,000	364,874	< 0,274
27	6947,6	< 10,000	366,694	< 0,273
28	3082,897	< 10,000	367,658	< 0,272
29	1129,559	< 10,000	370,497	< 0,270
30	128978,008	46,619	258,714	1,802
31	55937,508	20,367	259,917	0,784
32	33394,031	12,265	258,714	0,474
33	4606,135	< 10,000	258,477	< 0,387
34	886,212	< 10,000	н/п	н/п
35	3503,094	< 10,000	840,378	< 0,119
36	4014,655	< 10,000	837,669	< 0,119
37	12589,807	< 10,000	840,336	< 0,119
38	7174,752	< 10,000	838,677	< 0,119
39	597,5	< 10,000	410,297	< 0,244
40	201,6	< 10,000	412,634	< 0,242
41	2463,322	< 10,000	411,158	< 0,243
42	983896,688	353,885	659,471	5,366

Продолжение Таблицы 22

43	378489,5	136,296	676,22	2,016
44	277115,5	99,861	599,555	1,666
45	1857,282	< 10,000	1154,366	< 0,087
46	2953,474	< 10,000	1157,59	< 0,086
47	1017,633	< 10,000	1161,925	< 0,086
48	1444,156	< 10,000	н/п	н/п
49	507,161	< 10,000	484,62	< 0,206
50	605,707	< 10,000	486,771	< 0,205
51	658,701	< 10,000	485,421	< 0,206
52	416,117	< 10,000	666,845	< 0,150
53	363,679	< 10,000	668,851	< 0,150
54	345,198	< 10,000	663	< 0,151
55	396,85	< 10,000	н/п	н/п

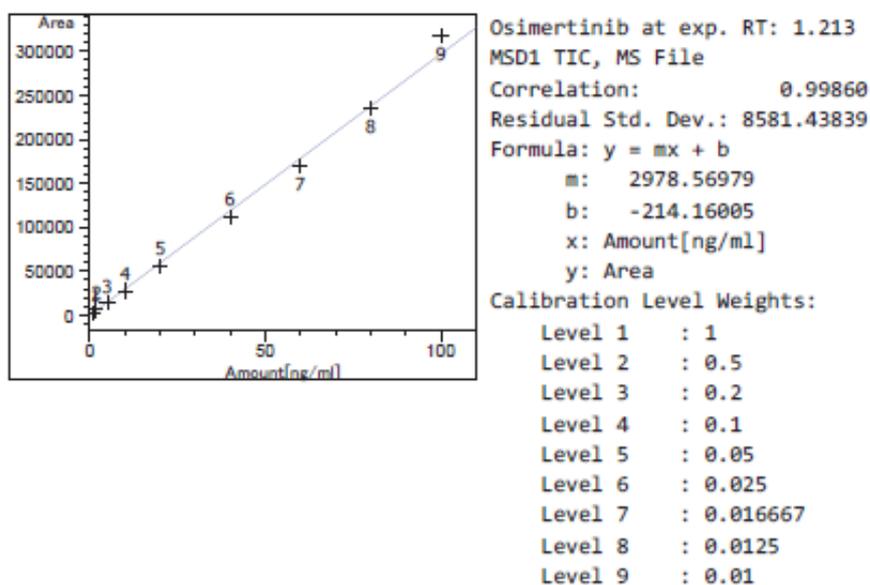


Рисунок 16 – Калибровочная прямая площади пика от концентрации осимертиниба, для второй серии проб

Результаты измерения концентрации осимертиниба в пробах второй серии приведены в Таблицах 23 и 24.

Таблица 23 – Результаты измерения концентрации осимертиниба в пробах второй серии при условии ПКО = 1 нг/мл (как следует из градуировочных растворов)

№	Площадь пика, ед. прибора	Концентрация в анализируемой пробе, нг/мл	Объём воздуха, л	Концентрация в пробе воздуха, мкг/м ³
1	1691,420	< 1,000	575,072	< 0,017
2	2052,700	< 1,000	578,565	< 0,017
3	10670,480	3,654	574,404	0,064

Продолжение Таблицы 23

4	2309,776	< 1,000	574,376	< 0,017
5	404,444	< 1,000	н/п	н/п
6	2426,633	< 1,000	726,454	< 0,014
7	1635,400	< 1,000	725,844	< 0,014
8	34165,395	11,544	725,288	0,159
9	4056,754	1,434	722,254	0,020
10	10707,553	3,667	214,728	0,171
11	17797,529	6,047	213,77	0,283
12	9308,904	3,197	234,164	0,137
13	8186,176	2,820	503,707	0,056
14	16932,000	5,757	501,46	0,115
15	10083,272	3,457	502,351	0,069
16	н/о	н/о	н/п	н/п
17	2106,152	< 1,000	531,234	< 0,019
18	1498,600	< 1,000	648,939	< 0,015
19	6909,200	2,392	645,677	0,037
20	41119,629	13,877	653,348	0,212
21	22033,742	7,469	656,707	0,114
22	1582,837	< 1,000	669,987	< 0,015
23	2032,835	< 1,000	669,453	< 0,015
24	3293,200	1,178	667,8	0,018
25	2712,400	< 1,000	667,95	< 0,015
26	10514,536	3,602	670,555	0,054
27	340,893	< 1,000	н/п	н/п
28	422,489	< 1,000	1047,052	< 0,010
29	394,751	< 1,000	1045,011	< 0,010
30	152,230	< 1,000	1044,566	< 0,010
31	4566,487	1,605	1043,44	0,015
32	118921,602	39,988	906,576	0,441
33	410488,938	137,886	906,689	1,521
34	1363,533	< 1,000	н/п	н/п

Таблица 24 – Результаты измерения концентрации осимертиниба в пробах второй серии при условии ПКО = 10,0 нг/мл (как следует из разработанных методических указаний)

№	Площадь пика, ед. прибора	Концентрация в анализируемой пробе, нг/мл	Объём воздуха, л	Концентрация в пробе воздуха, мкг/м ³
1	1691,42	< 10,000	575,072	< 0,174
2	2052,7	< 10,000	578,565	< 0,173
3	10670,5	< 10,000	574,404	< 0,174
4	2309,78	< 10,000	574,376	< 0,174
5	404,444	< 10,000	н/п	н/п
6	2426,63	< 10,000	726,454	< 0,138
7	1635,4	< 10,000	725,844	< 0,138
8	34165,4	11,544	725,288	0,159

Продолжение Таблицы 24

9	4056,75	< 10,000	722,254	< 0,138
10	10707,6	< 10,000	214,728	< 0,466
11	17797,5	< 10,000	213,77	< 0,468
12	9308,9	< 10,000	234,164	< 0,427
13	8186,18	< 10,000	503,707	< 0,199
14	16932	< 10,000	501,46	< 0,199
15	10083,3	< 10,000	502,351	< 0,199
16	н/о	н/о	н/п	н/п
17	2106,15	< 10,000	531,234	< 0,188
18	1498,6	< 10,000	648,939	< 0,154
19	6909,2	< 10,000	645,677	< 0,155
20	41119,6	13,877	653,348	0,212
21	22033,7	< 10,000	656,707	< 0,152
22	1582,84	< 10,000	669,987	< 0,149
23	2032,84	< 10,000	669,453	< 0,149
24	3293,2	< 10,000	667,8	< 0,150
25	2712,4	< 10,000	667,95	< 0,150
26	10514,5	< 10,000	670,555	< 0,149
27	340,893	< 10,000	н/п	н/п
28	422,489	< 10,000	1047,05	< 0,096
29	394,751	< 10,000	1045,01	< 0,096
30	152,23	< 10,000	1044,57	< 0,096
31	4566,49	< 10,000	1043,44	< 0,096
32	118922	39,988	906,576	0,441
33	410489	137,886	906,689	1,521
34	1363,53	< 10,000	н/п	н/п

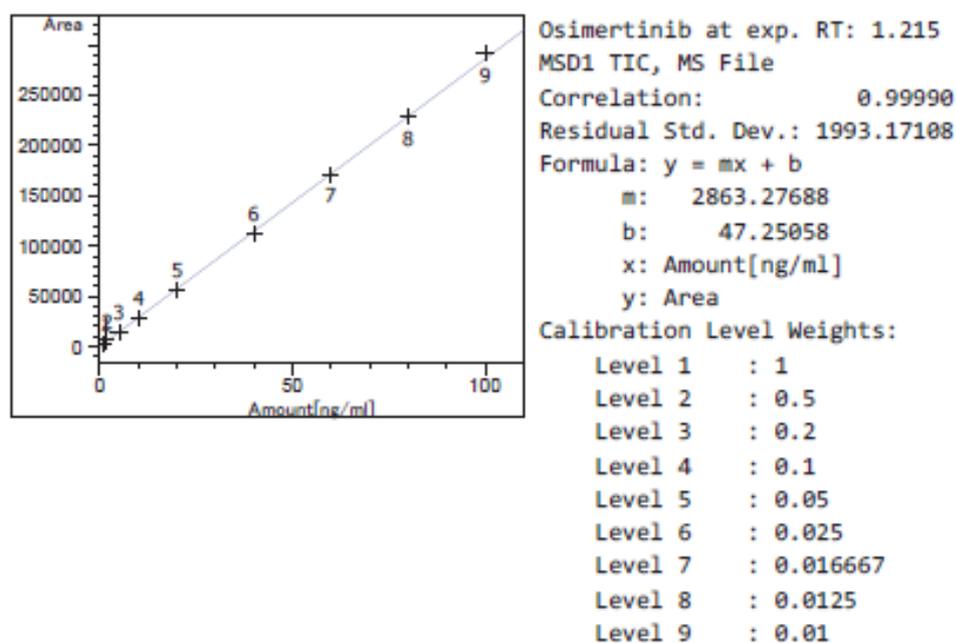


Рисунок 17 – Калибровочная прямая площади пика от концентрации осимертиниба, для третьей серии проб

Результаты измерения концентрации осимертиниба в пробах третьей серии приведены в Таблицах 25 и 26.

Таблица 25 – Результаты измерения концентрации осимертиниба в пробах третьей серии при условии ПКО = 1 нг/мл (как следует из градуировочных растворов)

№	Площадь пика, ед. прибора	Концентрация в анализируемой пробе, нг/мл	Объём воздуха, л	Концентрация в пробе воздуха, мкг/м ³
1	7547,164	2,619	646,913	0,040
2	21672,434	7,553	648,835	0,116
3	33638,148	11,732	646,593	0,181
4	1651,726	< 1,000	644,283	< 0,016
5	6330,407	2,194	961,937	0,023
6	3752,378	1,294	481,770	0,027
7	110913,781	38,72	962,412	0,402
8	2431,926	< 1,000	440,519	< 0,023
9	59376,113	20,721	475,710	0,436
10	149244,516	52,107	473,708	1,100
11	652,800	< 1,000	н/п	н/п
12	7843,411	2,723	748,781	0,036
13	2045,200	< 1,000	748,040	< 0,013
14	14603,855	5,084	748,781	0,068
15	19527,705	6,804	754,153	0,090
16	124253,383	43,379	513,877	0,844
17	11606,902	4,037	513,120	0,079
18	52467,656	18,308	398,475	0,459
19	16082,635	5,600	397,888	0,141
20	29486,701	10,282	396,225	0,259
21	23249,197	8,103	397,595	0,204
22	29137,045	10,160	377,983	0,269
23	479,857	< 1,000	н/п	н/п
24	2357,812	< 1,000	889,318	< 0,011
25	1092,385	< 1,000	886,267	< 0,011
26	6446,796	2,235	883,216	0,025
27	43214,355	15,076	884,524	0,170
28	42092,555	14,684	884,742	0,166
29	527,533	< 1,000	758,472	< 0,013
30	1299,993	< 1,000	757,911	< 0,013
31	1240,980	< 1,000	758,098	< 0,013
32	387,825	< 1,000	757,724	< 0,013
33	1466,459	< 1,000	767,448	< 0,013
34	263,171	< 1,000	н/п	н/п
35	197016,156	68,791	708,143	0,971
36	61075,609	21,314	713,759	0,299
37	147762,453	51,590	709,722	0,727
38	1618,600	< 1,000	1754,830	< 0,006
39	1523,850	< 1,000	1767,730	< 0,006

Продолжение Таблицы 25

40	16897,805	5,885	563,772	0,104
41	12037,799	4,188	563,493	0,074
42	608,726	< 1,000	н/п	н/п

Таблица 26 – Результаты измерения концентрации осимертиниба в пробах третьей серии при условии ПК0 = 10,0 нг/мл (как следует из разработанных методических указаний)

№	Площадь пика, ед. прибора	Концентрация в анализируемой пробе, нг/мл	Объём воздуха, л	Концентрация в пробе воздуха, мкг/м ³
1	7547,16	< 10,000	646,913	< 0,155
2	21672,4	< 10,000	648,835	< 0,154
3	33638,1	11,732	646,593	0,181
4	1651,73	< 10,000	644,283	< 0,155
5	6330,41	< 10,000	961,937	< 0,104
6	3752,38	< 10,000	481,77	< 0,208
7	110914	38,72	962,412	0,402
8	2431,93	< 10,000	440,519	< 0,227
9	59376,1	20,721	475,71	0,436
10	149245	52,107	473,708	1,1
11	652,8	< 10,000	н/п	н/п
12	7843,41	< 10,000	748,781	< 0,134
13	2045,2	< 10,000	748,04	< 0,134
14	14603,9	< 10,000	748,781	< 0,134
15	19527,7	< 10,000	754,153	< 0,133
16	124253	43,379	513,877	0,844
17	11606,9	< 10,000	513,12	< 0,195
18	52467,7	18,308	398,475	0,459
19	16082,6	< 10,000	397,888	< 0,251
20	29486,7	10,282	396,225	0,259
21	23249,2	< 10,000	397,595	< 0,252
22	29137	< 10,000	377,983	< 0,265
23	479,857	< 10,000	н/п	н/п
24	2357,81	< 10,000	889,318	< 0,112
25	1092,39	< 10,000	886,267	< 0,113
26	6446,8	< 10,000	883,216	< 0,113
27	43214,4	15,076	884,524	0,17
28	42092,6	14,684	884,742	0,166
29	527,533	< 10,000	758,472	< 0,132
30	1299,99	< 10,000	757,911	< 0,132
31	1240,98	< 10,000	758,098	< 0,132
32	387,825	< 10,000	757,724	< 0,132
33	1466,46	< 10,000	767,448	< 0,130
34	263,171	< 10,000	н/п	н/п
35	197016	68,791	708,143	0,971
36	61075,6	21,314	713,759	0,299
37	147762	51,59	709,722	0,727

Продолжение Таблицы 26

38	1618,6	< 10,000	1754,83	< 0,057
39	1523,85	< 10,000	1767,73	< 0,057
40	16897,8	< 10,000	563,772	< 0,177
41	12037,8	< 10,000	563,493	< 0,177
42	608,726	< 10,000	н/п	н/п

3.4.3. Контроль содержания осимертиниба в воздухе рабочей зоны в соответствии с ОБУВ

Для получения заключения о безопасности воздуха полученные результаты содержания осимертиниба в воздухе рабочей зоны необходимо разделить пробы на контрольные, стационарные и персональные. Для последних необходимо рассчитать средневзвешенные во времени концентрации.

Результаты контрольных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Тагриссо 80 мг представлены в Таблицах 27 и 28.

Таблица 27 – Результаты анализа контрольных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Тагриссо 80 мг при условии ПКО = 1 нг/мл (как следует из градуировочных растворов)

№ серии	№ пробы	Конц, нг/мл	НПКО нг/мл	Контроль соответствия
1	6	< 1,000	1,000	Соответствует
	16	< 1,000	1,000	Соответствует
	25	< 1,000	1,000	Соответствует
	34	< 1,000	1,000	Соответствует
	48	< 1,000	1,000	Соответствует
	55	< 1,000	1,000	Соответствует
2	5	< 1,000	1,000	Соответствует
	16	н/о	1,000	Соответствует
	27	< 1,000	1,000	Соответствует
	34	< 1,000	1,000	Соответствует
3	11	< 1,000	1,000	Соответствует
	23	< 1,000	1,000	Соответствует
	34	< 1,000	1,000	Соответствует
	42	< 1,000	1,000	Соответствует

Таблица 28 – Результаты анализа контрольных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Тагриссо 80 мг при условии ПКО = 10,0 нг/мл (как следует из разработанных методических указаний)

№ серии	№ пробы	Конц, нг/мл	НПКО нг/мл	Контроль соответствия
1	6	< 10,000	10,000	Соответствует
	16	< 10,000	10,000	Соответствует
	25	< 10,000	10,000	Соответствует
	34	< 10,000	10,000	Соответствует
	48	< 10,000	10,000	Соответствует
	55	< 10,000	10,000	Соответствует
2	5	< 10,000	10,000	Соответствует
	16	н/о	10,000	Соответствует
	27	< 10,000	10,000	Соответствует
	34	< 10,000	10,000	Соответствует
3	11	< 10,000	10,000	Соответствует
	23	< 10,000	10,000	Соответствует
	34	< 10,000	10,000	Соответствует
	42	< 10,000	10,000	Соответствует

Анализ контрольных проб показывает, что используемые фильтры для отбора проб воздуха не контаминированы и результаты остальных образцов достоверны.

Результаты стационарных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Тагриссо 80 мг представлены в Таблицах 29 и 30.

Таблица 29 – Результаты анализа стационарных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Тагриссо 80 мг при условии ПКО = 1 нг/мл (как следует из градуировочных растворов)

Процесс	№ серии	№ пробы	Конц., мкг/м ³	% от ОБУВ	Контроль соответствия
Взвешивание	1	1	< 0,023	< 2,30	Соответствует
		2	0,156	15,60	Соответствует
		7	< 0,016	< 1,60	Соответствует
		8	0,019	1,90	Соответствует
	2	1	< 0,017	< 1,70	Соответствует
		2	< 0,017	< 1,70	Соответствует
	3	1	0,040	4,00	Соответствует
		2	0,116	11,60	Соответствует
		5	0,023	2,30	Соответствует
		6	0,027	2,70	Соответствует
Смешивание Компактирование	1	11	< 0,015	< 1,50	Соответствует
		12	0,060	6,00	Соответствует
		13	< 0,015	< 1,50	Соответствует
	2	6	< 0,014	< 1,40	Соответствует
		7	< 0,014	< 1,40	Соответствует

Продолжение Таблицы 29

	3	12	0,036	3,60	Соответствует
		13	< 0,013	< 1,30	Соответствует
Таблетирование	1	29	< 0,027	< 2,70	Соответствует
		33	0,074	7,40	Соответствует
	2	17	< 0,019	< 1,90	Соответствует
		18	< 0,015	< 1,50	Соответствует
	3	24	< 0,011	< 1,10	Соответствует
		25	< 0,011	< 1,10	Соответствует
Покрытие оболочкой	1	35	0,018	1,80	Соответствует
		36	0,020	2,00	Соответствует
	2	22	< 0,015	< 1,50	Соответствует
		23	< 0,015	< 1,50	Соответствует
	3	29	< 0,013	< 1,30	Соответствует
		30	< 0,013	< 1,30	Соответствует
Первичная упаковка	1	39	< 0,024	< 2,40	Соответствует
		40	< 0,024	< 2,40	Соответствует
		41	0,028	2,80	Соответствует
		45	< 0,009	< 0,90	Соответствует
		46	0,011	1,10	Соответствует
		47	< 0,009	< 0,90	Соответствует
		49	< 0,021	< 2,10	Соответствует
		50	< 0,021	< 2,10	Соответствует
		51	< 0,021	< 2,10	Соответствует
		52	< 0,015	< 1,50	Соответствует
		53	< 0,015	< 1,50	Соответствует
54	< 0,015	< 1,50	Соответствует		

Таблица 30 – Результаты анализа стационарных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Тагриссо 80 мг при условии ПКО = 10,0 нг/мл (как следует из разработанных методических указаний)

Процесс	№ серии	№ пробы	Конц., мкг/м ³	% от ОБУВ	Контроль соответствия
Взвешивание	1	1	< 0,234	< 23,37	Соответствует
		2	< 0,235	< 23,45	Соответствует
		7	< 0,157	< 15,72	Соответствует
		8	< 0,158	< 15,88	Соответствует
	2	1	< 0,174	< 17,39	Соответствует
		2	< 0,173	< 17,28	Соответствует
	3	1	< 0,155	< 15,46	Соответствует
		2	< 0,154	< 15,41	Соответствует
		5	< 0,104	< 10,40	Соответствует
		6	< 0,208	< 20,76	Соответствует
Смешивание Компактирование	1	11	< 0,149	< 14,88	Соответствует
		12	< 0,152	< 15,22	Соответствует
		13	< 0,152	< 15,19	Соответствует

Продолжение Таблицы 30

	2	6	< 0,138	< 13,77	Соответствует
		7	< 0,138	< 13,78	Соответствует
	3	12	< 0,134	< 13,36	Соответствует
		13	< 0,134	< 13,37	Соответствует
Таблетирование	1	29	< 0,270	< 26,99	Соответствует
		33	< 0,387	< 38,69	Соответствует
	2	17	< 0,188	< 18,82	Соответствует
		18	< 0,154	< 15,41	Соответствует
	3	24	< 0,112	< 11,24	Соответствует
		25	< 0,113	< 11,28	Соответствует
Покрытие оболочкой	1	35	< 0,119	< 11,90	Соответствует
	2	36	< 0,119	< 11,94	Соответствует
		22	< 0,149	< 14,93	Соответствует
		23	< 0,149	< 14,94	Соответствует
	3	29	< 0,132	< 13,18	Соответствует
		30	< 0,132	< 13,19	Соответствует
	Первичная упаковка	1	39	< 0,244	< 24,37
40			< 0,242	< 24,23	Соответствует
41			< 0,243	< 24,32	Соответствует
45			< 0,087	< 8,66	Соответствует
46			< 0,086	< 8,64	Соответствует
47			< 0,086	< 8,61	Соответствует
49			< 0,206	< 20,63	Соответствует
50			< 0,205	< 20,54	Соответствует
51			< 0,206	< 20,60	Соответствует
52			< 0,150	< 15,00	Соответствует
53			< 0,150	< 14,95	Соответствует
54			< 0,151	< 15,08	Соответствует

Анализ стационарных проб показывает, что при производстве таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Тагриссо 80мг, что у стационарного оборудования, которое является источником запыленности, содержание осимертиниба в воздухе рабочей не превышает 50% ОБУВ. Следовательно, не нужно вносить никаких изменений в технологический процесс для улучшения безопасности на рабочих местах.

Результаты анализа персональных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Тагриссо 80 мг представлены в Таблицах 31 и 32.

Таблица 31 – Результаты анализа персональных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной, оболочкой Тагриссо 80 мг при условии ПКО = 1 нг/мл (как следует из градуировочных растворов)

Процесс	№ серии	№ пробы	Конц., мкг/м ³	Длитель, мин.	Ср. взв. конц. за 8 часов, мкг/м ³	% от ОБУВ	Контроль соответствия
Взвешивание	1	3	< 0,023	213,33	< 0,010	< 1,02	Соответств.
		4	< 0,023	213,33	< 0,010	< 1,02	Соответств.
		5	< 0,023	213,33	< 0,010	< 1,02	Соответств.
		9	0,369	101,50	0,078	7,80	Соответств.
		10	0,220	315,50	0,145	14,46	Соответств.
	2	3	0,064	574,40	0,077	7,66	Соответств.
		4	< 0,017	574,38	< 0,020	< 2,03	Соответств.
	3	3	0,181	320,33	0,121	12,08	Соответств.
		4	< 0,016	320,30	< 0,011	< 1,07	Соответств.
7		0,402	475,50	0,398	39,82	Соответств.	
		8	< 0,023	219,00	< 0,010	< 1,05	Соответств.
		9	0,436	235,50	0,214	21,39	Соответств.
		10	1,100	235,50	0,540	53,97	Не соответ.
Смешивание Компактирование	1	14	0,020	328,00	0,014	1,37	Соответств.
		15	0,104	328,00	0,071	7,11	Соответств.
		17	0,348	123,50	0,090	8,95	Соответств.
		18	0,161	243,50	0,082	8,17	Соответств.
		19	0,042	243,50	0,021	2,13	Соответств.
		20	1,248	243,50	0,633	63,31	Не соответ.
		21	0,153	211,00	0,067	6,73	Соответств.
		22	0,338	152,00	0,107	10,70	Соответств.
		23	0,073	152,50	0,023	2,32	Соответств.
	24	0,279	152,17	0,088	8,84	Соответств.	
	2	8	0,159	725,29	0,240	24,03	Соответств.
		9	0,020	722,25	0,030	3,01	Соответств.
		10	0,171	214,73	0,076	7,65	Соответств.
		11	0,283	213,77	0,126	12,60	Соответств.
		12	0,137	234,16	0,067	6,68	Соответств.
13		0,056	503,71	0,059	5,88	Соответств.	
	3	14	0,068	370,50	0,052	5,25	Соответств.
		15	0,090	370,50	0,069	6,95	Соответств.
		16	0,844	252,33	0,444	44,37	Соответств.
		17	0,079	252,33	0,042	4,15	Соответств.
		18	0,459	195,67	0,187	18,71	Соответств.
		19	0,141	195,67	0,057	5,75	Соответств.
		20	0,259	195,67	0,106	10,56	Соответств.
		21	0,204	195,67	0,083	8,32	Соответств.
		22	0,269	187,17	0,105	10,49	Соответств.
Таблетирование	1	26	0,089	182,00	0,034	3,37	Соответств.
		27	0,075	182,00	0,028	2,84	Соответств.

