

*На правах рукописи*



Пожарнов Игорь Анатольевич

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

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

Доктор фармацевтических наук, профессор

**Раменская Галина Владиславовна**

**Официальные оппоненты:**

**Саканян Елена Ивановна** - доктор фармацевтических наук, профессор, Акционерное общество «Научно-производственное объединение "Микроген"», директор по науке

**Новиков Олег Олегович** - доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», научно-образовательный ресурсный центр «Фармация», заместитель директора по научно-образовательной работе

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита состоится «28» июня 2023 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.002.02

доктор фармацевтических наук, профессор



Демина Наталья Борисовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 Российской Федерации. 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.

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**

Разработаны и валидированы методики количественного определения тикагрелора, дапаглифлозина и осимертиниба в воздухе рабочей зоны фармацевтических предприятий с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Изучена концентрация указанных веществ в воздухе рабочей зоны в конкретные производственные стадии технологического 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 количественного определения концентрации тикагрелора, дапаглифлозина и осимертиниба в воздухе рабочей зоны фармацевтического предприятия методом высокоэффективной жидкостной хроматографии позволяют выявлять рискованные 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.

### **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 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), протокол № 8 от «03» марта 2023 г.

### **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.

### **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 имени А.П. Арзамасцева Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовского Университета) 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.).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

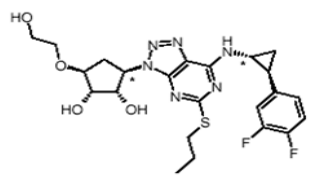
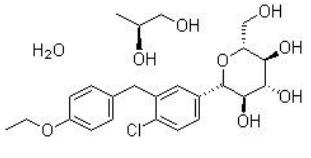
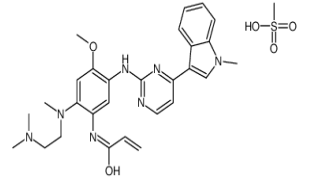
### Материалы и методы исследования

Исходными объектами исследований настоящей диссертационной работы являлись три серии субстанции тикагрелора, три серии субстанции дапаглифлозина пропандиол моногидрата, три серии субстанции осимертиниба мезилата (Таблица 1).

Характеристику физико-химических свойств исследуемых веществ тикагрелора, дапаглифлозина пропандиол моногидрата, осимертиниба мезилата, осуществление разработки методик с их последующей валидацией и воспроизведением, а также оценку научно-обоснованных норм качества СО осуществляли в научно-исследовательской лаборатории кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института Фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Отбор проб производился в воздухе рабочей зоны фармацевтических предприятий на рабочих местах в ООО «АстраЗенека Индастриз» и ПАО «Синтез». Для отбора проб воздуха использовался 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.



Таблица 1 – Сводная информация об объектах исследования

МНН	Химическое название	Структурная формула	Брутто формула, М.м.
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
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		$C_{21}H_{25}ClO_6$ • $C_3H_8O_2$ • $H_2O$ 502,98
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

В качестве оборудования для проведения количественных исследований использовался высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260 Infinity с VWD-детектором, Agilent Technologies, США; высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260 Infinity с масс-селективным детектором G6125B Agilent Technologies, США; весы аналитические GR-200, A&D Company Ltd., Япония; весы аналитические PA214C, Ohaus Corporation, США; весы лабораторные BM 213, «ОКБ Веста», Россия; дозатор переменного объема одноканальный «Техно» 500 – 5000 мкл, Thermo Scientific, Россия; pH-метр 827 pH, Metrohm AG, Швейцария; pH-метр-милливольтметр pH-420, Аквилон, РФ; аппарат для фильтрации и дегазации растворов Millipore, вакуумный насос для фильтрации и дегазации жидкости Vacuum Pump, Millipore, EU.

В ходе исследований использовалось вспомогательное оборудование и расходные материалы: система водоподготовки Milli-QIntegralA10, Millipore (Франция); ванна ультразвуковая Sonorex Digitec DT 31 H, Bandelin (Германия); цифровая магнитная мешалка Intelli-StirrerMSH-300i, Biosan, Латвия; холодильник фармацевтический, LIEBHERR, Германия; холодильник фармацевтический ХФ-400-2, «Производственное объединение «Завод имени Серго», РФ; морозильник микропроцессорный для хранения замороженной плазмы крови и других биологических материалов MM-180 «Позис», Позис, Россия; мерные цилиндры, стаканы пластиковые, колбы мерные класса «А», пипетки аналитические класса «AS» различной

вместимости; 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.

Основными реактивами, применяемыми в ходе проведения исследований являлись 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% ректифицированный; 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.»).

Условия приготовления растворов и подготовки проб к анализу осуществляли при температуре воздуха (20±5) °С; атмосферном давлении (84-106) кПа; относительной влажности воздуха – не более 80 %. Выполнение измерений на жидкостном хроматографе проводили в условиях, рекомендованных технической документацией