Продолжение Таблицы 31

		28	0,037	182,00	0,014	1,40	Соответств.	
		30	1,802	128,00	0,481	48,05	Соответств.	
		31	0,784	128,00	0,209	20,91	Соответств.	
		32	0,474	128,00	0,126	12,64	Соответств.	
		43	2,016	330,50	1,388	138,81	Не соответ.	
	2	19	0,037	645,68	0,050	4,98	Соответств.	
		20	0,212	653,35	0,289	28,86	Соответств.	
		21	0,114	656,71	0,156	15,60	Соответств.	
		33	1,521	906,69	2,873	287,31	Не соответ.	
	3	26	0,025	435,83	0,023	2,27	Соответств.	
		27	0,170	435,83	0,154	15,44	Соответств.	
		28	0,166	435,83	0,151	15,07	Соответств.	
		35	0,971	351,00	0,710	71,00	Не соответ.	
		40	0,104	278,75	0,060	6,04	Соответств.	
	Покрытие оболочкой	1	37	0,057	420,00	0,050	4,99	Соответств.
38			0,034	420,00	0,030	2,98	Соответств.	
42			5,366	323,50	3,616	361,65	Не соответ.	
44			1,666	299,00	1,038	103,78	Не соответ.	
2		24	0,018	667,80	0,025	2,50	Соответств.	
		25	< 0,015	667,95	< 0,021	< 2,09	Соответств.	
		26	0,054	670,56	0,075	7,54	Соответств.	
		32	0,441	906,58	0,833	83,29	Не соответ.	
3		31	< 0,013	374,00	< 0,010	< 1,01	Соответств.	
		32	< 0,013	374,00	< 0,010	< 1,01	Соответств.	
		33	< 0,013	374,00	< 0,010	< 1,01	Соответств.	
		36	0,299	351,00	0,219	21,86	Соответств.	
		37	0,727	351,00	0,532	53,16	Не соответ.	
		41	0,074	278,75	0,043	4,30	Соответств.	
	Первичная упаковка	2	28	< 0,010	1047,05	< 0,022	< 2,18	Соответств.
			29	< 0,010	1045,01	< 0,022	< 2,18	Соответств.
			30	< 0,010	1044,57	< 0,022	< 2,18	Соответств.
			31	0,015	1043,44	0,033	3,26	Соответств.
3		38	< 0,006	860,00	< 0,011	< 1,08	Соответств.	
		39	< 0,006	860,00	< 0,011	< 1,08	Соответств.	

Таблица 32 – Результаты анализа персональных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Тагриссо 80 мг при условии ПКО = 10,0 нг/мл (как следует из разработанных методических указаний)

Процесс	№ серии	№ пробы	Конц., мкг/м ³	Длитель, мин.	Ср. взв. конц. за 8 часов, мкг/м ³	% от ОБУВ	Контроль соответствия
Взвешивание	1	3	< 0,235	213,33	< 0,104	< 10,44	Соответств.
		4	< 0,235	213,33	< 0,104	< 10,44	Соответств.
		5	< 0,235	213,33	< 0,104	< 10,44	Соответств.

Продолжение Таблицы 32

		9	< 0,492	101,50	< 0,104	< 10,40	Соответств.
		10	0,220	315,50	0,145	14,46	Соответств.
	2	3	< 0,174	574,40	< 0,208	< 20,82	Соответств.
		4	< 0,174	574,38	< 0,208	< 20,82	Соответств.
	3	3	0,181	320,33	< 0,121	12,08	Соответств.
		4	< 0,155	320,30	< 0,103	< 10,34	Соответств.
		7	0,402	475,50	< 0,398	39,82	Соответств.
		8	< 0,227	219,00	< 0,104	< 10,36	Соответств.
		9	0,436	235,50	< 0,214	21,39	Соответств.
		10	1,100	235,50	< 0,54	53,97	Не соответ.
Смешивание Компактирование	1	14	< 0,150	328,00	< 0,103	< 10,25	Соответств.
		15	< 0,152	328,00	< 0,104	< 10,39	Соответств.
		17	< 0,404	123,50	< 0,104	< 10,39	Соответств.
		18	< 0,205	243,50	< 0,104	< 10,4	Соответств.
		19	< 0,205	243,50	< 0,104	< 10,4	Соответств.
		20	1,248	243,50	< 0,633	63,31	Не соответ.
		21	< 0,236	211,00	< 0,104	< 10,37	Соответств.
		22	0,338	152,00	< 0,107	10,7	Соответств.
		23	< 0,328	152,50	< 0,104	< 10,42	Соответств.
		24	< 0,328	152,17	< 0,104	< 10,4	Соответств.
	2	8	0,159	725,29	< 0,24	24,03	Соответств.
		9	< 0,138	722,25	< 0,208	< 20,76	Соответств.
		10	< 0,466	214,73	< 0,208	< 20,85	Соответств.
		11	< 0,468	213,77	< 0,208	< 20,84	Соответств.
		12	< 0,427	234,16	< 0,208	< 20,83	Соответств.
	13	< 0,199	503,71	< 0,209	< 20,88	Соответств.	
	14	< 0,199	501,46	< 0,208	< 20,79	Соответств.	
	15	< 0,199	502,35	< 0,208	< 20,83	Соответств.	

Продолжение Таблицы 32

	3	14	< 0,134	370,50	< 0,103	< 10,34	Соответств.
		15	< 0,133	370,50	< 0,103	< 10,27	Соответств.
		16	0,844	252,33	0,444	44,37	Соответств.
		17	< 0,195	252,33	< 0,103	< 10,25	Соответств.
		18	0,459	195,67	0,187	18,71	Соответств.
		19	< 0,251	195,67	< 0,102	< 10,23	Соответств.
		20	0,259	195,67	0,106	10,56	Соответств.
		21	< 0,252	195,67	< 0,103	< 10,27	Соответств.
		22	< 0,265	187,17	< 0,103	< 10,33	Соответств.
Таблетирование	1	26	< 0,274	182,00	< 0,104	< 10,39	Соответств.
		27	< 0,273	182,00	< 0,104	< 10,35	Соответств.
		28	< 0,272	182,00	< 0,103	< 10,31	Соответств.
		30	1,802	128,00	0,481	48,05	Соответств.
		31	0,784	128,00	0,209	20,91	Соответств.
		32	0,474	128,00	0,126	12,64	Соответств.
		43	2,016	330,50	1,388	138,81	Не соответ.
	2	19	< 0,155	645,68	< 0,209	< 20,85	Соответств.
		20	0,212	653,35	0,289	28,86	Соответств.
		21	< 0,152	656,71	< 0,208	< 20,8	Соответств.
		33	1,521	906,69	2,873	287,31	Не соответ.
	3	26	< 0,113	435,83	< 0,103	< 10,26	Соответств.
		27	0,170	435,83	0,154	15,44	Соответств.
		28	0,166	435,83	0,151	15,07	Соответств.
35		0,971	351,00	0,71	71	Не соответ.	
40		< 0,177	278,75	< 0,103	< 10,28	Соответств.	
Покрытие оболочкой	1	37	< 0,119	420,00	< 0,104	< 10,41	Соответств.
		38	< 0,119	420,00	< 0,104	< 10,41	Соответств.
		42	5,366	323,50	3,616	361,65	Не соответ.
		44	1,666	299,00	1,038	103,78	Не соответ.

Продолжение Таблицы 32

	2	24	< 0,150	667,80	< 0,209	< 20,87	Соответств.
		25	< 0,150	667,95	< 0,209	< 20,87	Соответств.
		26	< 0,149	670,56	< 0,208	< 20,82	Соответств.
		32	0,441	906,58	0,833	83,29	Не соответ.
	3	31	< 0,132	374,00	< 0,103	< 10,29	Соответств.
		32	< 0,132	374,00	< 0,103	< 10,29	Соответств.
		33	< 0,130	374,00	< 0,101	< 10,13	Соответств.
		36	0,299	351,00	0,219	21,86	Соответств.
		37	0,727	351,00	0,532	53,16	Не соответ.
		41	< 0,177	278,75	< 0,103	< 10,28	Соответств.
Первичная упаковка	2	28	< 0,096	1047,05	< 0,209	< 20,94	Соответств.
		29	< 0,096	1045,01	< 0,209	< 20,90	Соответств.
		30	< 0,096	1044,57	< 0,209	< 20,89	Соответств.
		31	< 0,096	1043,44	< 0,209	< 20,87	Соответств.
	3	38	< 0,057	860,00	< 0,102	< 10,21	Соответств.
		39	< 0,057	860,00	< 0,102	< 10,21	Соответств.

Анализ персональных проб показывает, что при производстве таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Тагриссо 80мг, содержание осимертиниба в зоне дыхания сотрудников не превышает 50% ОБУВ, поэтому необходимость в применении СИЗОД отсутствует. Но при разборке изоляторов и очистки стационарного оборудования на взвешивании, компактировании, таблетировании, покрытии оболочкой содержание осимертиниба в зоне дыхания сотрудников превышает 50% ОБУВ. Следовательно, на всех этапах очистки необходимо применение СИЗОД [71].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данные методики измерения массовой концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны разрабатывались согласно требованиям ГОСТ 12.1.005-88, межгосударственный стандартам, системе стандартов безопасности труда, общим санитарно-гигиеническим требованиям к воздуху рабочей зоны, утвержденным и введенным Постановлением Госстандарта СССР от 29.09.1988 N 3388, в редакции от 20.06.2000.

1. Для тикагрелора с установленным ориентировочным безопасным уровнем воздействия равным 400 мкг/м^3 была разработана методика измерения массовой концентрации в воздухе рабочей зоны со следующими параметрами:

- 1) Длина волны 242 нм, при которой проводят измерение;
- 2) Диапазон массовых концентраций от $200,0 \text{ мкг/м}^3$ до $2000,0 \text{ мкг/м}^3$;
- 3) Нижний предел измерения массовой концентрации тикагрелора равен $200,0 \text{ мкг/м}^3$ в присутствии сопутствующих компонентов на уровне $\leq 50\%$ ОБУВ, в соответствии с пунктом 5.3. ГОСТ 12.1.005-88;
- 4) Диапазон измерения аналитических концентраций от $5,0 \text{ мкг/мл}$ до 50 мкг/мл ;
- 5) Нижний предел обнаружения тикагрелора в анализируемом объеме раствора пробы равен $0,05 \text{ мкг}$.

По разработанной методике измерения массового содержания тикагрелора в воздухе рабочей зоны, был исследован воздух рабочей зоны при производстве трёх серий лекарственного препарата Брилинта 90 мг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Всего было проанализировано 71 проба воздуха рабочей зоны: с первой серии 22 пробы, со второй 23 пробы и с третьей 26 проб. Из 71 пробы 29 были ниже предела обнаружения, 39 проб ниже предела количественного определения и 3 пробы, входящие в аналитический диапазон измерений. Максимальная определенная концентрация тикагрелора в анализируемых растворах составила $7,558 \text{ мкг/мл}$, что соответствует массовой концентрации тикагрелора в воздухе рабочей зоны равной $286,917 \text{ мкг/м}^3$.

Определяя безопасность рабочих мест и изолированность технологического оборудования, было отобрано и проанализировано 6 контрольных проб, 17 стационарных проб и 48 персональных проб.

При анализе 6 контрольных проб, тикагрелор в анализируемых растворах не был обнаружен. Следовательно, в процессе подготовки к отбору, отбора проб воздуха, хранения и транспортировки проб, они не были контаминированы искомым веществом. Поэтому полученные результаты анализа являются достоверными.

При анализе 17 стационарных проб, в 11 анализируемых растворах тикагрелор не был обнаружен, в остальных 6 пробах, анализируемая концентрация ниже предела количественного обнаружения, но из-за малого отобранного объема воздуха имеют существенные массовые концентрации, представленные в Таблице 33.

Таблица 33 – Результаты анализа тикагрелора в стационарных пробах, которые ниже предела количественного обнаружения

Процесс	№ серии	№ пробы	Конц., мкг/мл	Конц., мкг/м ³	% от ОБУВ	Контроль соответствия
Взвешивание	3	19	< 5,000	< 212,206	< 53,05	Не соответствует
Грануляция	2	8	< 5,000	< 626,378	< 156,60	Не соответствует
Грануляция	2	14	< 5,000	< 329,894	< 82,47	Не соответствует
Грануляция	3	2	< 5,000	< 314,834	< 78,71	Не соответствует
Таблетирование	1	17	< 5,000	< 84,320	< 21,08	Соответствует
Таблетирование	2	18	< 5,000	< 92,862	< 23,22	Соответствует

Из данных Таблицы 33 видно, что четыре образца с концентрацией ниже предела количественного определения превышают 50% ОБУВ и свидетельствуют о том, что в технологический процесс на стадиях взвешивания и грануляции необходимо внести улучшения для уменьшения вредных выбросов в воздух рабочих помещений.

При анализе 48 персональных проб, в 12 тикагрелор не был обнаружен, 33 пробы с аналитической концентрацией ниже предела количественного определения и 3 пробы, входящие в аналитический диапазон измерений. Максимальная определенная концентрация тикагрелора в анализируемых растворах составила 7,558 мкг/мл, что соответствует массовой концентрации тикагрелора в воздухе рабочей зоны равной 286,917 мкг/м³, в свою очередь которая соответствует средневзвешенной во времени концентрации равной 78,006 мкг/м³. Таким образом максимальная концентрация тикагрелора в зоне дыхания сотрудников, задействованных в производстве лекарственного препарата Брилинта 90 мг в форме таблеток, покрытых оболочкой, составляет 19,5% от ОБУВ. Не постоянные рабочие места являются безопасными и не требуют применения средств индивидуальной защиты органов дыхания.

2. Для дапаглифлозина с установленным ориентировочным безопасным уровнем воздействия равным 20 мкг/м³ была разработана методика измерения массовой концентрации в воздухе рабочей зоны со следующими параметрами:

- 1) Длина волны 224 нм, при которой проводят измерение;
- 2) Диапазон массовых концентраций от 10,0 мкг/м³ до 100,0 мкг/м³;

3) Нижний предел измерения массовой концентрации тикагелора равен $10,0 \text{ мкг/м}^3$ в присутствии сопутствующих компонентов на уровне $\leq 50\%$ ОБУВ, в соответствии с пунктом 5.3. ГОСТ 12.1.005-88;

4) Диапазон измерения аналитических концентраций от $0,2 \text{ мкг/мл}$ до $2,0 \text{ мкг/мл}$;

5) Нижний предел обнаружения дапаглифлозина в анализируемом объеме раствора пробы равен $0,01 \text{ мкг}$.

По разработанной методике измерения массового содержания дапаглифлозина в воздухе рабочей зоны, был исследован воздух рабочей зоны при производстве трёх серий лекарственного препарата Форсига 10 мг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

Всего было проанализировано 89 проб воздуха рабочей зоны: с первой серии 21 проба, со второй 38 проб и с третьей 30 проб. Из 89 проб 51 были ниже предела обнаружения, 8 проб ниже предела количественного определения и 30 проб, входящие в аналитический диапазон измерений. Максимальная определенная концентрация дапаглифлозина в анализируемых растворах составила $3,988 \text{ мкг/мл}$, что соответствует массовой концентрации дапаглифлозина в воздухе рабочей зоны равной $165,291 \text{ мкг/м}^3$.

Определяя безопасность рабочих мест и изолированность технологического оборудования, было отобрано и проанализировано 9 контрольных проб, 35 стационарных проб и 45 персональных проб.

При анализе 9 контрольных проб, дапаглифлозин в анализируемых растворах не был обнаружен. Следовательно, в процессе подготовки к отбору, отбора проб воздуха, хранения и транспортировки проб, они не были контаминированы искомым веществом. Поэтому полученные результаты анализа являются достоверными.

При анализе 35 стационарных проб, в 23 анализируемых растворах дапаглифлозин не был обнаружен, в 4 пробах, анализируемая концентрация ниже предела количественного обнаружения, но из-за малого отобранного объема воздуха имеют существенные массовые концентрации, 8 проб, входящие в аналитический диапазон измерений. Результаты представлены в Таблице 34.

Таблица 34 – Результаты анализа дапаглифлозина в стационарных пробах, которые ниже предела количественного обнаружения и которые входят в аналитический диапазон измерений.

Процесс	№ серии	№ пробы	Конц., мкг/мл	Конц., мкг/м ³	% от ОБУВ	Контроль соответствия
Взвешивание	2	1	0,242	9,997	49,99	Соответствует
Измельчение Компактирование	1	6	1,335	17,924	89,62	Не соответствует
		7	0,644	83,662	418,31	Не соответствует
	2	8	0,363	37,962	189,81	Не соответствует

Продолжение Таблицы 34

		12	0,408	57,904	289,52	Не соответствует
		16	0,713	17,361	86,81	Не соответствует
	3	12	0,201	6,292	31,46	Соответствует
Таблетирование	1	10	< 0,200	< 5,513	< 27,57	Соответствует
		11	< 0,200	< 6,294	< 31,47	Соответствует
		12	< 0,200	< 6,224	< 31,12	Соответствует
	2	25	< 0,200	< 137,883	< 689,42	Не соответствует
		28	0,234	4,358	21,79	Соответствует

Из данных Таблицы 34 видно, что три образца с концентрацией ниже предела количественного определения находятся на уровне 30% ОБУВ и один образец превышает ОБУВ в 6,9 раз. Это свидетельствуют о том, что в технологический процесс на стадиях взвешивание, измельчение, компактирование, таблетирование необходимо внести улучшения для уменьшения вредных выбросов в воздух рабочих помещений.

При анализе 45 персональных проб, в 19 дапаглифлозин не был обнаружен, 4 пробы с аналитической концентрацией ниже предела количественного определения и 22 пробы, входящие в аналитический диапазон измерений. Результаты обнаруженного дапаглифлозина в анализируемых растворах персональных проб, представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Результаты персональных проб с трёх серий производства таблеток, покрытых пленочной оболочкой, Форсига 10 мг

Процесс	№ серии	№ пробы	Конц., мкг/мл	Конц., мкг/м ³	Длитель, мин.	Ср. взв. конц. за 8 часов, мкг/м ³	% от ОБУВ	Контроль соответствия
Взвешивание	1	3	< 0,200	< 40,582	24,48	< 2,070	< 10,35	Соответств.
		4	0,948	186,575	25,23	9,807	49,03	Соответств.
	2	4	3,988	165,291	120,00	41,323	206,61	Не соответ.
	3	4	0,253	12,800	98,00	2,613	13,07	Соответств
		5	0,816	41,397	98,00	8,452	42,26	Соответств
Измельчение Компактирование	1	7	1,029	13,684	370,02	10,549	52,74	Не соответ.
		8	0,794	10,643	370,60	8,217	41,09	Соответств.
		9	1,112	16,724	330,28	11,508	57,54	Не соответ.
	2	9	0,383	45,708	41,50	3,952	19,76	Соответств.
		10	0,217	25,697	42,00	2,248	11,24	Соответств.

Продолжение Таблицы 35

		13	0,380	31,216	60,50	3,935	19,67	Соответств.
		14	0,341	28,103	60,50	3,542	17,71	Соответств.
		17	0,235	5,725	204,00	2,433	12,17	Соответств.
		18	0,275	6,754	203,00	2,856	14,28	Соответств.
		36	0,249	4,096	243,00	2,074	10,37	Соответств.
		37	0,201	4,700	245,50	2,404	12,02	Соответств.
	3	9	0,216	24,893	43,00	2,230	11,15	Соответств.
		14	0,203	3,745	271,00	2,114	10,57	Соответств.
Таблетирование	1	13	< 0,200	< 5,535	180,77	< 2,085	< 10,43	Соответств.
		14	< 0,200	< 5,404	184,33	< 2,075	< 10,38	Соответств.
	2	22	0,208	11,785	88,00	2,161	10,80	Соответств.
		24	0,424	7,220	291,50	4,385	21,92	Соответств.
		27	0,438	8,138	267,50	4,535	22,68	Соответств.
		35	0,249	2,720	453,00	2,567	12,84	Соответств.
3	22	0,279	5,839	238,50	2,901	14,51	Соответств.	
Покрытие оболочкой	1	18	< 0,200	< 6,179	161,68	< 2,081	< 10,41	Соответств.

Максимальная определенная концентрация дапаглифлозина в анализируемых растворах составила 3,988 мкг/мл, что соответствует массовой концентрации дапаглифлозина в воздухе рабочей зоны равной 165,291 мкг/м³, в свою очередь которая соответствует средневзвешенной во времени концентрации равной 41,323 мкг/м³. Таким образом максимальная концентрация дапаглифлозина в зоне дыхания сотрудников, задействованных на стадии взвешивания производства лекарственного препарата Форсига 90 мг в форме таблеток, покрытых оболочкой, составляет 206,61% от ОБУВ. На стадии взвешивания и компактирования необходимо использовать средства индивидуальной защиты органов дыхания. На стадиях таблетирования и покрытия оболочкой отсутствует необходимость в применении СИЗОД.

3. Для осимертиниба, вещества 1 класса опасности, с установленным ориентировочным безопасным уровнем воздействия равным 1,0 мкг/м³ была разработана методика измерения массовой концентрации в воздухе рабочей зоны со следующими параметрами:

- 1) Диапазон массовых концентраций от 1,0 мкг/м³ до 10,0 мкг/м³;
- 2) Нижний предел измерения массовой концентрации тикагрелора равен 1,0 мкг/м³ в присутствии сопутствующих компонентов;
- 3) Диапазон измерения аналитических концентраций от 0,01 мкг/мл до 0,01 мкг/мл;
- 4) Нижний предел обнаружения осимертиниба в анализируемом объеме раствора пробы равен 0,0001 мкг.

По разработанной методике измерения массового содержания осимертиниба в воздухе рабочей зоны, был исследован воздух рабочей зоны при производстве трёх серий лекарственного препарата Тагриссо 80 мг в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. С учетом рисков, влияющих на безопасность для персонала при нахождении в производственных помещениях, а именно физико-химических свойств, токсикологических характеристик и технологических параметров в качестве объектов исследования выбраны лекарственные средства тикагрелор, дапаглифлозин и осимертиниб.
2. На основании оценки технологических карт производства изучаемых препаратов экспериментальным путем разработана схема отбора проб воздуха для определения концентрации тикагрелора, дапаглифлозина и осимертиниба. Установлены необходимые места отбора и объем проб воздуха, позволяющие достоверно определять уровень загрязненности воздуха в рабочей зоне указанными веществами.
3. С учетом физико-химических свойств исследуемых лекарственных средств, а также прогнозируемых значений концентраций, для их количественного определения в воздухе рабочей зоны разработаны методики и подобраны условия количественного определения с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с VWD- и масс-селективным детектором.
4. Проведена валидация разработанных методик по показателям специфичность, линейность, правильность, прецизионность (сходимость), аналитическая область.
5. По результатам анализа проб воздуха установлены стадии и точки производственного процесса, наиболее подверженные загрязнению исследуемыми лекарственными веществами.
6. Проведенный мониторинг определения концентрации тикагрелора, дапаглифлозина и осимертиниба в воздухе рабочей зоны на различных стадиях получения лекарственного препарата, позволил выработать рекомендации по улучшению условий работы сотрудников производственных помещений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты исследований рекомендуются к использованию на фармацевтических производствах и в лабораториях и организациях, занимающихся контролем за содержанием активных фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны лабораторных, экспериментально-производственных и производственных участков предприятий.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представленный риск-ориентированный подход может использоваться на любом фармацевтическом предприятии, что повысит безопасность производства и эффективность расходования ресурсов.

Описанный механизм, который основываясь на разработанных методиках и знаниях технологического процесса, позволяет проводить мониторинг окружающей среды (например, определение ПДК в воздухе рабочей зоны) на конкретном фармацевтическом предприятии. Полученные значения концентраций будут являться основанием для выработки и принятия решений, по оценке условий труда.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ААС – атомно-абсорбционная спектрометрия
- АДФ – аденозинфосфат
- АФИ – активный фармацевтический ингредиент
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
- ГЖХ – газожидкостная хроматография
- ГХ – газовая хроматография
- ДЭЗ – детектор электронного захвата
- ЖХ – жидкостная хроматография
- ЛОС – летучее органическое соединение
- НПКО – нижний предел количественного определения
- ОБУВ – ориентировочный безопасный уровень воздействия
- ПДК – предельно допустимая концентрация
- ПИД – пламенно-ионизационный детектор
- ПКО – предел количественного определения
- РФ – Российская Федерация
- СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
- СИЗОД – средство индивидуальной защиты органов дыхания
- СССР – Союз Советских Социалистических Республик
- США – Соединенные Штаты Америки
- ТСХ – тонкослойная хроматография
- УФ – ультрафиолет(-овый)
- ЯМР – ядерный магнитный резонанс
- EGFR – рецептор эпидермального фактора роста
- SGLT 2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уварова, В.А. Разработка метода контроля содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны на предприятиях угольной промышленности: специальность 05.26.01 – «Охрана труда»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук / Уварова Варвара Александровна; Федеральное государственное унитарное предприятие Научный центр по безопасности работ в угольной промышленности ВостНИИ (НЦ ВостНИИ). – Кемерово, 2004. – 23 с.

2. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 13.02.2018 № 25 «Об утверждении гигиенических нормативов ГН 2.2.5.3532-18 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_296440/137e03715015f202c93f4b11102eb3a596356d7a/ (дата обращения: 18.01.2023).

3. Гигиенические нормативы ГН 1.2.1841-04 «Перечень веществ, продуктов, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенных для человека». Дополнения и изменения 1 к ГН 1.1.725-98. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://base.garant.ru/4184868/> (дата обращения: 18.01.2023).

4. Методические указания МУ 2.1.5.720-98 «Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования». [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200006903> (дата обращения: 18.01.2023).

5. Методические указания МУ 2.2.5.2810-10 «Организация лабораторного контроля содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны предприятий основных отраслей экономики. Методические указания». [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=OTN&n=20697#qHuaHTTqeXaHgmlw1> (дата обращения: 18.01.2023).

6. Межгосударственный стандарт ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://base.garant.ru/3922227/> (дата обращения: 18.01.2023).

7. Руководство Р 2.2.2006–05 «2.2. Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_85537/ (дата обращения: 18.01.2023).

8. Научно–практический комментарий к Водному кодексу Российской Федерации от 03.06.2006 N 74-ФЗ / Н.А. Агешкина, А.Б. Бельянская, М.А. Беляев [и др.]; под редакцией Ю. В. Сорокина. – Саратов: Ай Пи Эр Медиа, 2019. – 337 с.

9. Whitaker, P. Occupational allergy to pharmaceutical products // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol.16. – №2. – P. 101 – 106.

10. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 21 апреля 2008 г. № 27 «Об утверждении СанПиН 1.2.2353-08 (вместе с СанПиН 1.2.2353-08. Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы». [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://sudact.ru/law/postanovlenie-glavnogo-gosudarstvennogo-sanitarnogo-vracha-rf-ot_518/postanovlenie/ (дата обращения: 18.01.2023).

11. Assessing the risk of formation of potential genotoxic degradation products in a small-molecule kinase inhibitor drug substance and drug product / M.A. Strege, L. M. Osborne, E.M. Hetrick [et al.] // *Organic Process Research & Development*. – 2015. – Vol.19. – №11. – P. 1458–1464.

12. Яковлев, И.Б. Лекарственно–индуцированная мужская infertility / И.Б. Яковлев, В.А. Апрятина, С.В. Петленко // *Проблемы репродукции*. – 2022. – Т.28. – №3. – С. 110 – 119.

13. Binks, S.P. Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work // *Occupational Medicine*. – 2003. – Vol.53. – №6. – P. 363 – 370.

14. Maniar, M.S. Global process safety incidents in the pharmaceutical industry / M.S. Maniar, A. Kumar, R.A. Mentzer // *Journal of Loss Prevention in the Process Industries*. – 2020. – Vol.68. – P. 104279.

15. ГОСТ 12.1.005–88. Межгосударственный стандарт. «Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно–гигиенические требования к воздуху рабочей зоны». [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_136698/ (дата обращения: 18.01.2023).

16. ГН 2.2.5.686–98 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны». [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://base.garant.ru/5229044/> (дата обращения: 18.01.2023).

17. Экземплярский, Н.С. Влияние химических веществ на организм человека и их гигиеническое нормирование / Н.С. Экземплярский, О.И. Багаева, О.В. Бразговка // *Актуальные проблемы авиации и космонавтики*. – 2015. – Т.1. – №11. – С. 767 – 768.

18. Рахманин, Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды // *Гигиена и санитария*. – 2016. – Т.95. – № 8. – С. 701 – 707.

19. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации / Н.Ф. Измеров, И.В. Бухтияров, Л.В. Прокопенко [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С. 4 – 10.
20. Cockerham, L.G. Basic Environmental Toxicology / L.G. Cockerham, B.S. Shane. – Boca Raton: CRC Press, 2019. – 640 p.
21. Мартынова, Н.А. Токсикологическая оценка 1,1,3-трихлор-3-фенилпропана как фактора риска здоровью работающих / Н.А. Мартынова, Л.Г. Горохова, Г.М. Шавцова // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т.16. – №4. – С. 4 – 8.
22. Гигиеническое регламентирование 3-бромфенола как основа прогнозирования профессионального риска здоровью работающих / В.В. Захаренков, А.М. Олещенко, Н.А. Мартынова [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 53 – 55.
23. Мартынова, Н.А. Токсикологическая оценка флуоксетина как основа его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны / Н.А. Мартынова, Л.Г. Горохова, Т.В. Романова // Токсикологический вестник. – 2013. – № 6(123). – С. 16 – 20.
24. Гигиеническое нормирование 2-формилфеноксиэтановой кислоты в воздухе рабочей зоны / Н.А. Мартынова, В.В. Захаренков, А.М. Олещенко [и др.] // Гигиена и санитария. – 2016. – Т.95. – №7. – С. 633 – 636.
25. Методические указания МУ 2163-80 «Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны». [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200076306> (дата обращения: 18.01.2023).
26. Pependorf, W. Industrial Hygiene Control of Airborne Chemical Hazards / W. Pependorf. – Abingdon: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2019 – P.695.
27. Chemical hazards and safety management in pharmaceutical industry // O.G. Bhusnure, R.V. Dongare, S.B. Gholve [et al.] // Journal of Pharmacy Research. – 2018. – Vol.12. – №3. – P. 357 – 369.
28. Рожков, С.С. Сопоставление российских и зарубежных показателей предельного вредного воздействия лекарственных средств / С.С. Рожков, А.В. Смирнов // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №2(15). – С. 222 – 231.
29. Родионова, О.М. Медико-биологические основы безопасности. Охрана труда / О.М. Родионова, Д.А. Семенов. – Москва: Юрайт, 2023. – 441 с.
30. Лемешевская, Е.П. Промышленная токсикология: учебное пособие / Е.П. Лемешевская, Г.В. Куренкова, Е.В. Жукова. – Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2018. – 52 с.

31. Влияние строения органических веществ на ориентировочно допустимый уровень загрязнения водоемов / А.И. Мухамадеева, С.А. Кирлан, Г.Г. Ягафарова [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2012. – Т.19. – №3. – С. 85 – 88.
32. Жебентяев, А.И. Токсикологическая химия (в 2 частях). Ч.2: Учебное пособие. / А.И. Жебентяев – Витебск: ВГМУ, 2015 – 415 с.
33. Guidance. Monitoring strategies for toxic substances. Health and Safety Executive, 2006. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/hsg173.pdf> (дата обращения: 18.01.2023).
34. Leidel, N.A. Occupational Exposure Sampling Strategy Manual // N.A. Leidel, K.A. Busch, J.R. Lynch. – Washington: NIOSH Publication. – 1977. – №77 – 173. – P. 132.
35. Сборник МУК 4.1.3421 – 4.1.4332 – 17 «Измерение концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны. 4.1. Методы контроля. Химические факторы». [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=9035 (дата обращения: 18.01.2023).
36. Sillén, H. Determination of ticagrelor and two metabolites in plasma samples by liquid chromatography and mass spectrometry // H. Sillén, M. Cook, P. Davis // Journal of Chromatography B. – 2010. – Vol.878. – №25. – P. 2299-2306.
37. Zhang, F. Validated quantitative ¹⁹F-NMR technique for the determination of ticagrelor: a novel method for fluorochemicals detection // F. Zhang, W. Shen, M. Yang // Journal of Molecular Structure. – 2021. – Vol. 1242. – P. 130675.
38. Проект фармакопейной статьи «Тикагрелор». Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/053/588/original/%D0%A4%D0%A1_%D0%A2%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%B3%D1%80%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D1%80__24.12.20.docx?1609249422 (дата обращения: 18.01.2023).
39. A validated LC–MS/MS bioanalytical method for the simultaneous determination of dapagliflozin or saxagliptin with metformin in human plasma / A.A. El-Zaher, H.A. Hashem, E.F. Elkady [et al.] // Microchemical Journal. – 2019. – Vol.149. – P. 104017.
40. Optimization of a single HPLC–PDA method for quantifying Metformin, Gliclazide, Pioglitazone, Dapagliflozin, Empagliflozin, Saxagliptin, Linagliptin and Teneligliptin using central composite design / R. Kant, R.V. Bodla, G. Kapoor [et al.] // Bioorganic Chemistry. – 2019. – Vol.91. – P. 103111.
41. Проект фармакопейной статьи «Дапаглифлозина_пропандиол_моногидрат». Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://static->

0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/840/original/%D0%A4%D0%A1_%D0%94%D0%B0%D0%BF%D0%B0%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D1%84%D0%BB%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%B0_%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D0%BD%D0%B4%D0%B8%D0%BE%D0%BB_%D0%BC%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D0%B4%D1%80%D0%B0%D1%82_10.12.2021.docx?1640248752 (дата обращения: 18.01.2023)

42. Simultaneous quantitative detection of afatinib, erlotinib, gefitinib, icotinib, osimertinib and their metabolites in plasma samples of patients with non-small cell lung cancer using liquid chromatography–tandem mass spectrometry / X. Xiong, Y. Zhang, Z. Wang [et al.] // *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. – 2022. – Vol.527. – P. 1 – 10.

43. Изменение № 1 ГОСТ 12.1.016–79 «Система стандартов безопасности труда. Воздух рабочей зоны. Требования к методикам изменения концентрации вредных веществ». [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_136144/ (дата обращения: 18.01.2023).

44. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 8.563–2009 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики (методы) измерений». [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://base.garant.ru/6180596/> (дата обращения: 18.01.2023).

45. Босикова, Е.Ю. Историческое развитие методов определения состава веществ и материалов (обзор) / Е.Ю. Босикова, М.А. Полякова // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2017. – №8(62). – С. 34 – 39.

46. Трушков, В.Ф. Газохроматографический метод определения в воздушной среде основных компонентов фотополимеризующихся композиций производства печатных плат, электронных приборов и аппаратуры // *Вятский медицинский вестник*. – 2003. – № 3. – С. 82 – 83.

47. Харитонов, Ю.Я. Аналитическая химия. Аналитика 2. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа: учебник / Ю.Я. Харитонов, В.Ю. Григорьева, Краснюк И.И. (мл.). – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022 – 656 с.

48. Development of a measurement method to determine the ceiling exposure concentration of ortho-phthalaldehyde handling workers / S. Yamamoto, A. Takeuchi, T. Ishidao [et al.] // *Journal of Occupational Health*. – 2020. – Vol.62. – №1. – P. 12105.

49. Poole, C.F. *Gas Chromatography* / C.F. Poole; – Amsterdam: Elsevier, 2021 – 936 p.

50. Jiang, J. On-line trace monitoring of volatile halogenated compounds in air by improved thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry / J. Jiang, Y. Ji, X. Li // *Journal of Chromatography A*. – 2022. – Vol.1682 – P. 463507.

51. Романова, Т.Е. Применение метода ВЭЖХ–ИСП–АЭС для идентификации форм связывания кадмия и ртути в растениях: специальность 02.00.02 – «Аналитическая химия»:

автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Романова Тамара Евгеньевна; Федеральное государственное бюджетное учреждение науки, Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения РАН. – Новосибирск, 2016. – 24 с.

52. Adams, R.P. Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry/ R.P. Adams – Illinois: Allured Publishing Corporation, 2007. – 804 p.

53. Shah, P.A. Supercritical fluid chromatography for the analysis of antihypertensive drugs: a short review / P.A. Shah, P.S. Shrivastav, V.S. Sharma // Microchemical Journal – 2022. – Vol.178. – №19. – 107341 p.

54. Bertoncini, F. Gas chromatography and 2D-gas chromatography for petroleum industry: the race for selectivity / F. Bertoncini, M. Courtiade-Tholance, D. Thiébaud // Chromatographia – 2014. – №77. – 525 – 526 с.

55. European Pharmacopoeia, 10th Edition. / European Department for the Quality of Medicines. Strasbourg, France. – 2019.

56. British Pharmacopoeia 2023 / H.M. Stationary Office. – London: H.M. Stationary Office. – 2023.

57. Lough, W.J. High Performance Liquid Chromatography: Fundamental principles and practice / W.J. Lough, I.W. Wainer. – UK.: Blackie, 1996. – P. 99.

58. Симонян, Е.В. Использование спектрофотометрии и ВЭЖХ для определения фармацевтической доступности и количественной оценки кислоты янтарной и никотиновой в суппозиториях / Е.В. Симонян, М.А. Хачатрян // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №5–4. – С.602 – 607.

59. Применение высокоэффективной жидкостной хроматографии в анализе лекарственных препаратов (обзор) / А.П. Арзамасцев, Д.Б. Никуличев, Д.М. Попов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 1989. – Т.23. – №4. – С.486 – 491.

60. Определение антоцианов плодов некоторых растений рода *Ribes* методами обращенно-фазовой ВЭЖХ и гидрофильной хроматографии / В.И. Дейнека, Е.Ю. Олейниц, А.А. Павлов, [и др.] // Химия растительного сырья. – 2020. – №1 – С. 81 – 88.

61. Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии для анализа многокомпонентных лекарственных препаратов / А.В. Костарной, Г.Б. Голубицкий, Е.М. Басова [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2008. – Т.63. – №6. – С. 566 – 580.

62. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV Издание, Том I, ОФС.1.2.1.2.0005.15. Высокоэффективная жидкостная хроматография [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopoeia14> (дата обращения: 18.01.2023)

63. Разработка и валидация методики количественного определения сибутрамина в биологически активных добавках к пище методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / А.М. Суханова, И.Б. Перова, А.С. Кошечкина [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Т.89. – №6. – С. 123 – 129.

64. Ноздрин, К.В. Применение метода ВЭЖХ с использованием монолитной колонки в анализе антиоксидантов / К.В. Ноздрин, А.С. Осипов, Г.М. Родионова // Фармация. – 2008. – №5. – С. 29 – 31.

65. Сноу, Н. Новые направления в газохроматографическом анализе фармацевтических препаратов // Российский химический журнал. – 2003. – Т.47. – №1. – С. 49 – 54.

66. Карандашова, Н.С. Применение спектрофотометрического анализа при исследовании цветных силикатных эмалей // Научное обозрение. – 2016. – №20. – С. 35 – 39.

67. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV Издание, Том I, ОФС.1.2.1.2.0004.15. Газовая хроматография [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (дата обращения: 18.01.2023).

68. Власова, И.В. Спектрофотометрические методы в анализе лекарственных препаратов (обзор) / И.В. Власова, А.В. Шилова, Ю.С. Фокина // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2011. – Т.77. – №1. – С. 21 – 28.

69. Илларионова, Е.А. Модифицированный метод сравнения в спектрофотометрическом анализе лекарственных средств / Е.А. Илларионова, И.П. Сыроватский, Т.В. Плетнева // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2003. – №5. – С. 66 – 70.

70. Елизарова, Т.Е. Применение метода спектрофотометрии ближнего диапазона для идентификации лекарственных субстанций и готовых лекарственных средств / Т.Е. Елизарова, С.В. Штылева, Т.В. Плетнева // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т.42. – №7. – С. 51 – 53.

71. Validation of rapid RP-HPLC method for concurrent quantification of amlodipine and celecoxib in pure and formulation using an experimental design / M. Attimarad, K. N. Venugopala, N. SreeHarsha [et al.], // Microchemical Journal. – 2020. – Vol. 152 – №3. – 104365 p.

72. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV Издание, Том I, ОФС.1.2.1.1.0003.15. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (дата обращения: 18.01.2023).

73. Атомно-абсорбционная спектрометрия в анализе фармакопейных лекарственных средств / В.И. Гегечкори, Г.М. Родионова, А.М. Суханова [и др.] // Естественные и технические науки. – 2017. – №5(107). – С. 31 – 35.

74. Ahmed, M. Qualification of Atomic Absorption Spectrometer in Prospective View of Pharmaceutical Analysis / M. Ahmed, M.A. Qadir, M.Q. Hussain // American Journal of Analytical Chemistry. – 2014. – №5. – P. 674 – 680.

75. Ким, Н.О. Валидация методики определения микропримесей ртути в протамине сульфата методом инверсионной вольтамперометрии / Н.О. Ким, Е.А. Ивановская // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т.9. – №1. – С. 60 – 64.

76. Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV Издание, Том I, ОФС.1.2.1.1.0005.18. Атомно-абсорбционная спектрометрия [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://femb.ru/record/pharmacopeia14> (дата обращения: 18.01.2023).

77. Организация гигиенического мониторинга загрязненности воздуха рабочей зоны твердыми частицами на фармацевтических предприятиях / И.А. Пожарнов, А.С. Симаков, А.А. Шатилина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т.11. – №1. – С. 165 – 173.

78. Гигиенический мониторинг загрязненности воздуха рабочей зоны твердыми частицами тикагрелора на фармацевтическом предприятии / И.А. Пожарнов, А.С. Симаков, Н.А. Шульга [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т.11. – №2. – С. 153 – 158.

79. Количественное определение осимертиниба в воздухе рабочей зоны фармацевтического предприятия / И.А. Пожарнов, Д.В. Чугаев, Н.А. Шульга [и др.] // Естественные и технические науки. – 2022. – №8(171). – С. 73 – 85.

80. Бровко, А.В. Использование атомно-абсорбционной спектрометрии для определения концентрации тяжелых металлов в объектах окружающей среды, пищевых продуктах и продовольственном сырье / А.В. Бровко, О.В. Тихомирова, Е.П. Гончарук // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2016. – №3(66) – С. 171– 174.

81. Илларионов, А.А. Фармацевтический анализ и стандартизация оригинального лекарственного средства – производного имидазобензимидазола: специальность 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук / Илларионов Александр Анатольевич; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2016. – 153 с.

82. Деундяк, Д.В. Обеспечение нормативных концентраций токсичных веществ в рабочей зоне с целью улучшения условий труда работников обкаточных участков и ремонтно-обслуживающих предприятий: специальность 05.26.01 – «Охрана труда (по отраслям)»: диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук / Деундяк Дмитрий Владимирович; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования донской государственный технический университет. – Ростов-на-Дону, 2009. – 197 с.

83. Фармакопея Евразийского Экономического Союза. Том I. [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01426917/err_13082020_100 (дата обращения: 18.01.2023).

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Хроматограммы градуировочных растворов дапаглифлозина для анализа первой серии проб

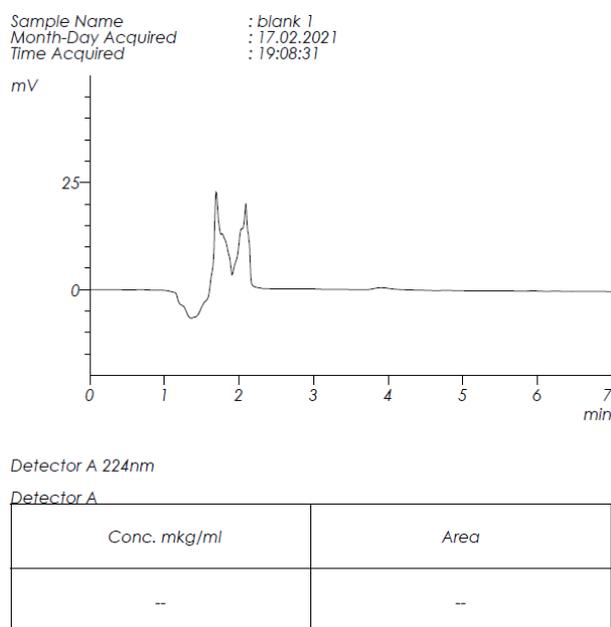


Рисунок А.1 – Хроматограмма первого холостого образца дапаглифлозина для построения градуировочного графика для анализа первой серии

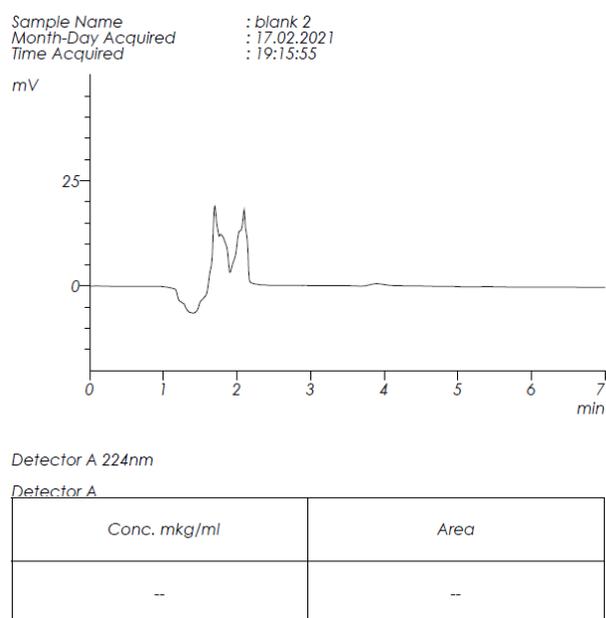
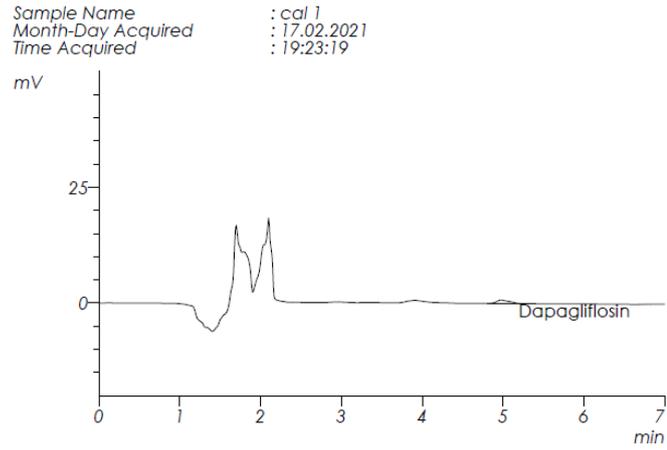


Рисунок А.2 – Хроматограмма второго холостого образца дапаглифлозина для построения градуировочного графика для анализа первой серии

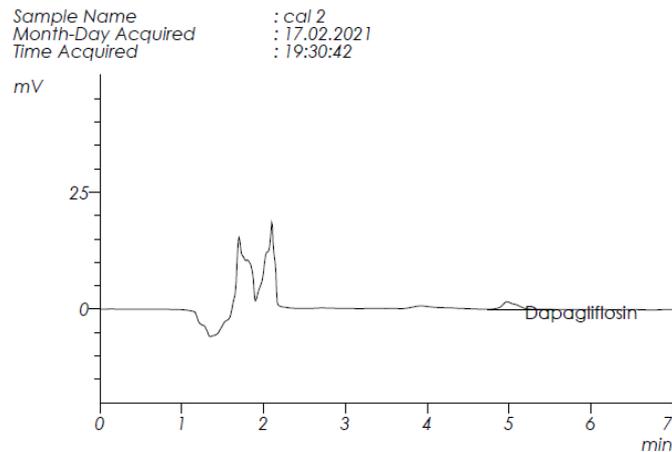


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.178	8608

Рисунок А.3 – Хроматограмма градуировочного раствора №1 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха первой серии

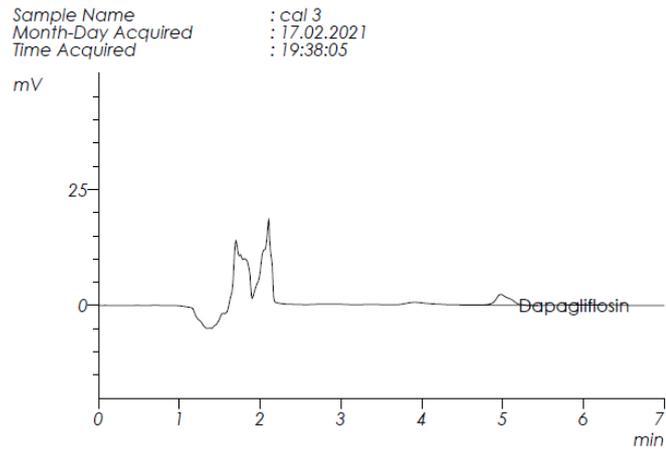


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.417	20135

Рисунок А.4 – Хроматограмма градуировочного раствора №2 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха первой серии

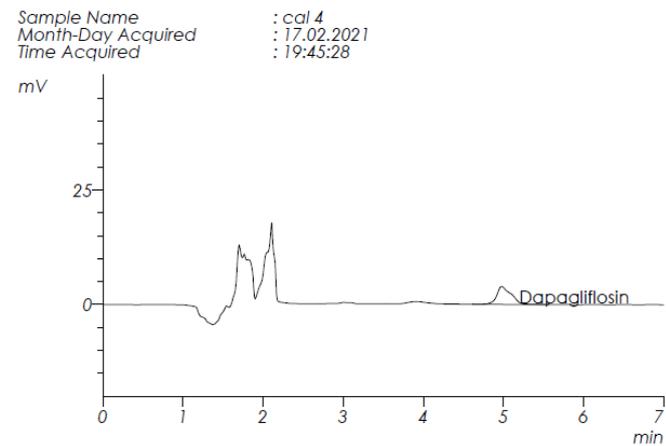


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.605	29172

Рисунок А.5 – Хроматограмма градуировочного раствора №3 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха первой серии

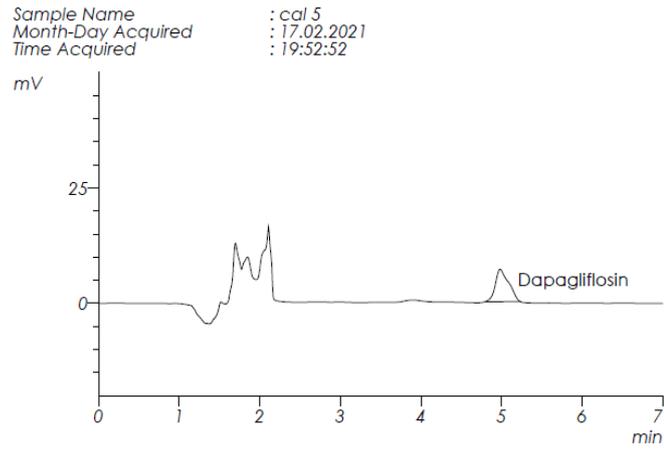


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
1.016	48993

Рисунок А.6 – Хроматограмма градуировочного раствора №4 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха первой серии

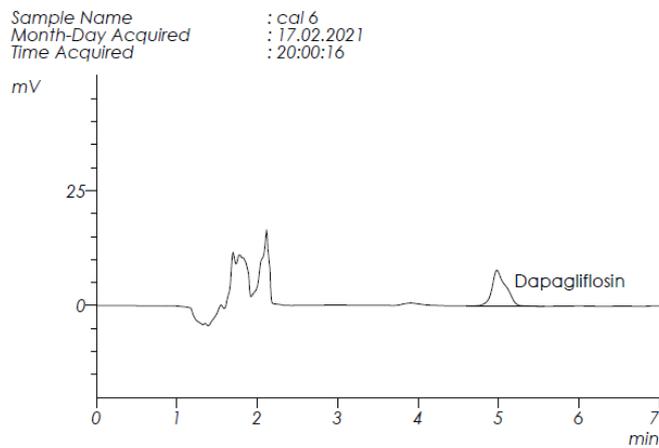


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
1.666	80370

Рисунок А.7 – Хроматограмма градуировочного раствора №5 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха первой серии



Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
1.936	93379

Рисунок А.8 – Хроматограмма градуировочного раствора №6 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха первой серии

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Хроматограммы проб дапаглифлозина первой серии

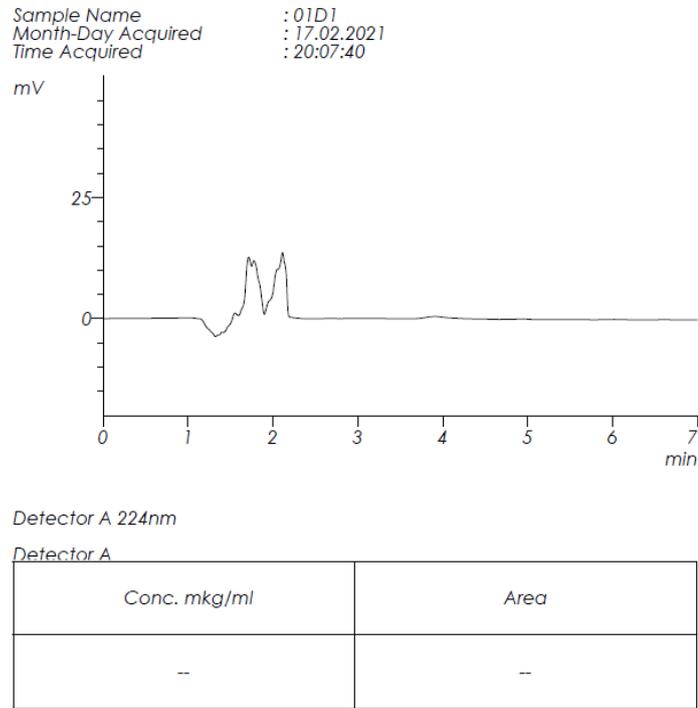


Рисунок Б.1 – Хроматограмма пробы №1 дапаглифлозина первой серии

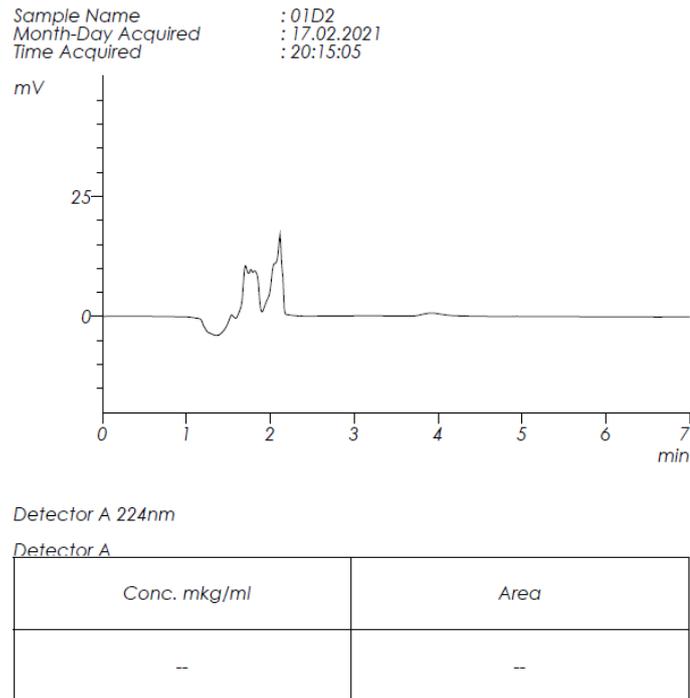


Рисунок Б.2 – Хроматограмма пробы №2 дапаглифлозина первой серии

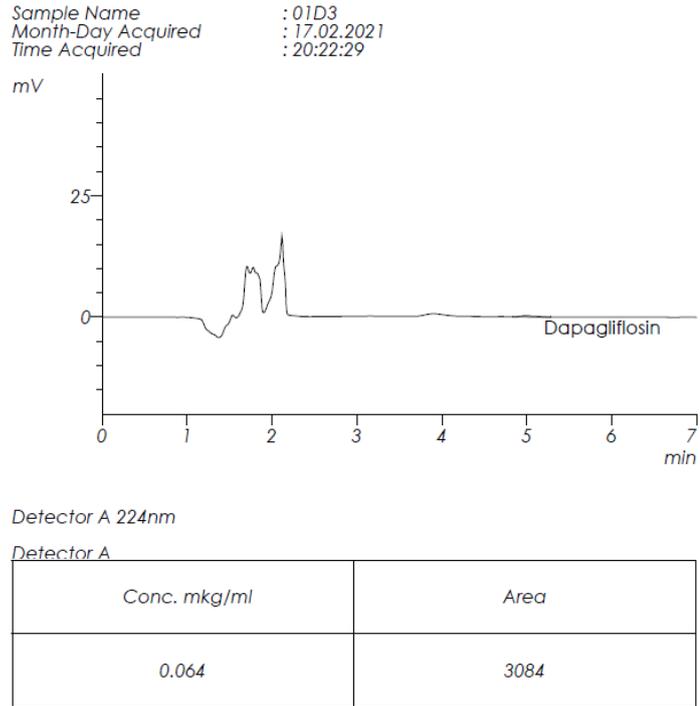


Рисунок Б.3 – Хроматограмма пробы №3 дапаглифлозина первой серии

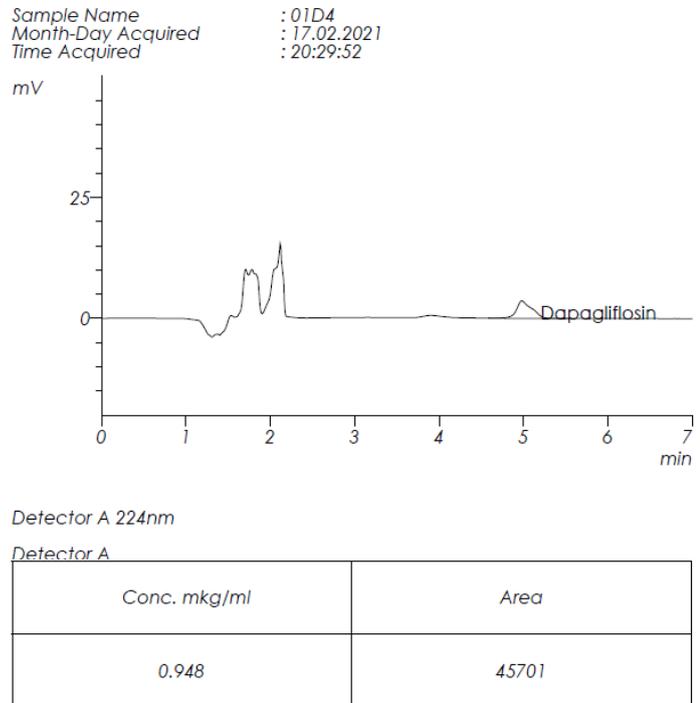


Рисунок Б.4 – Хроматограмма пробы №4 дапаглифлозина первой серии

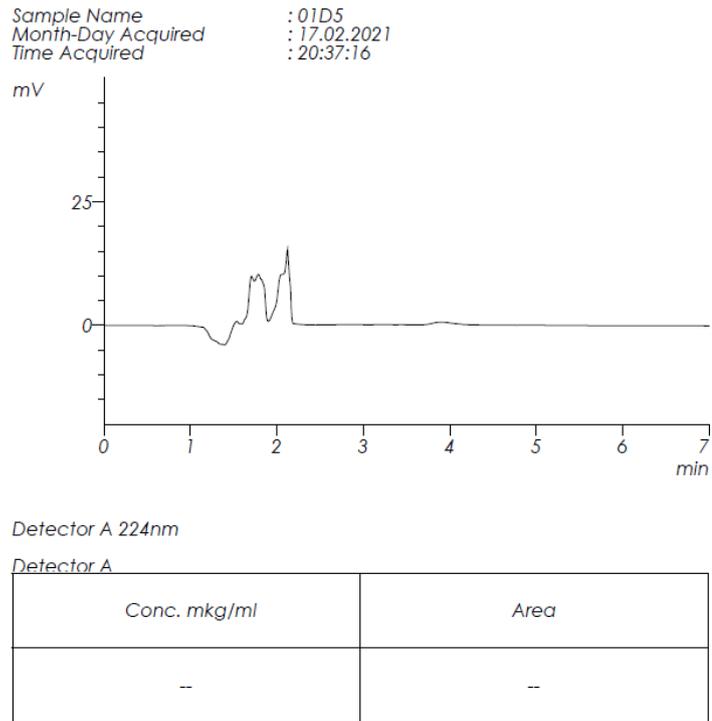


Рисунок Б.5 – Хроматограмма пробы №5 дапаглифлозина первой серии

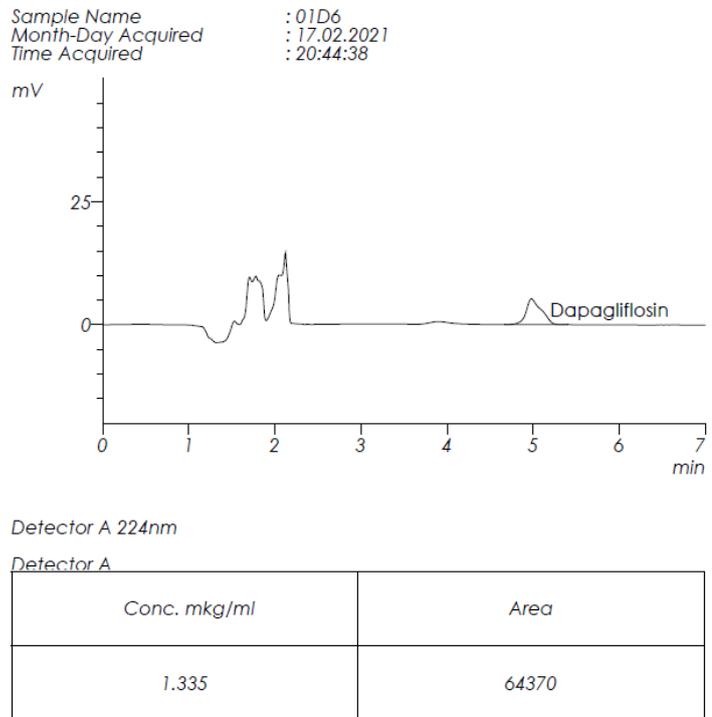
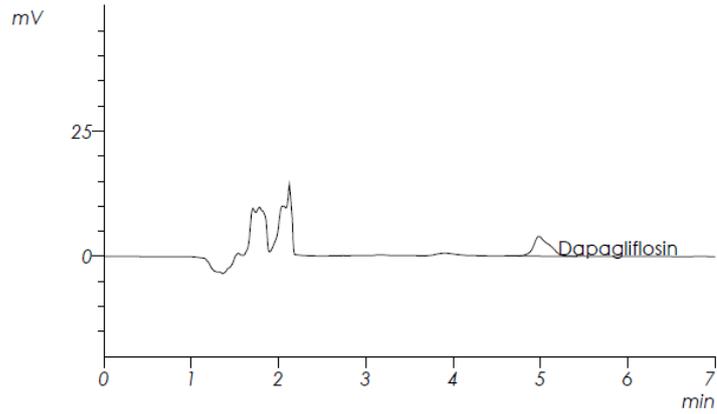


Рисунок Б.6 – Хроматограмма пробы №6 дапаглифлозина первой серии

Sample Name : 01D7
 Month-Day Acquired : 17.02.2021
 Time Acquired : 20:52:01



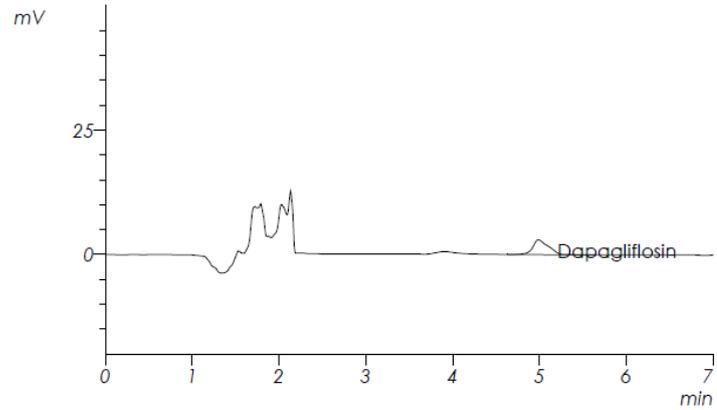
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
1.029	49605

Рисунок Б.7 – Хроматограмма пробы №7 дапаглифлозина первой серии

Sample Name : 01D8
 Month-Day Acquired : 17.02.2021
 Time Acquired : 20:59:25

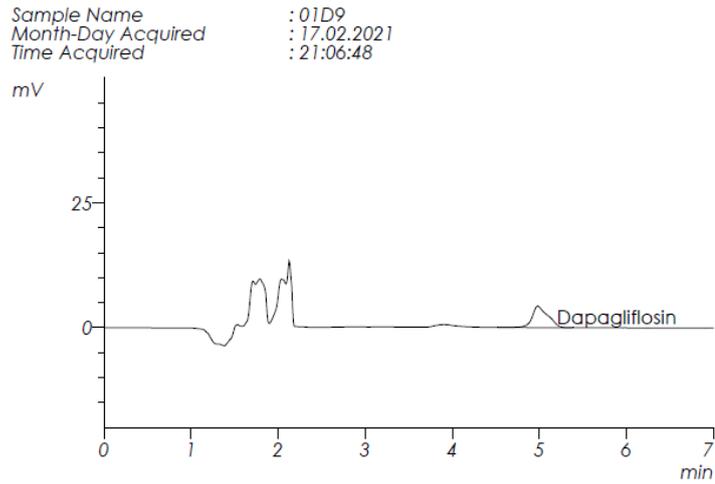


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.794	38280

Рисунок Б.8 – Хроматограмма пробы №8 дапаглифлозина первой серии

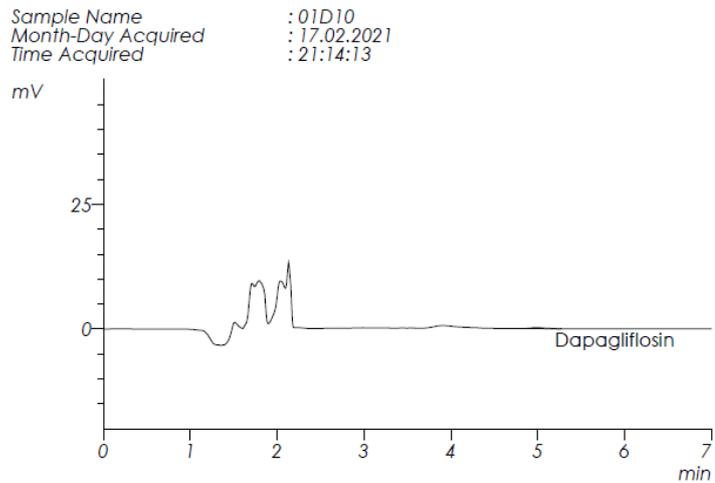


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
1.112	53622

Рисунок Б.9 – Хроматограмма пробы №9 дапаглифлозина первой серии

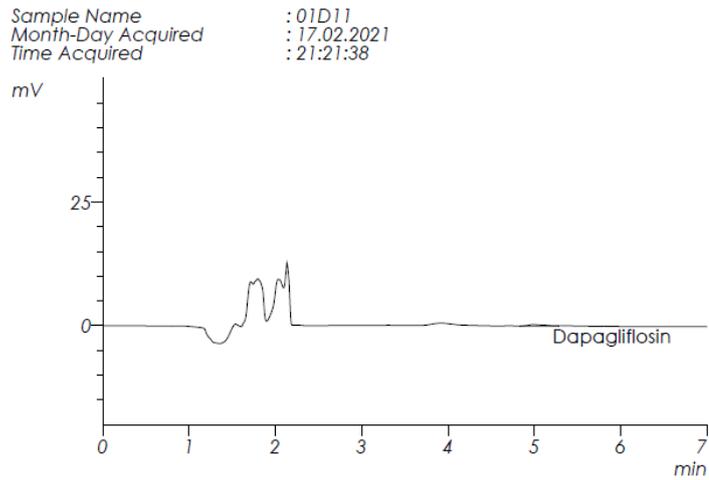


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.048	2299

Рисунок Б.10 – Хроматограмма пробы №10 дапаглифлозина первой серии

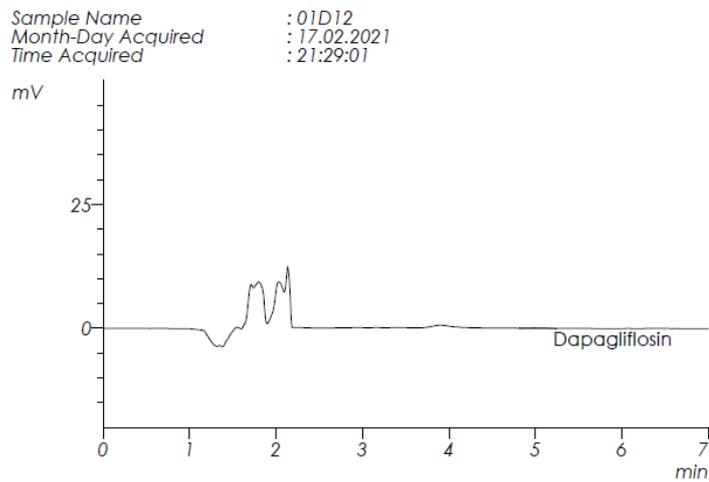


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.088	4225

Рисунок Б.11 – Хроматограмма пробы №11 дапаглифлозина первой серии

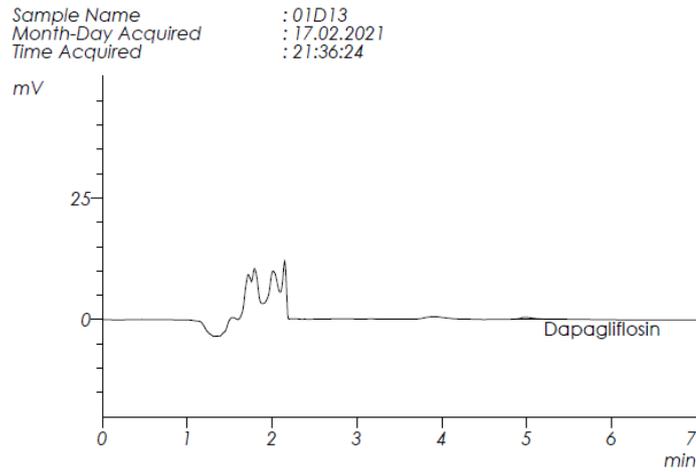


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.022	1082

Рисунок Б.12 – Хроматограмма пробы №12 дапаглифлозина первой серии

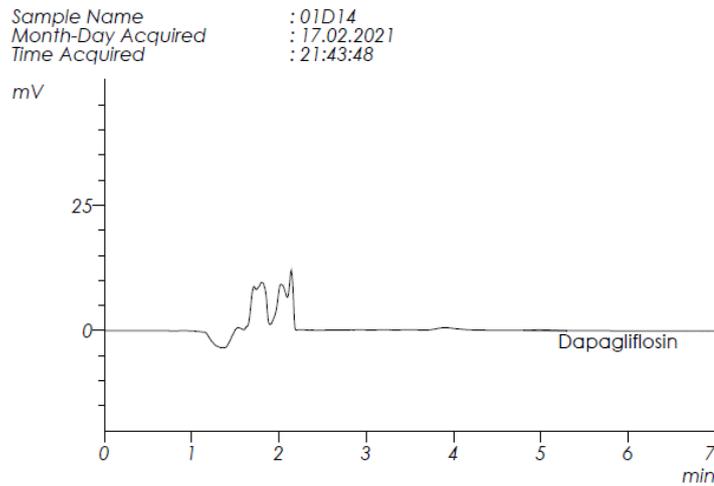


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.140	6732

Рисунок Б.13– Хроматограмма пробы №13 дапаглифлозина первой серии



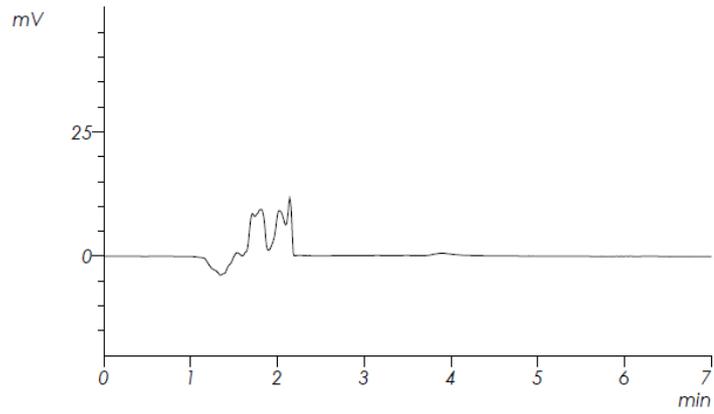
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.039	1885

Рисунок Б.14 – Хроматограмма пробы №14 дапаглифлозина первой серии

Sample Name : 01D15
 Month-Day Acquired : 17.02.2021
 Time Acquired : 21:51:13



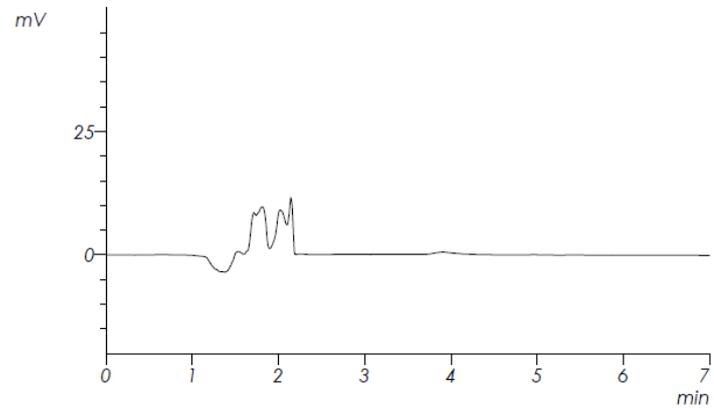
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Б.15 – Хроматограмма пробы №15 дапаглифлозина первой серии

Sample Name : 01D16
 Month-Day Acquired : 17.02.2021
 Time Acquired : 21:58:35



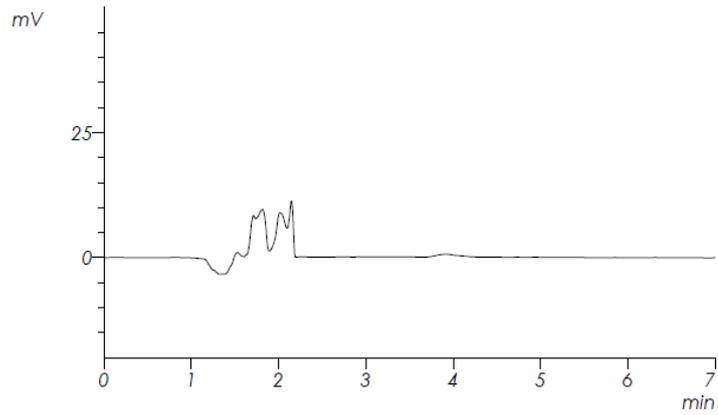
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Б.16 – Хроматограмма пробы №16 дапаглифлозина первой серии

Sample Name : 01D17
 Month-Day Acquired : 17.02.2021
 Time Acquired : 22:05:58



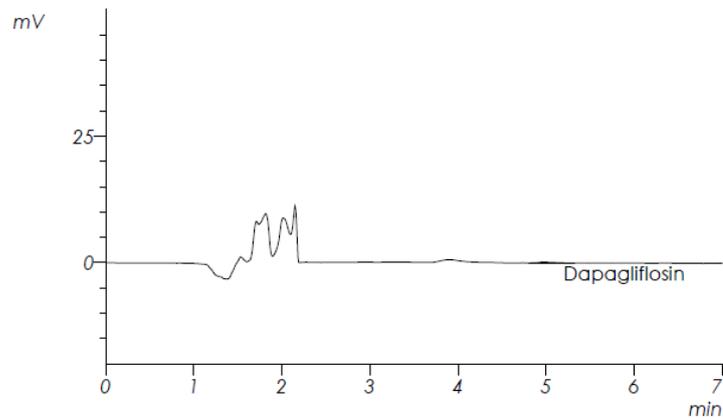
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Б.17 – Хроматограмма пробы №17 дапаглифлозина первой серии

Sample Name : 01D18
 Month-Day Acquired : 17.02.2021
 Time Acquired : 22:13:22



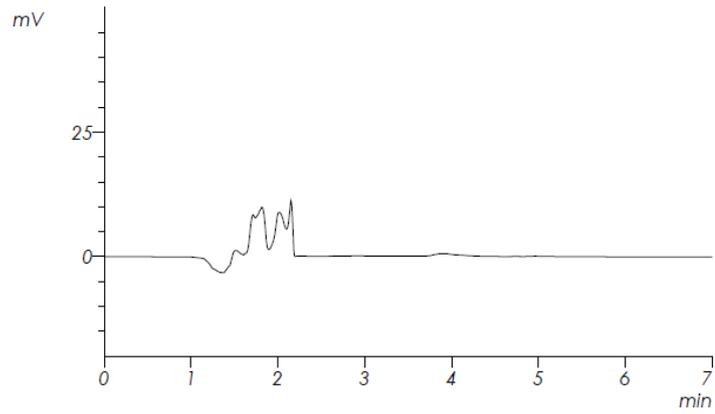
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.043	2081

Рисунок Б.18 – Хроматограмма пробы №18 дапаглифлозина первой серии

Sample Name : 01D19
 Month-Day Acquired : 17.02.2021
 Time Acquired : 22:20:46



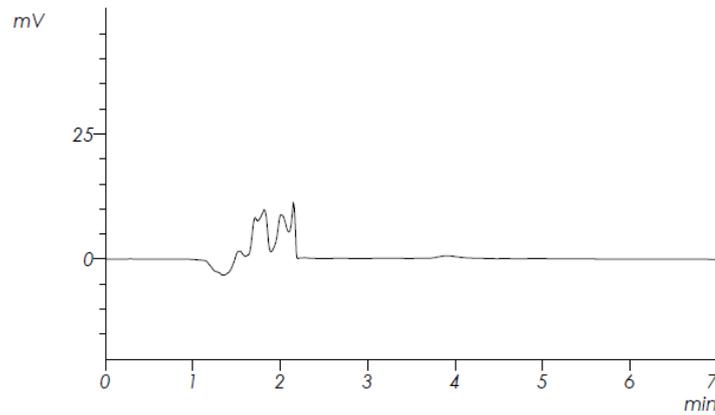
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Б.19 – Хроматограмма пробы №19 дапаглифлозина первой серии

Sample Name : 01D20
 Month-Day Acquired : 17.02.2021
 Time Acquired : 22:28:10



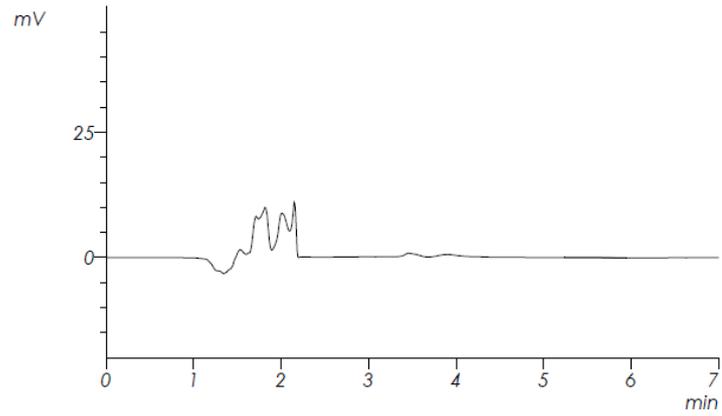
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Б.20 – Хроматограмма пробы №20 дапаглифлозина первой серии

Sample Name : 01D21
Month-Day Acquired : 17.02.2021
Time Acquired : 22:35:33



Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Б.21 – Хроматограмма пробы №21 дапаглифлозина первой серии

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Хроматограммы градуировочных растворов дапаглифлозина для анализа второй серии проб

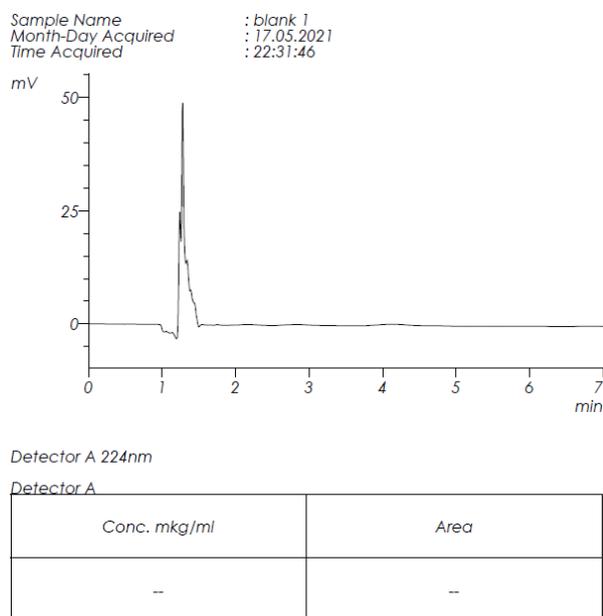


Рисунок В.1 – Хроматограмма первого холостого образца дапаглифлозина для построения градуировочного графика для анализа второй серии

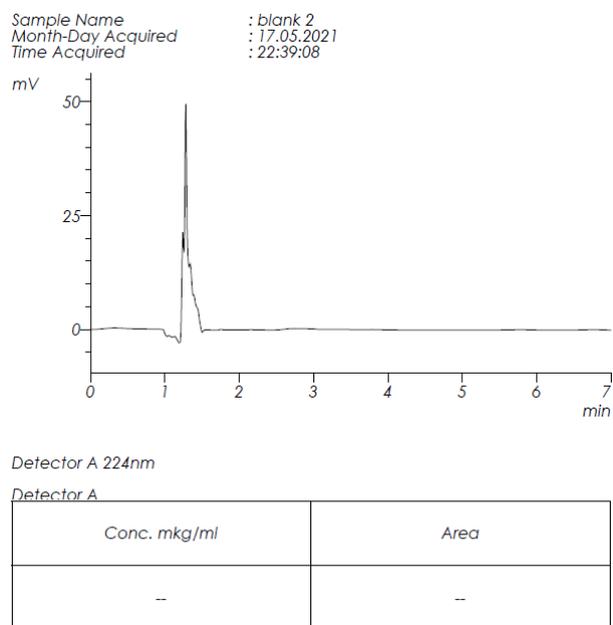
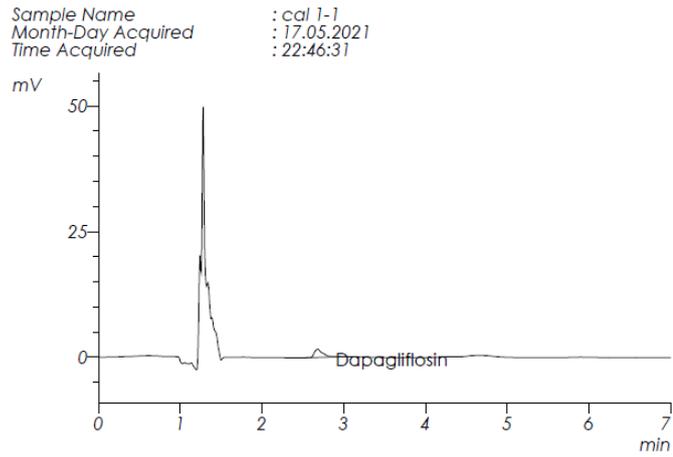


Рисунок В.2 – Хроматограмма второго холостого образца дапаглифлозина для построения градуировочного графика для анализа второй серии

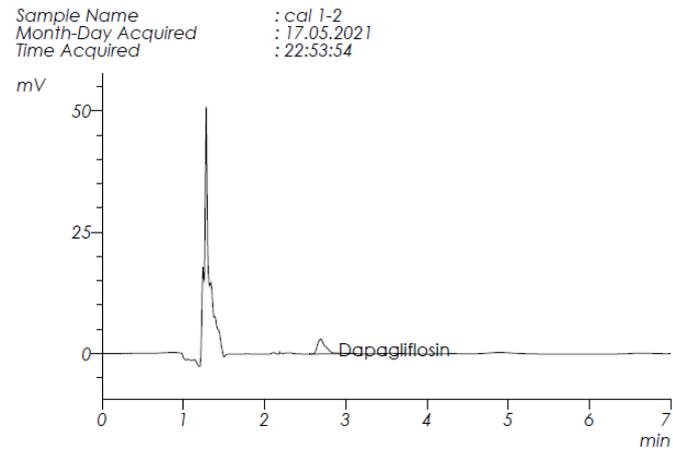


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.240	12187

Рисунок В.3 – Хроматограмма градуировочного раствора №1 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха второй серии

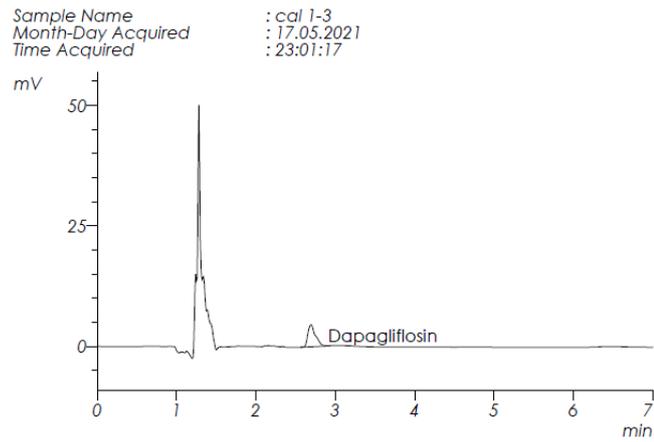


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.430	21817

Рисунок В.4 – Хроматограмма градуировочного раствора №2 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха второй серии

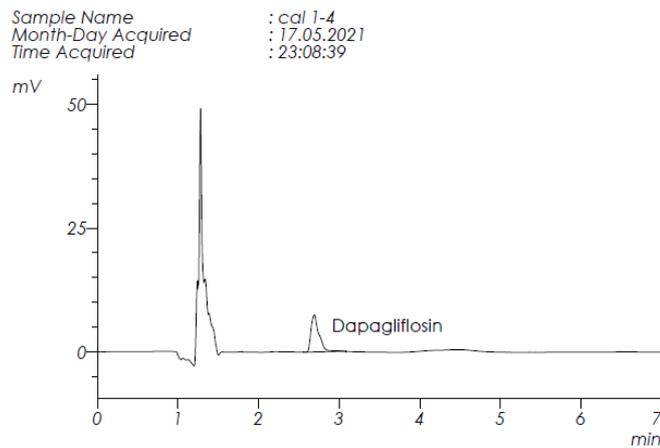


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.605	30686

Рисунок В.5 – Хроматограмма градуировочного раствора №3 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха второй серии

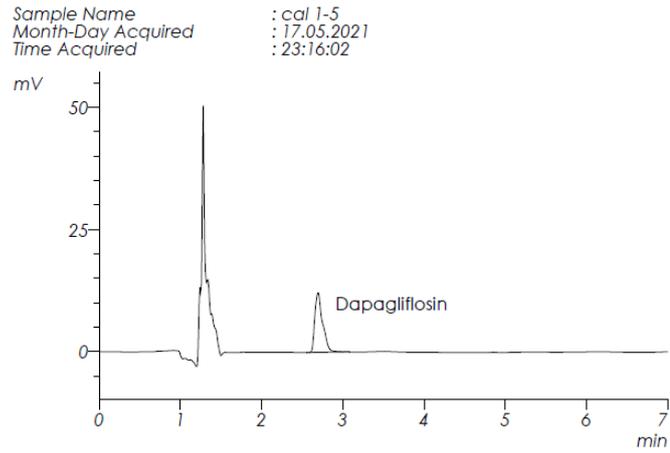


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
1.011	51311

Рисунок В.6 – Хроматограмма градуировочного раствора №4 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха второй серии

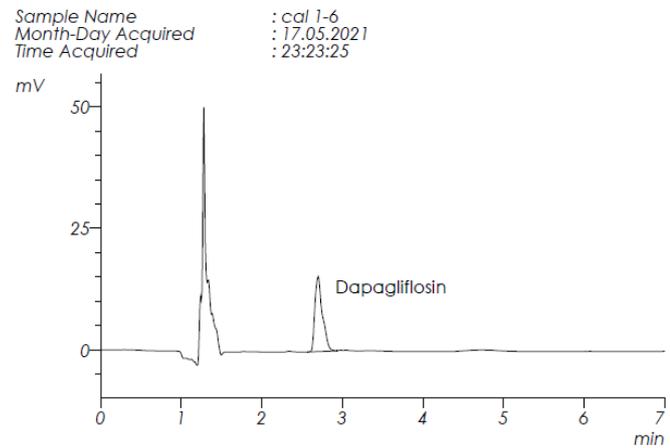


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
1.609	81628

Рисунок В.7 – Хроматограмма градуировочного раствора №5 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха второй серии



Detector A 224nm

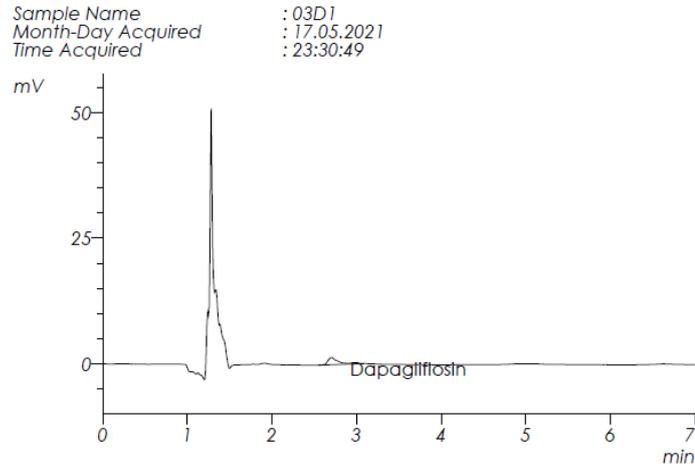
Detector A

Conc. mkg/ml	Area
1.976	100237

Рисунок В.8 – Хроматограмма градуировочного раствора №6 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха второй серии

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Хроматограммы проб дапаглифлозина второй серии

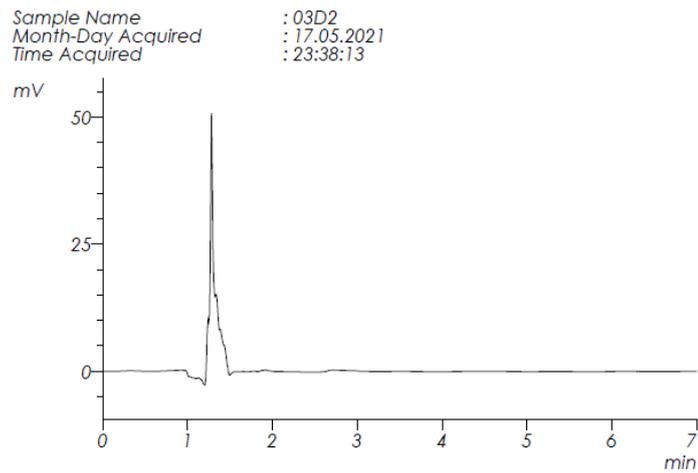


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.242	12299

Рисунок Г.1 – Хроматограмма пробы №1 дапаглифлозина второй серии



Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.2 – Хроматограмма пробы №2 дапаглифлозина второй серии

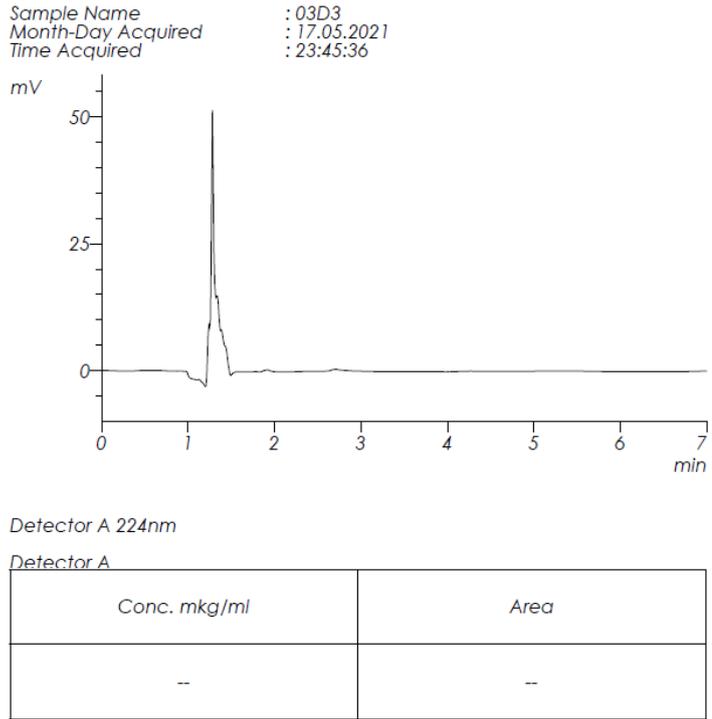


Рисунок Г.3 – Хроматограмма пробы №3 дапаглифлозина второй серии

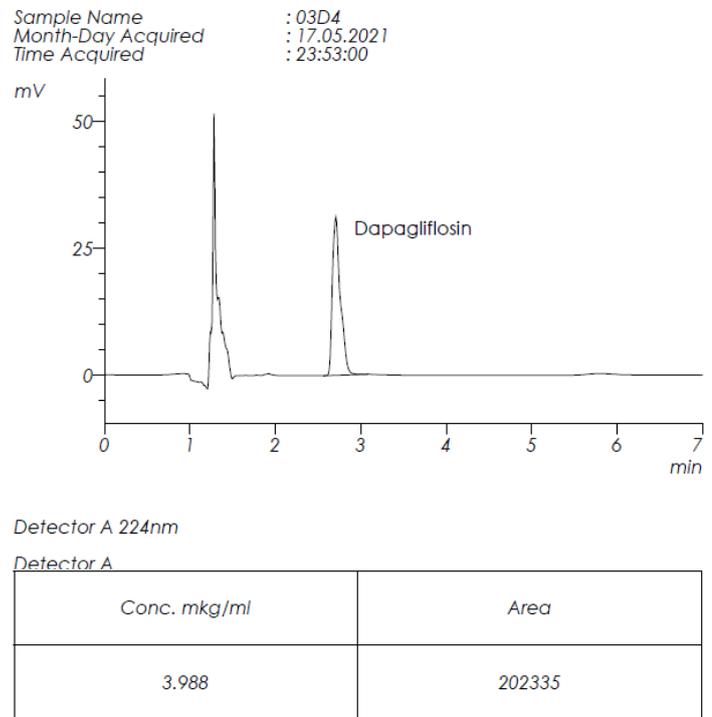
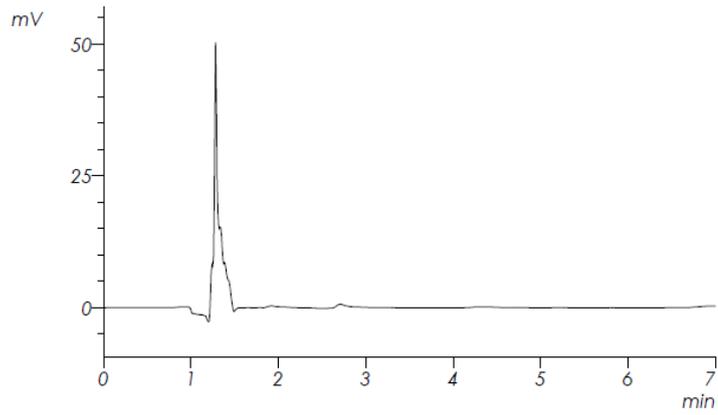


Рисунок Г.4 – Хроматограмма пробы №4 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D5
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 0:00:23



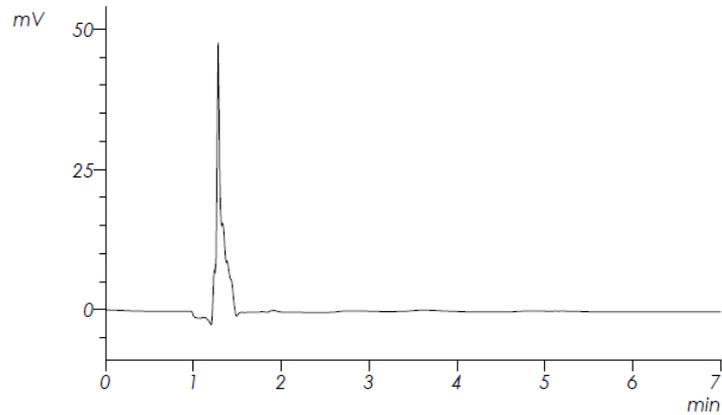
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.5 – Хроматограмма пробы №5 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D6
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 0:07:46



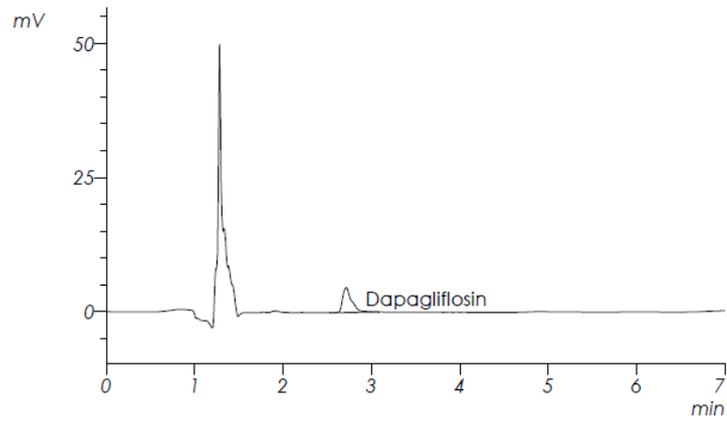
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.6 – Хроматограмма пробы №6 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D7
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 0:15:09



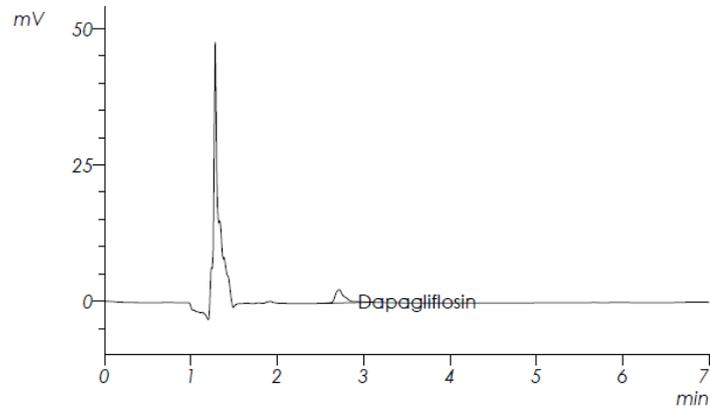
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.644	32695

Рисунок Г.7 – Хроматограмма пробы №7 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D8
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 0:22:32



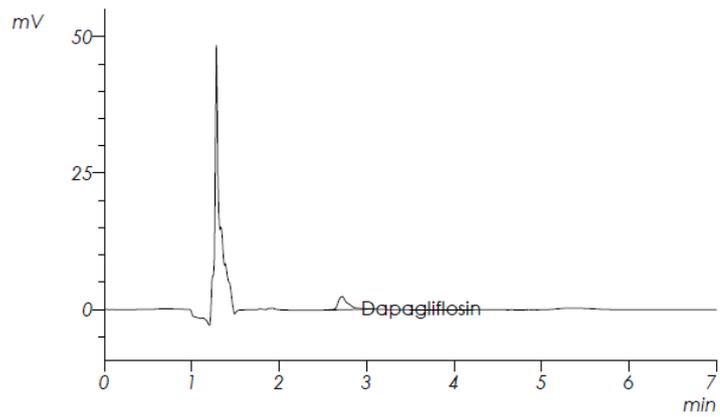
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.363	18423

Рисунок Г.8 – Хроматограмма пробы №8 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D9
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 0:29:55



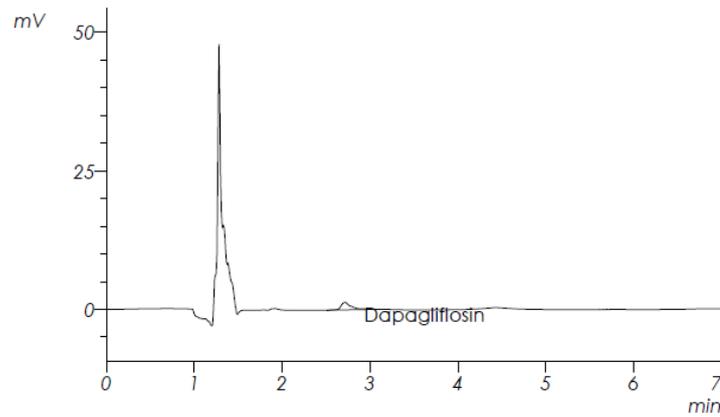
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.383	19454

Рисунок Г.9 – Хроматограмма пробы №9 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D10
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 0:37:19



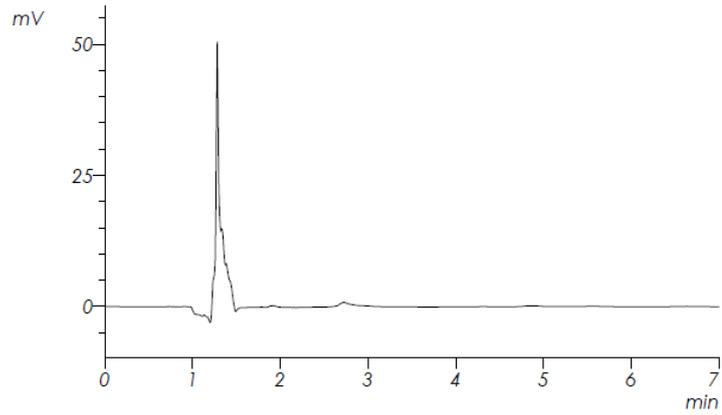
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.217	11005

Рисунок Г.10 – Хроматограмма пробы №10 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D11
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 0:44:43



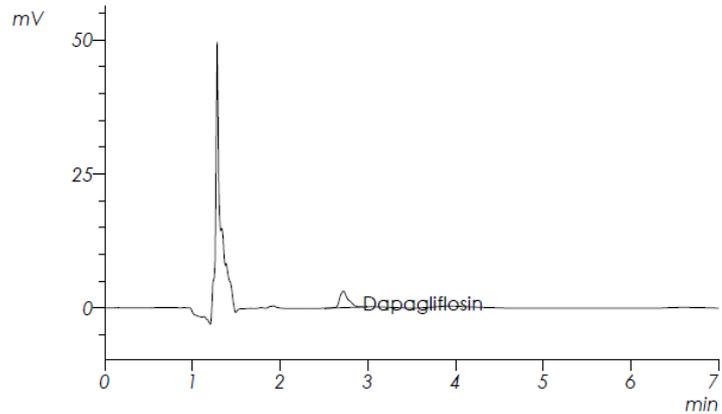
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.11 – Хроматограмма пробы №11 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D12
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 0:52:06



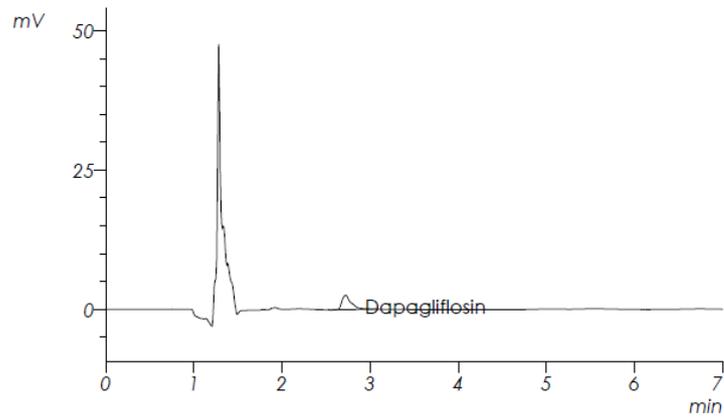
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.408	20724

Рисунок Г.12 – Хроматограмма пробы №12 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D13
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 0:59:28



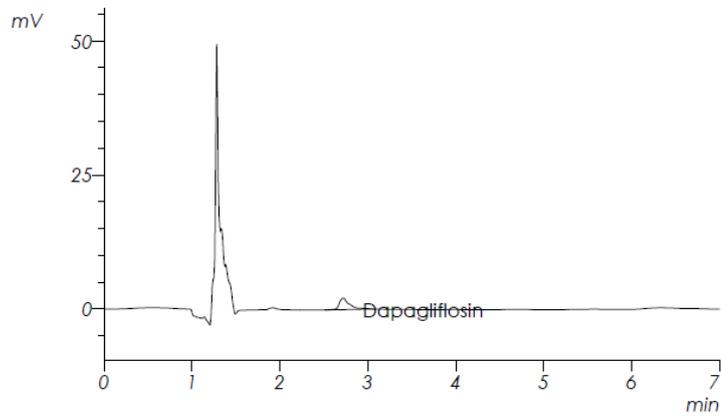
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.380	19284

Рисунок Г.13 – Хроматограмма пробы №13 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D14
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 1:06:52



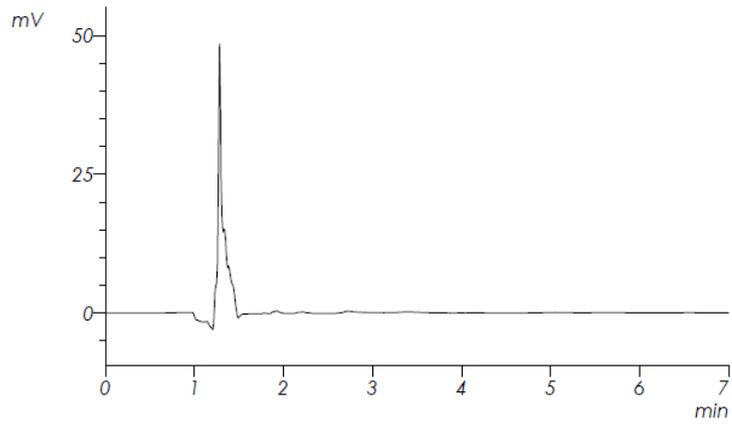
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.341	17287

Рисунок Г.14 – Хроматограмма пробы №14 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D15
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 1:14:15



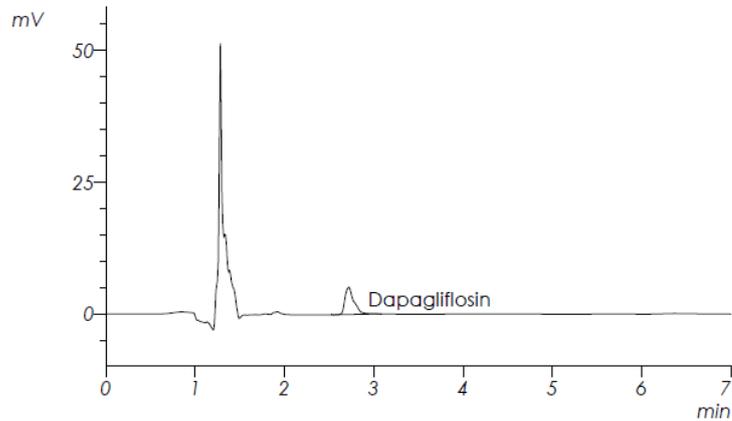
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.15 – Хроматограмма пробы №15 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D16
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 1:21:38



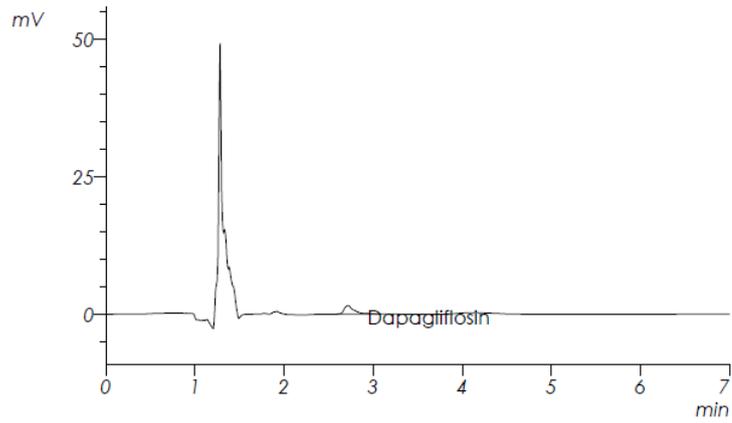
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.713	36192

Рисунок Г.16 – Хроматограмма пробы №16 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D17
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 1:29:01



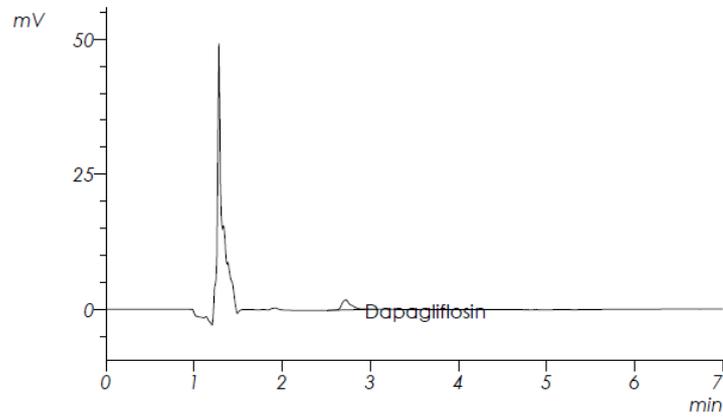
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.235	11902

Рисунок Г.17 – Хроматограмма пробы №17 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D18
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 1:36:23



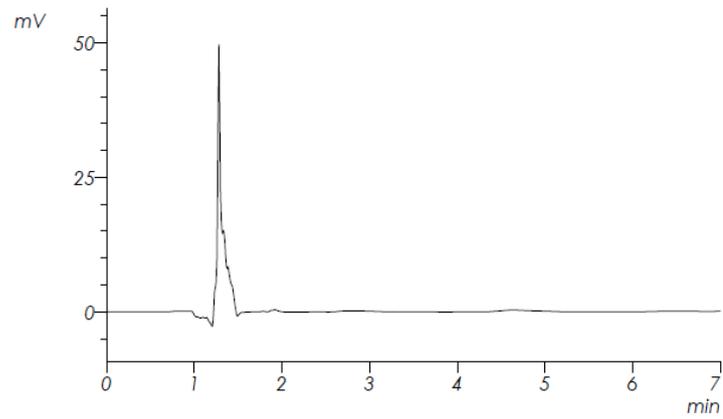
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.275	13941

Рисунок Г.18 – Хроматограмма пробы №18 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D19
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 1:43:47



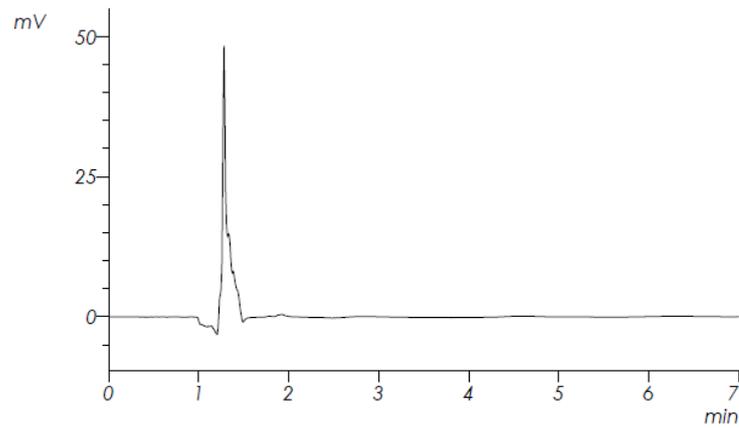
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.19 – Хроматограмма пробы №19 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D20
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 1:51:11



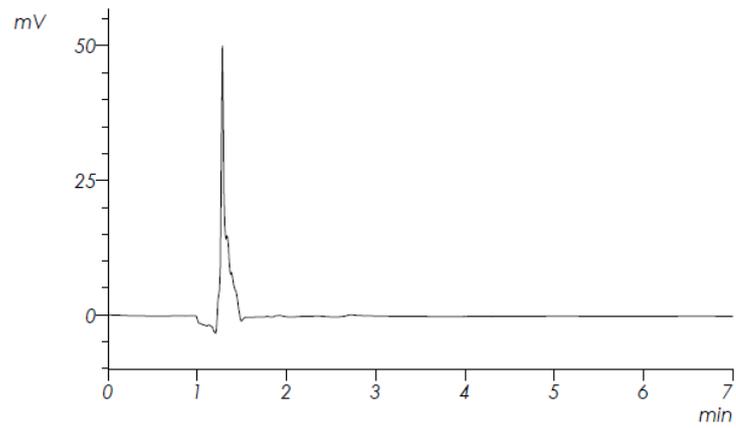
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.20 – Хроматограмма пробы №20 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D21
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 1:58:34



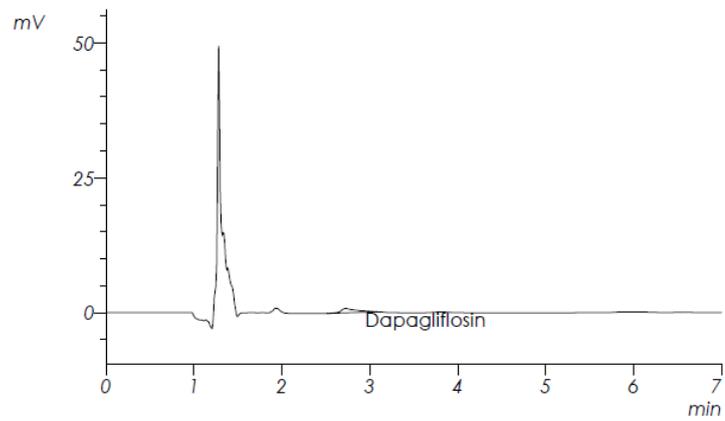
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.21 – Хроматограмма пробы №21 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D22
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 2:05:57



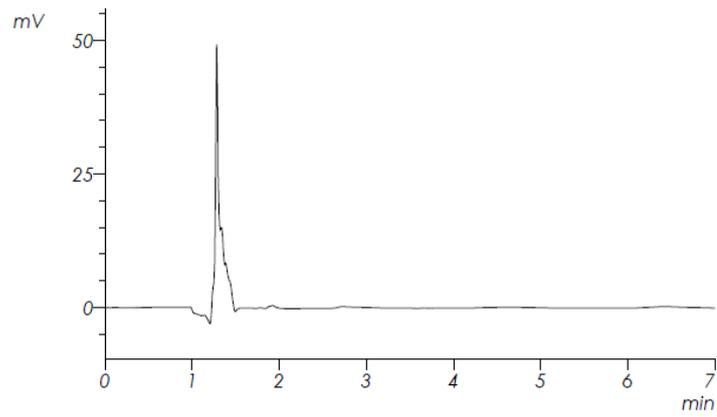
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.208	10543

Рисунок Г.22 – Хроматограмма пробы №22 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D23
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 2:13:21



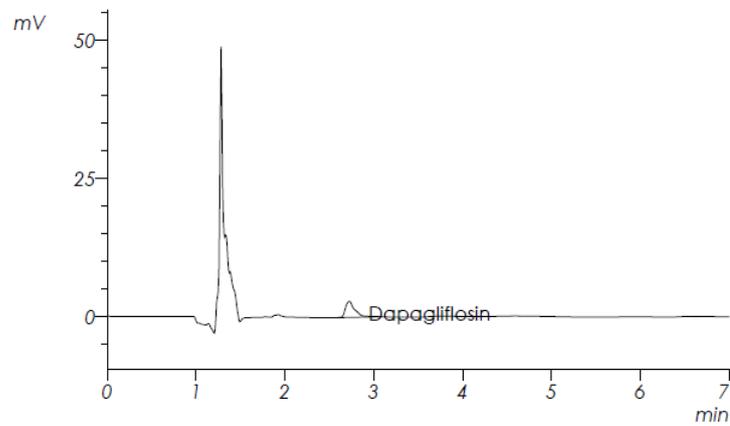
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.23 – Хроматограмма пробы №23 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D24
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 2:20:44



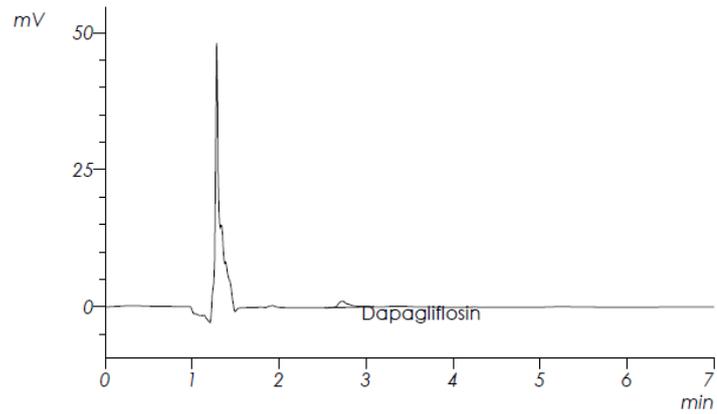
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.424	21497

Рисунок Г.24 – Хроматограмма пробы №24 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D25
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 2:28:07



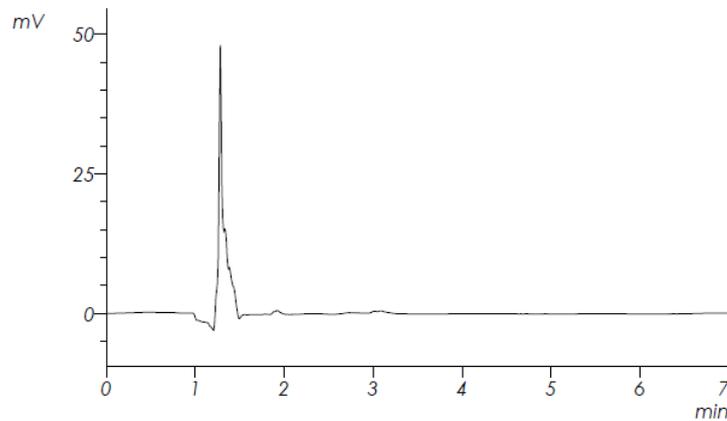
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.194	9853

Рисунок Г.25 – Хроматограмма пробы №25 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D26
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 2:35:30

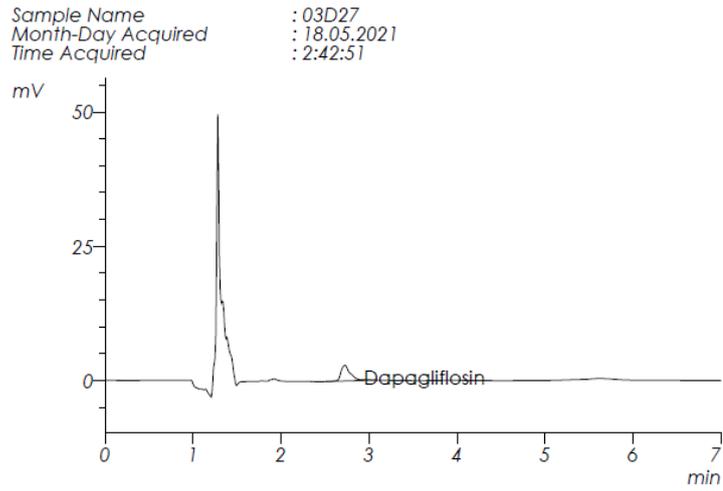


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.26 – Хроматограмма пробы №26 дапаглифлозина второй серии

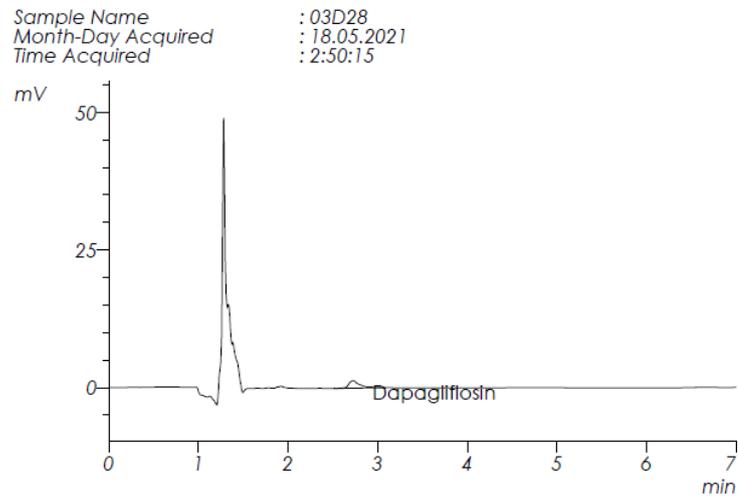


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.438	22228

Рисунок Г.27 – Хроматограмма пробы №27 дапаглифлозина второй серии



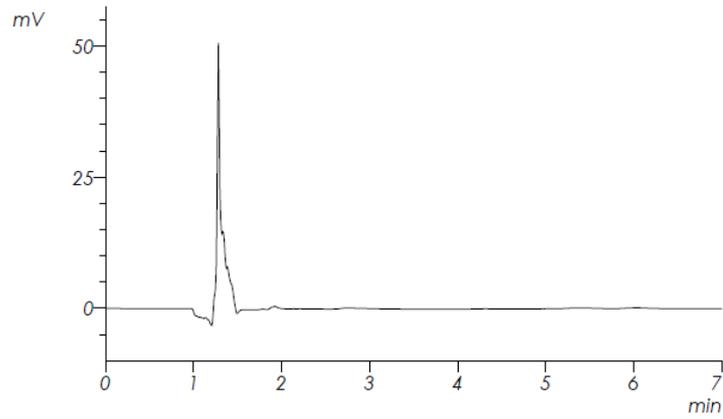
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.234	11894

Рисунок Г.28 – Хроматограмма пробы №28 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D29
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 2:57:38



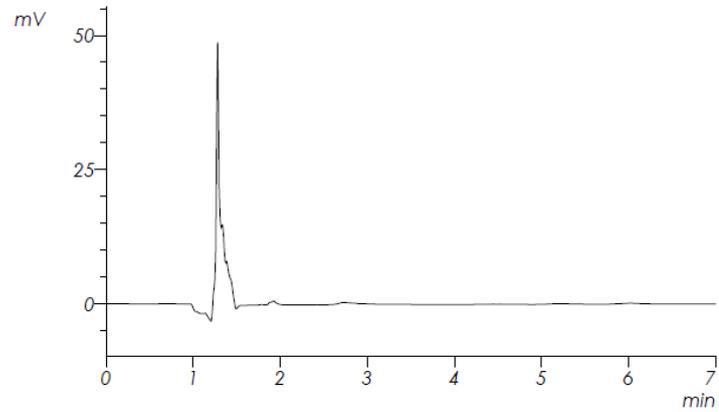
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.29 – Хроматограмма пробы №29 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D30
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 3:05:02



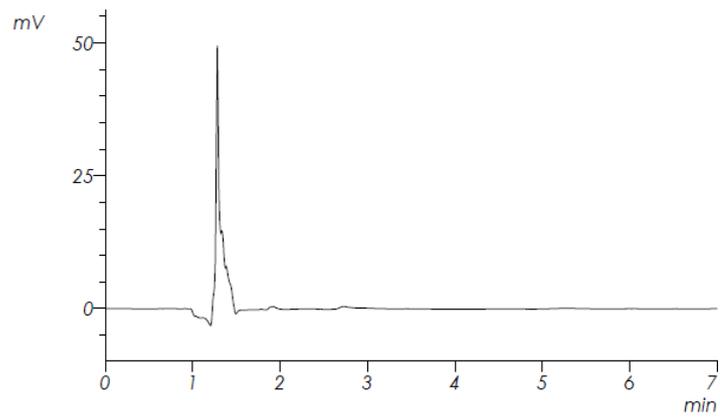
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.30 – Хроматограмма пробы №30 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D31
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 3:12:25



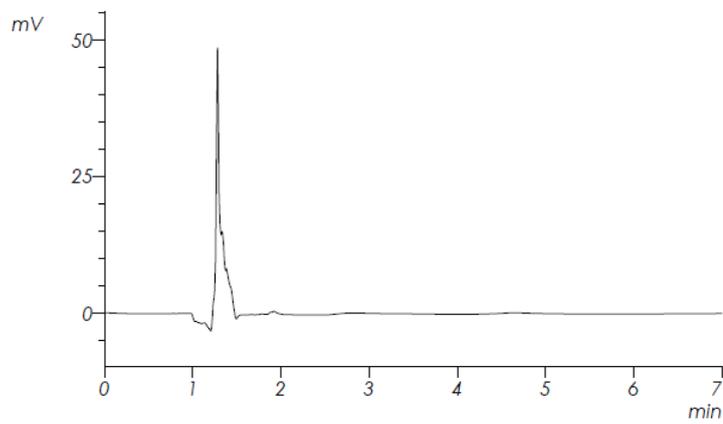
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.31 – Хроматограмма пробы №31 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D32
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 3:19:48



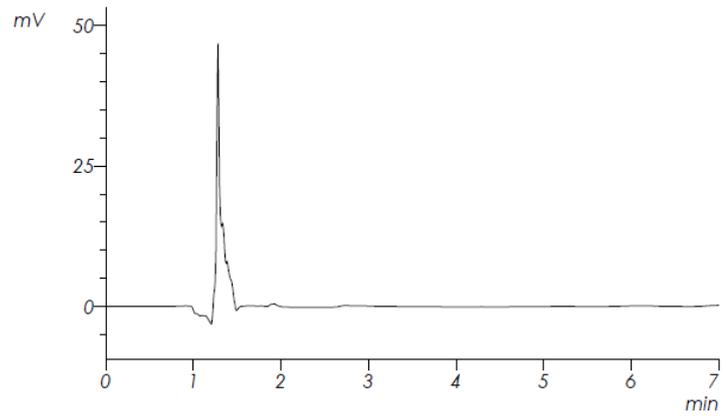
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.32 – Хроматограмма пробы №32 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D33
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 3:27:11



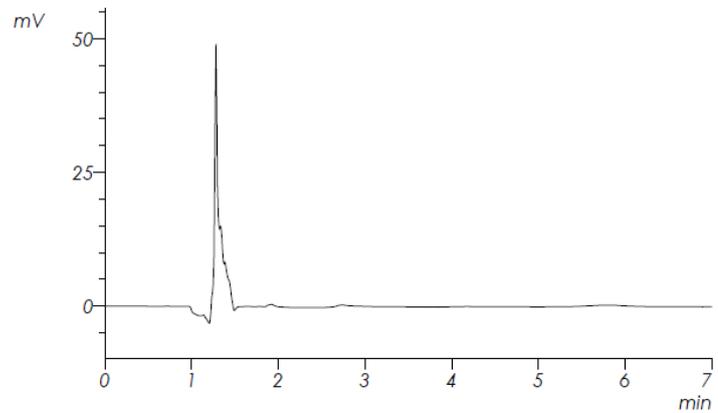
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.33 – Хроматограмма пробы №33 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D34
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 3:34:34

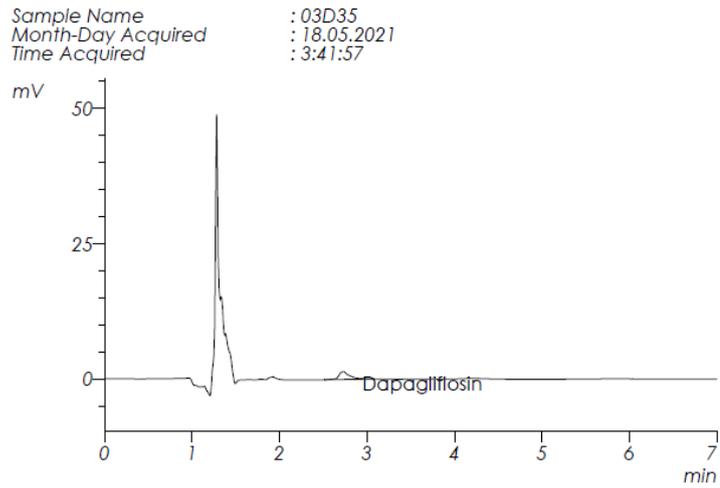


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.34 – Хроматограмма пробы №34 дапаглифлозина второй серии

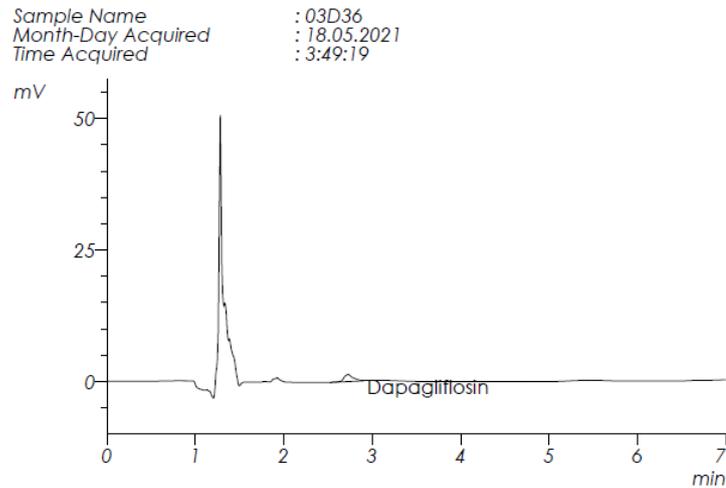


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.249	12655

Рисунок Г.35 – Хроматограмма пробы №35 дапаглифлозина второй серии



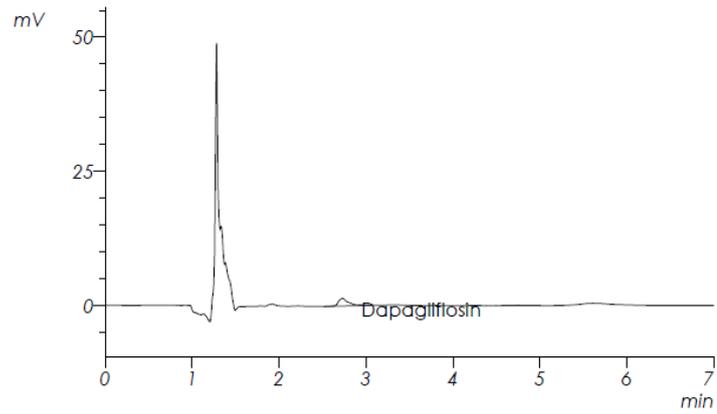
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.201	10209

Рисунок Г.36 – Хроматограмма пробы №36 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D37
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 3:56:43



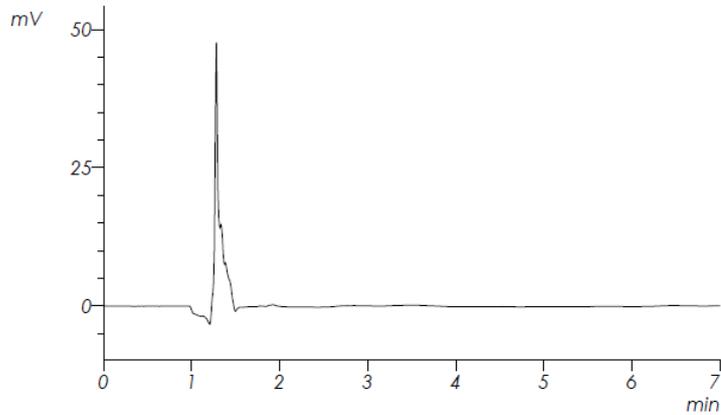
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.232	11785

Рисунок Г.37 – Хроматограмма пробы №37 дапаглифлозина второй серии

Sample Name : 03D38
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 4:04:06



Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Г.38 – Хроматограмма пробы №38 дапаглифлозина второй серии

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Хроматограммы градуировочных растворов дапаглифлозина для анализа третьей серии проб

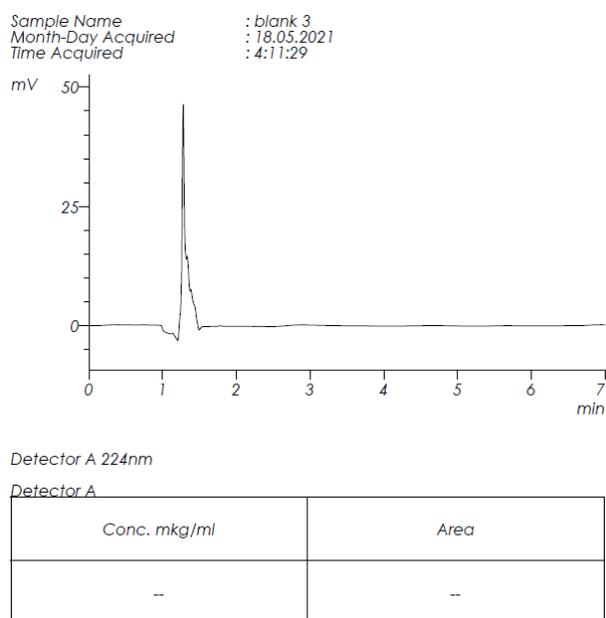


Рисунок Д.1 – Хроматограмма первого холостого образца дапаглифлозина для построения градуировочного графика для анализа третьей серии

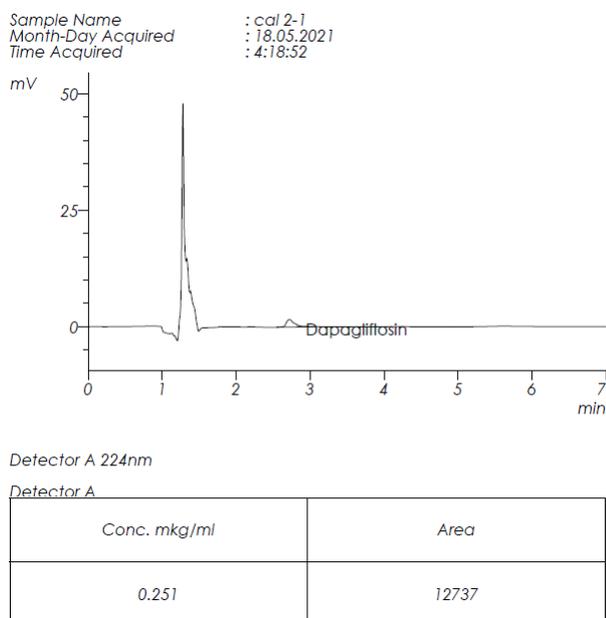
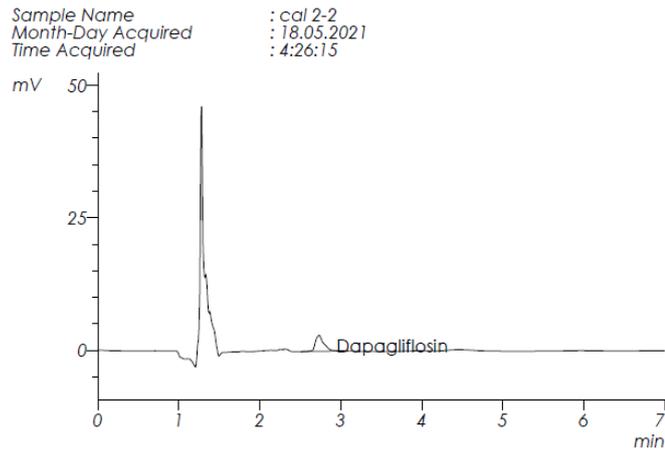


Рисунок Д.2 – Хроматограмма градуировочного раствора №1 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха третьей серии

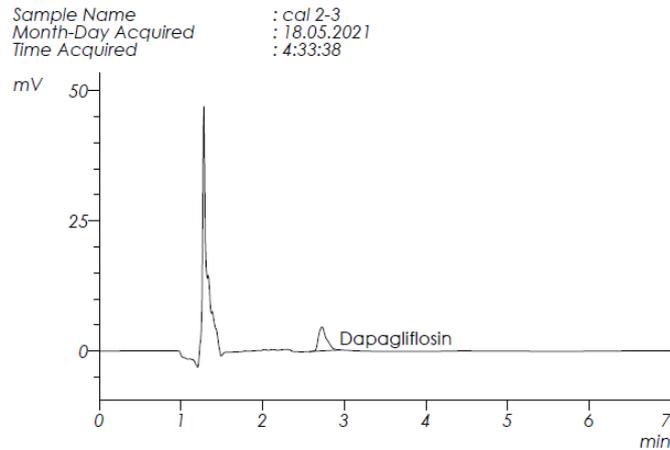


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.437	22164

Рисунок Д.3 – Хроматограмма градуировочного раствора №2 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха третьей серии

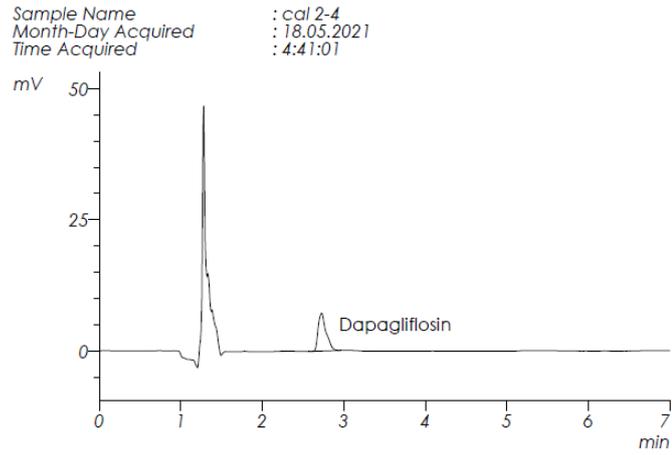


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.620	31409

Рисунок Д.4 – Хроматограмма градуировочного раствора №3 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха третьей серии

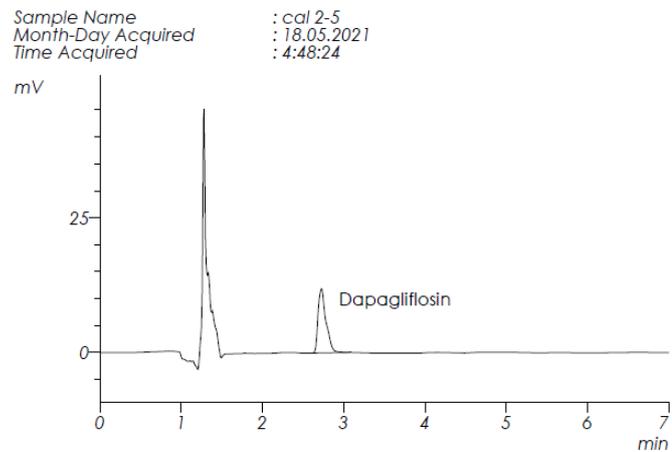


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.968	49052

Рисунок Д.5 – Хроматограмма градуировочного раствора №4 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха третьей серии

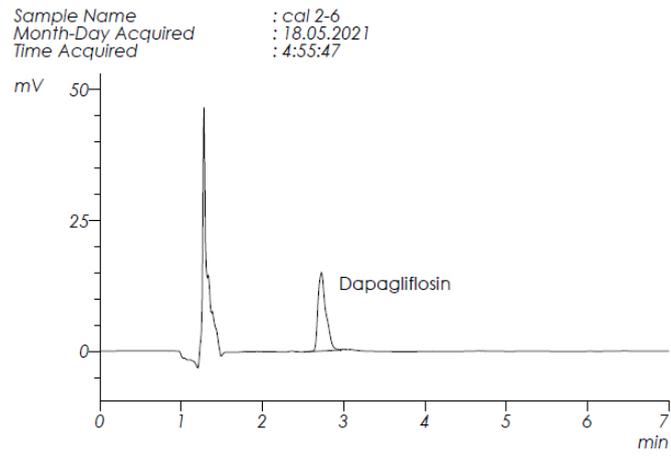


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
1.594	80793

Рисунок Д.6 – Хроматограмма градуировочного раствора №5 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха третьей серии



Detector A 224nm

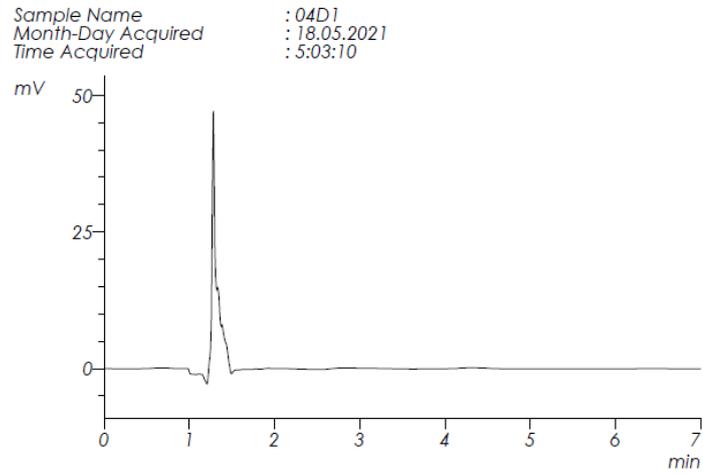
Detector A

Conc. mkg/ml	Area
2.002	101487

Рисунок Д.7 – Хроматограмма градуировочного раствора №6 для определения дапаглифлозина в пробах воздуха третьей серии

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Хроматограммы проб дапаглифлозина третьей серии

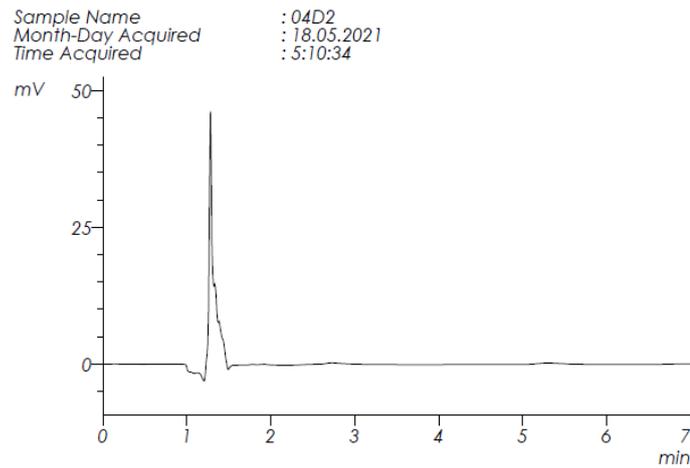


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.1 – Хроматограмма пробы №1 дапаглифлозина третьей серии



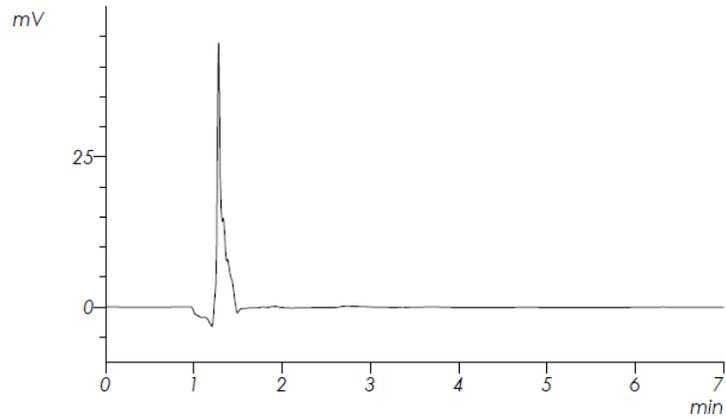
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.2 – Хроматограмма пробы №2 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D3
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 5:17:57



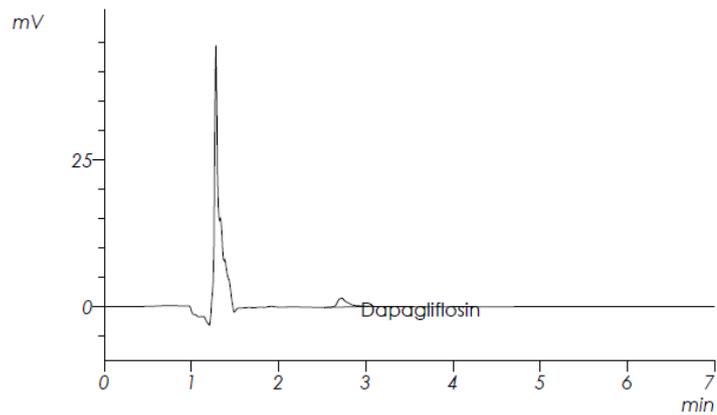
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.3 – Хроматограмма пробы №3 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D4
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 5:25:20

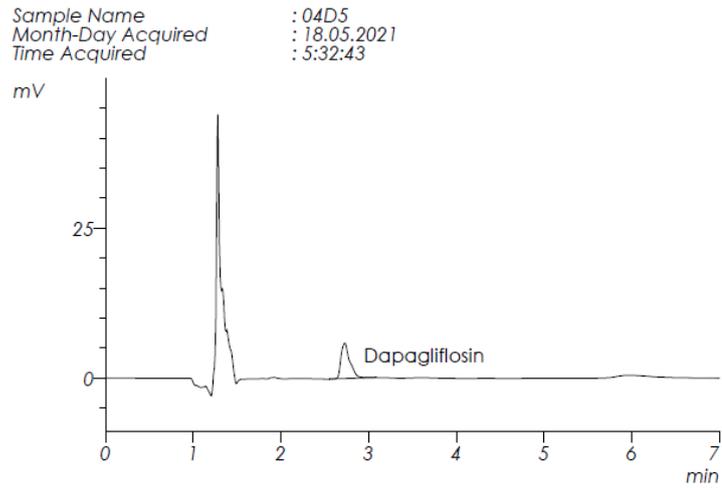


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.253	12828

Рисунок Е.4 – Хроматограмма пробы №4 дапаглифлозина третьей серии

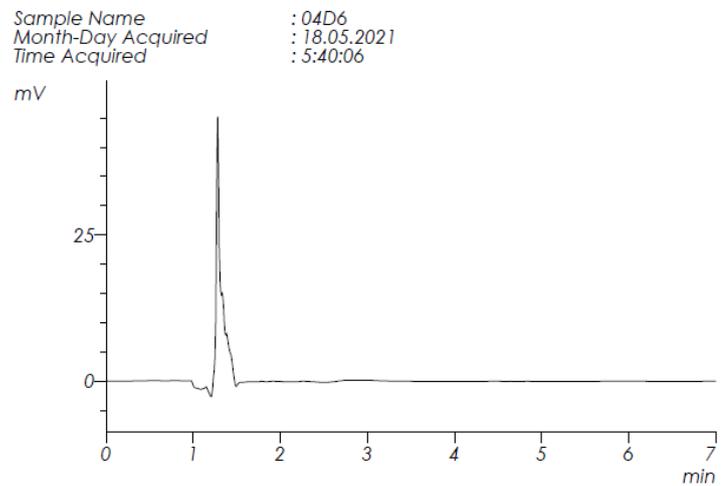


Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.816	41359

Рисунок Е.5 – Хроматограмма пробы №5 дапаглифлозина третьей серии



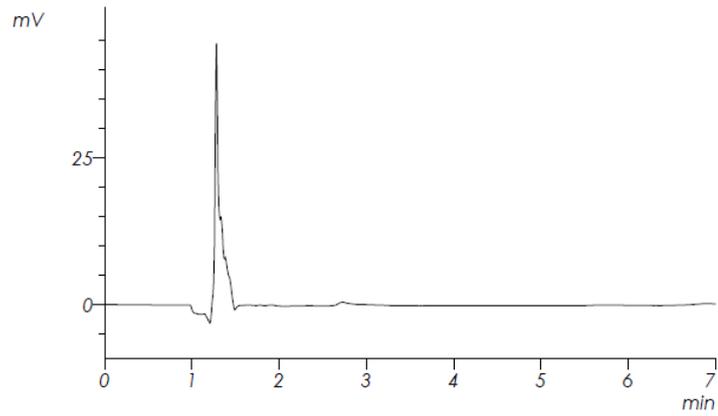
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.6 – Хроматограмма пробы №6 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D7
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 5:47:28



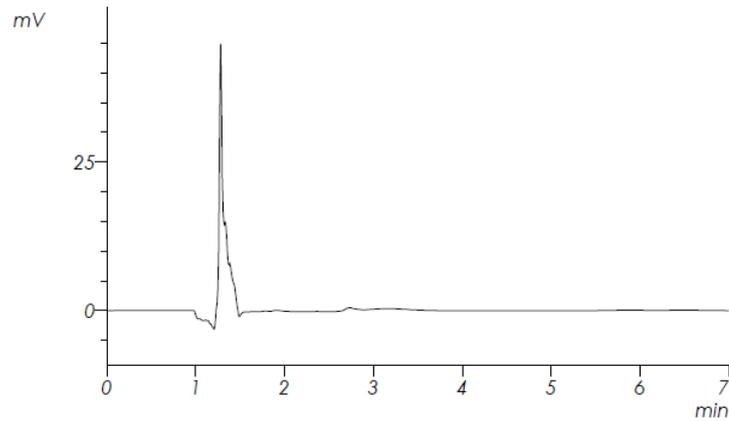
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.7 – Хроматограмма пробы №7 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D8
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 5:54:50



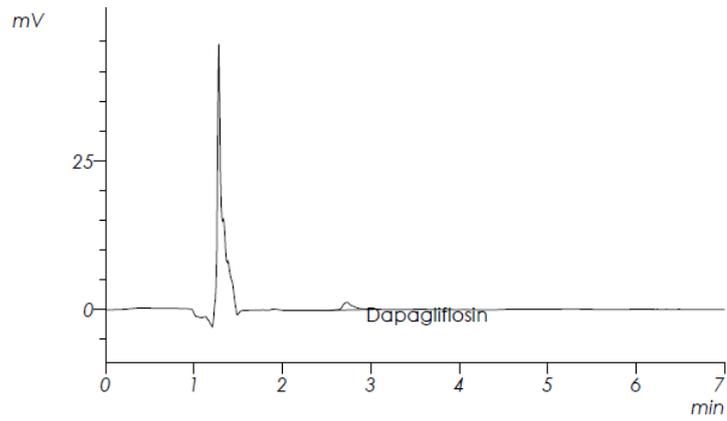
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.8 – Хроматограмма пробы №8 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D9
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 6:02:14



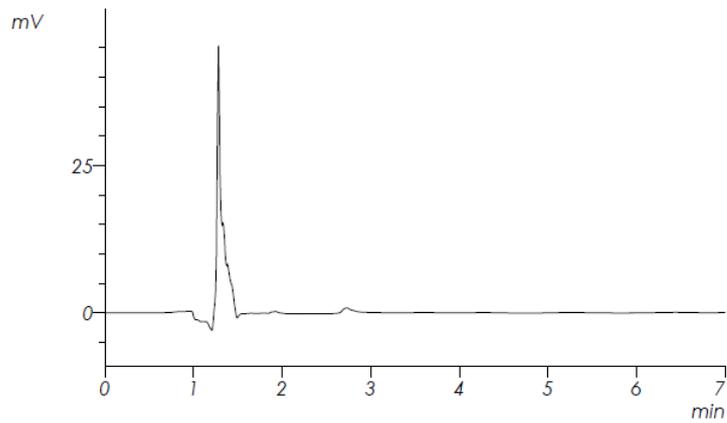
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.216	10943

Рисунок Е.9 – Хроматограмма пробы №9 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D10
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 6:09:38



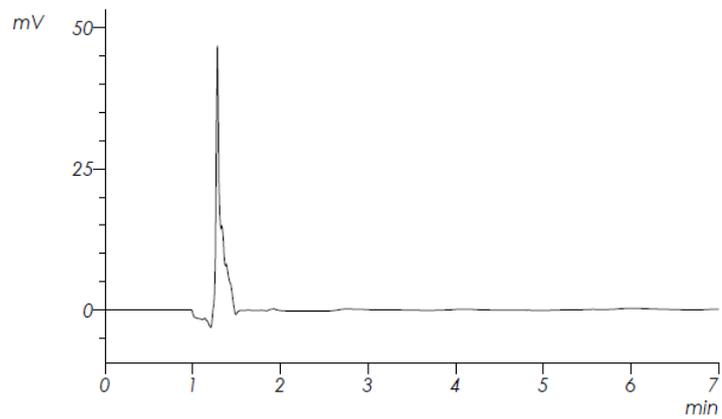
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.10 – Хроматограмма пробы №10 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D11
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 6:17:02



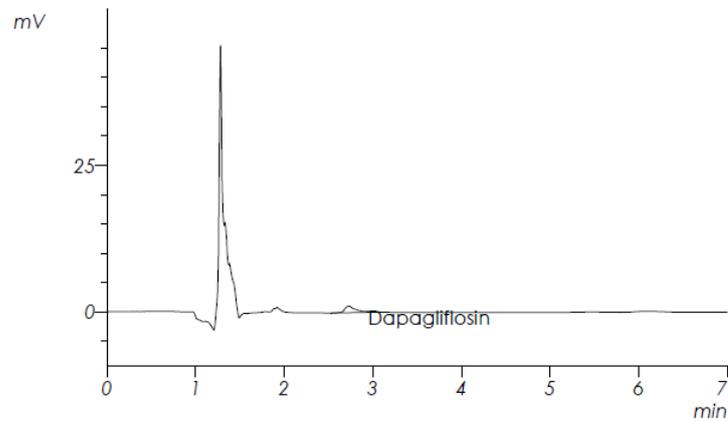
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.11 – Хроматограмма пробы №11 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D12
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 6:24:26



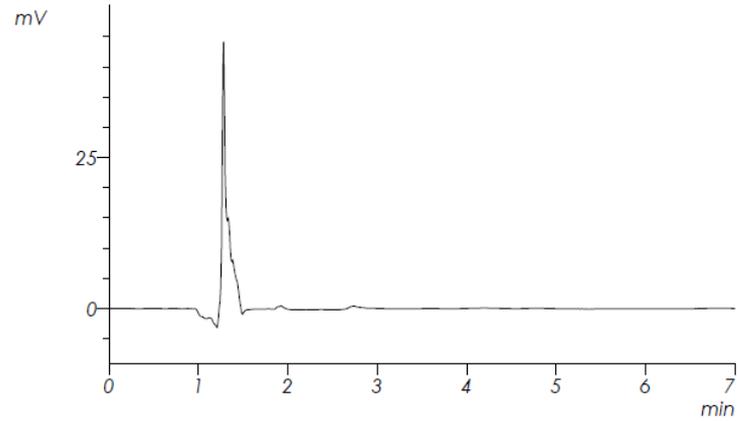
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.201	10171

Рисунок Е.12 – Хроматограмма пробы №12 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D13
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 6:31:51



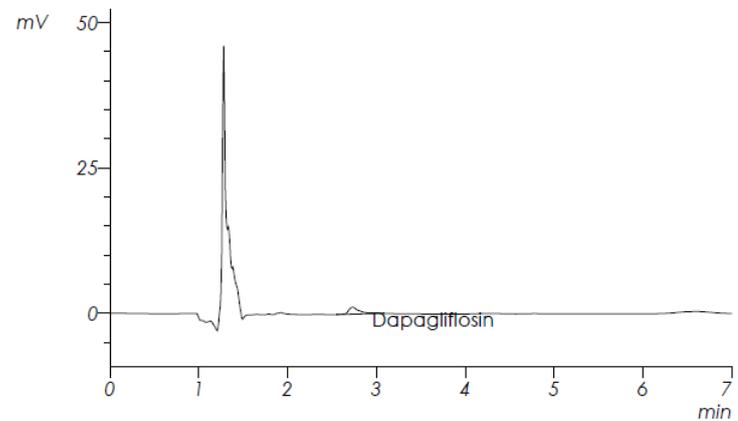
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.13 – Хроматограмма пробы №13 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D14
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 6:39:16



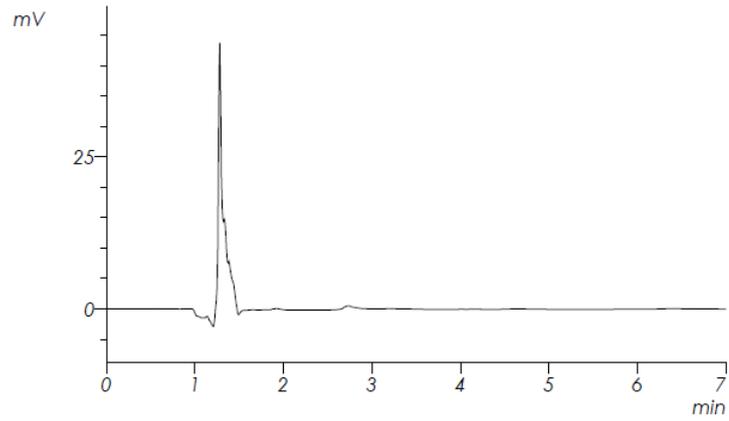
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.203	10290

Рисунок Е.14 – Хроматограмма пробы №14 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D15
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 6:46:41



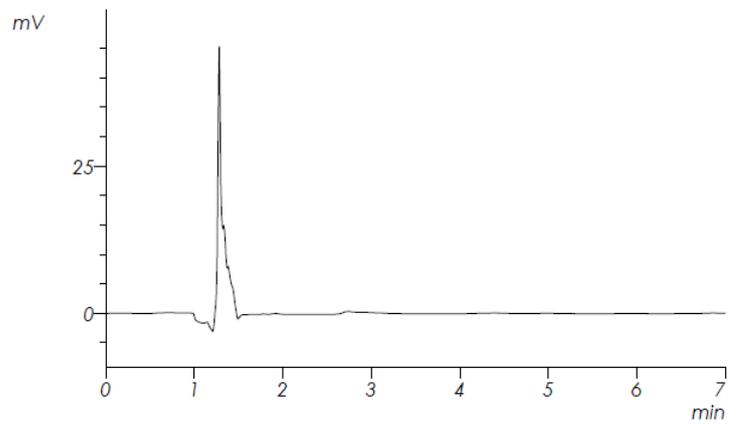
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.15 – Хроматограмма пробы №15 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D16
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 6:54:06



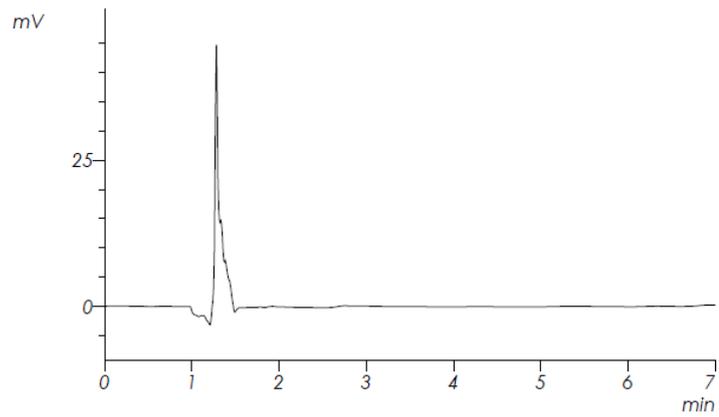
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.16 – Хроматограмма пробы №16 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D17
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 7:01:31



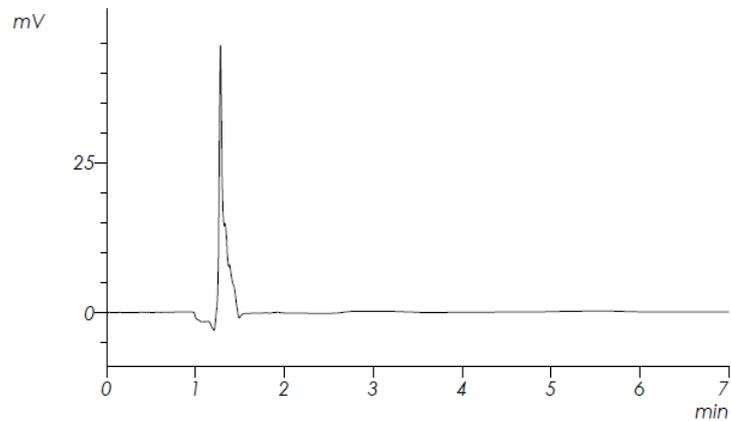
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.17 – Хроматограмма пробы №17 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D18
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 7:08:56



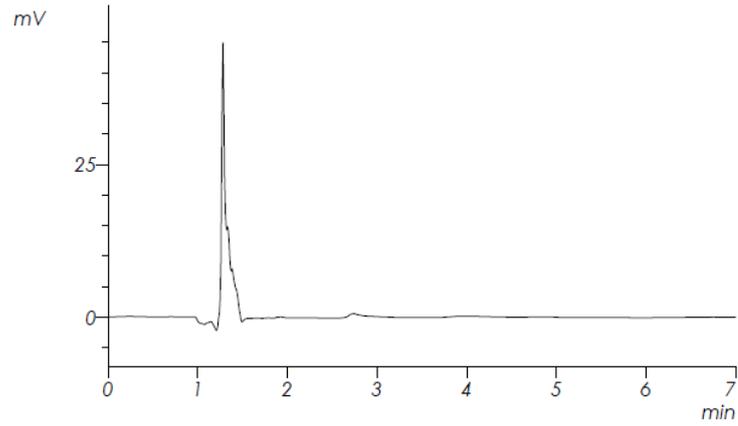
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.18 – Хроматограмма пробы №18 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D19
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 7:16:20



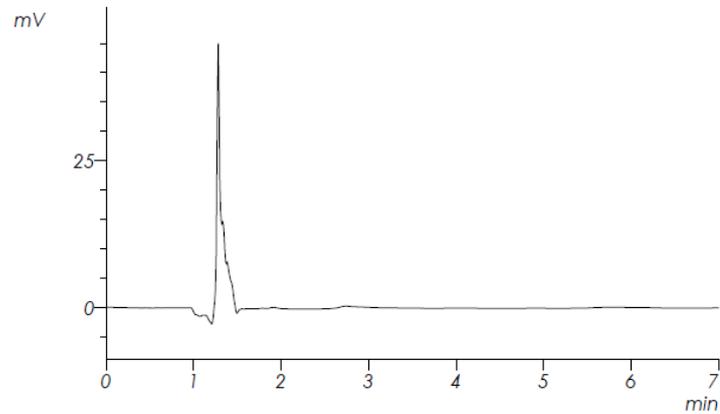
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.19 – Хроматограмма пробы №19 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D20
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 7:23:44



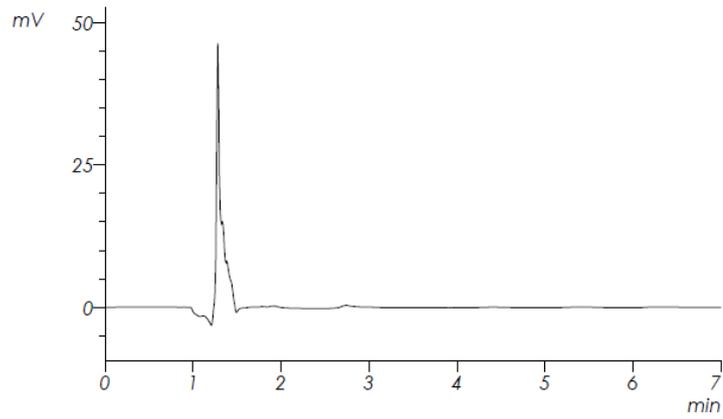
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.20 – Хроматограмма пробы №20 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D21
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 7:31:08



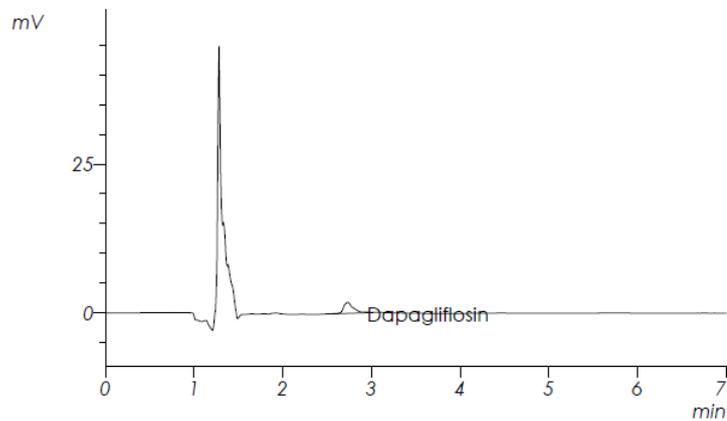
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок E.21 – Хроматограмма пробы №21 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D22
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 7:38:32



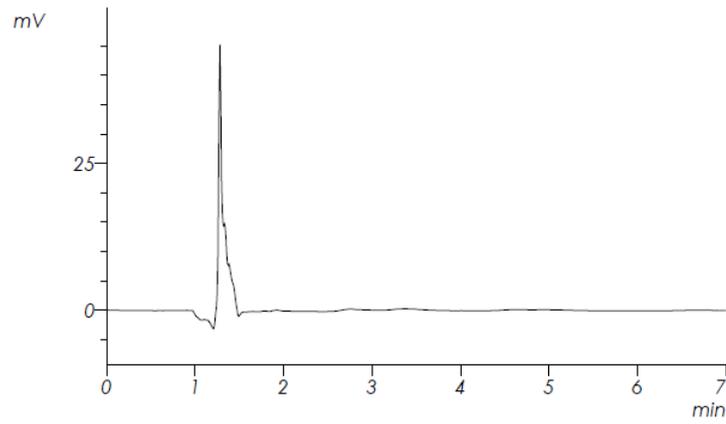
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
0.279	14145

Рисунок E.22 – Хроматограмма пробы №22 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D23
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 7:45:56



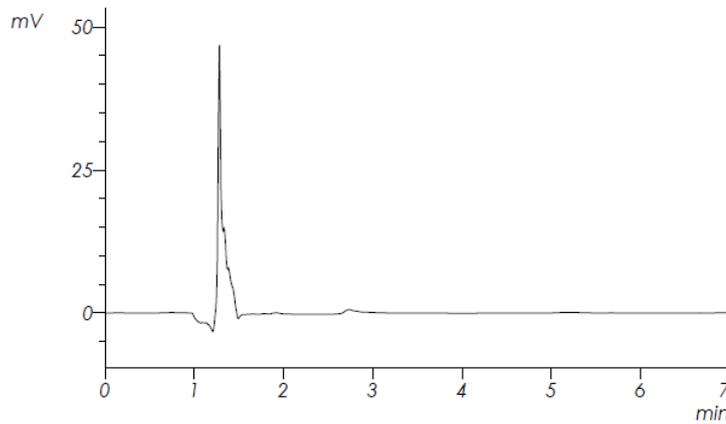
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.23 – Хроматограмма пробы №23 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D24
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 7:53:21



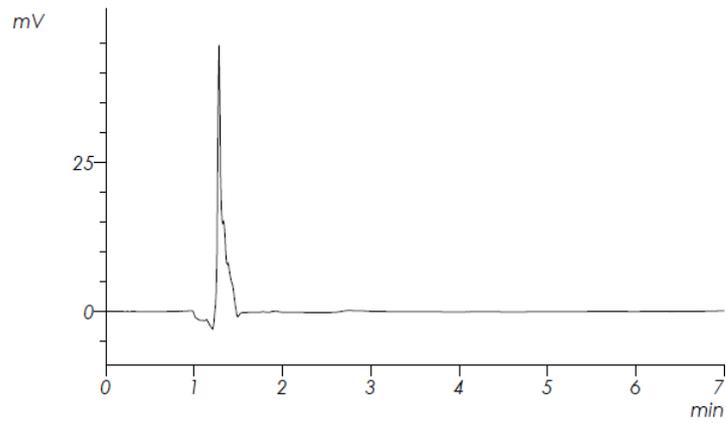
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.24 – Хроматограмма пробы №24 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D25
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 8:00:46



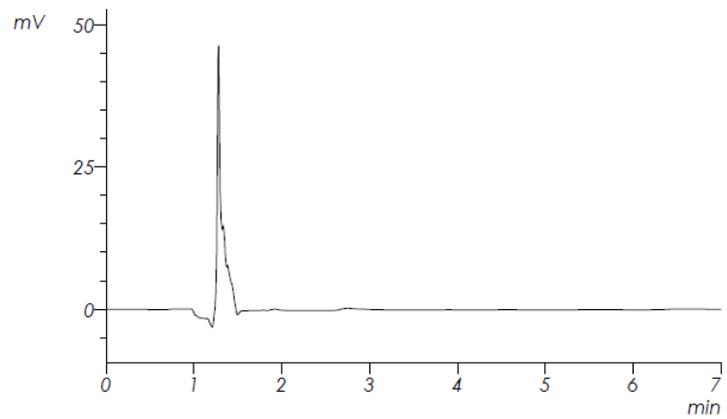
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.25 – Хроматограмма пробы №25 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D26
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 8:08:11



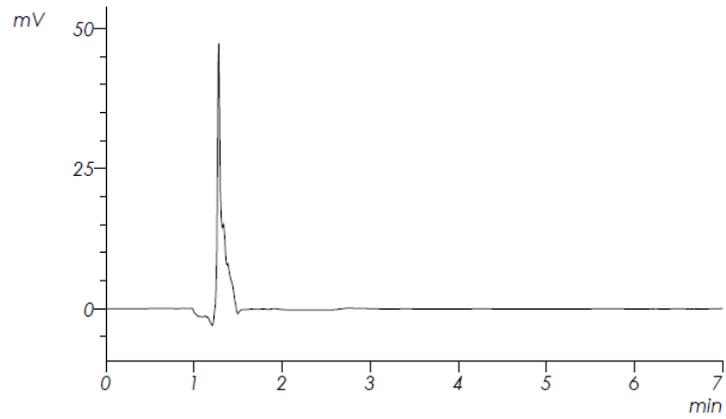
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.26 – Хроматограмма пробы №26 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D27
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 8:15:36



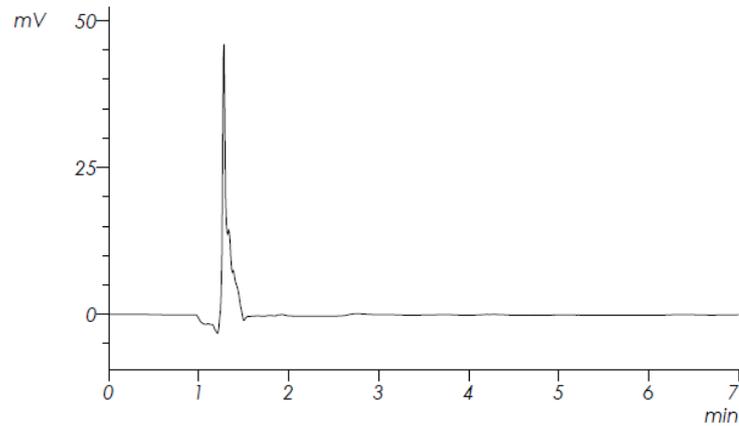
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок E.27 – Хроматограмма пробы №27 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D28
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 8:23:01



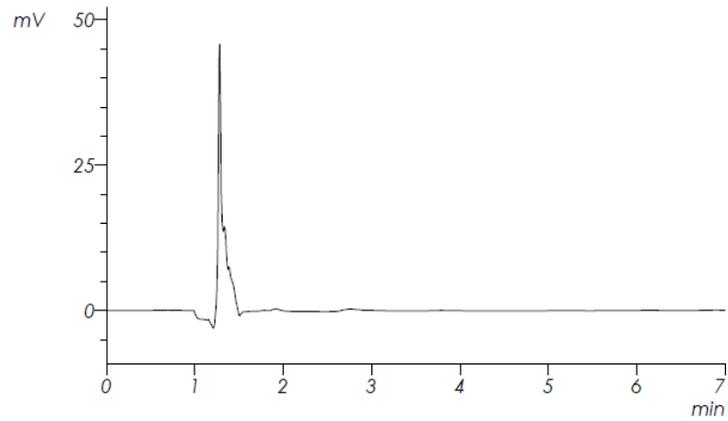
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок E.28 – Хроматограмма пробы №28 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D29
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 8:30:24



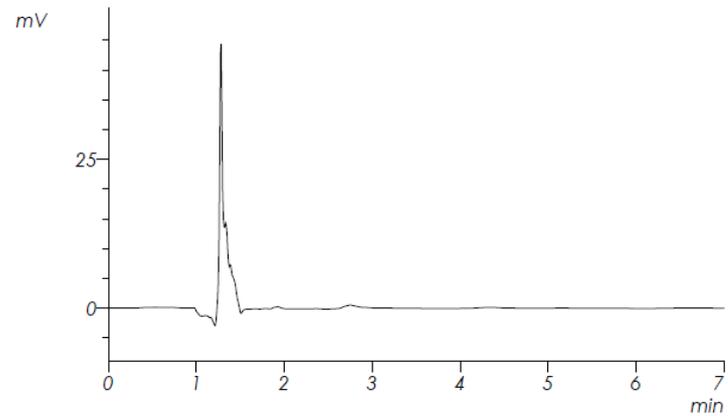
Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.29 – Хроматограмма пробы №29 дапаглифлозина третьей серии

Sample Name : 04D30
 Month-Day Acquired : 18.05.2021
 Time Acquired : 8:37:48



Detector A 224nm

Detector A

Conc. mkg/ml	Area
--	--

Рисунок Е.30 – Хроматограмма пробы №30 дапаглифлозина третьей серии

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж



ООО «Фарм-Синтез Лаб»
 121205, г. Москва, территория Сколково
 инновационного центра, ул. Большой
 бульвар, д.42, стр.1, этаж 3, пом. 1285
 Тел.: +7 (495) 796-94-33, e-mail:
 info@rphs.ru
 http://www.rphs.ru
 ОГРН 1177746218968
 ИНН 7731351416 КПП 773101001

УТВЕРЖДАЮ
 Генеральный директор
 ООО «Фарм-Синтез Лаб»



Веденкова Ю.В.

2022 г.

АКТ

о внедрении результатов диссертации Пожарнова Игоря Анатольевича в программу производственного контроля условий труда на рабочих местах в ООО «Фарм-Синтез Лаб».

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Пожарного Игоря Анатольевича на тему «Разработка аналитических методик определения лекарственных средств в воздухе рабочей зоны фармацевтических предприятий» внедрены в процесс контроля содержания активных фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны лабораторных и экспериментально-производственных участков ООО «Фарм-Синтез Лаб».

Менеджер по качеству
 ООО «Фарм-Синтез Лаб»



 (подпись)

Капутская И.А.

Ведущий технолог
 ООО «Фарм-Синтез Лаб»



 (подпись)

Гвоздь А.Н.

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Общество с ограниченной ответственностью
«АстраЗенека Индастриз»
 249006 Калужская область, Боровский район
 дер. Добрино 1-й Восточный проезд, владение 8.
 Тел. +7 48438 2 61 00 Факс +7 48438 2 61 09

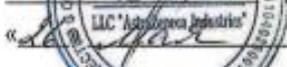


УТВЕРЖДАЮ

Директор по производству

ООО «АстраЗенека Индастриз»

«АстраЗенека Индастриз» Орлов Ф.С.

«» 2022 г.

АКТ

О внедрении результатов диссертации Пожарного Игоря Анатольевича в программу производственного контроля условий труда на рабочих местах в ООО «АстраЗенека Индастриз».

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Пожарного Игоря Анатольевича на тему «Разработка аналитических методик определения лекарственных средств в воздухе рабочей зоны фармацевтических предприятий» внедрены в программу производственного контроля условий труда на рабочих местах в ООО «АстраЗенека Индастриз» и используются для подтверждения безопасных условий труда на рабочих местах, где возможно воздействие на работника со стороны активных фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны. Также научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации используются для проведения хроматографического анализа проб воздуха рабочей зоны сторонней лабораторией, которая выполняет данные работы по договору в интересах ООО «АстраЗенека Индастриз». Использование результатов кандидатской диссертации Пожарного И.А. позволяют инженерам-технологам и специалистам технической службы выявлять и устранять источники загрязнения воздуха рабочей зоны и обеспечивать контроль безопасных условий труда на рабочих местах при производстве лекарственных средств.

Технический директор ООО «АстраЗенека
 Индастриз»



(подпись)

Тимохин С.В.

Старший специалист по охране труда,
 промышленной безопасности и экологии
 ООО «АстраЗенека Индастриз»



(подпись)

Францкевич Е.А.

ПРИЛОЖЕНИЕ К



ПАО «Синтез»

640008, г. Курган, ул. Проспект Конституции, д. 7
Представительство в Москве: РФ, 115114, г. Москва,
ул. Кожовническая, д. 14, стр. 5, 3 этаж

e-mail: info@binnopharmgroup.ru
тел.: +7 (3522) 48-12-85

УТВЕРЖДАЮ
Исполнительный директор
ПАО «Синтез»

Жоров Б.М.

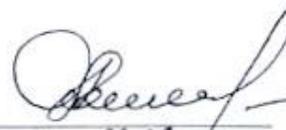
« 03 » 06 2022 г.

АКТ

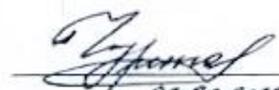
о внедрении результатов диссертации Пожарнова Игоря Анатольевича в программу производственного контроля условий труда на рабочих местах в ПАО «Синтез».

Мы, нижеподписавшиеся, подтверждаем, что основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Пожарного Игоря Анатольевича на тему «Разработка аналитических методик определения лекарственных средств в воздухе рабочей зоны фармацевтических предприятий» внедрены в процесс контроля содержания лекарственных средств в воздухе рабочей зоны: производственных цехов ПАО «Синтез».

Технический директор
ПАО «Синтез»


Е.В. Дерябин
01.06.2022
(подпись)

Начальник санитарно-
промышленной лаборатории
ПАО «Синтез»


О.Д. Чурина
01.06.2022
(подпись)

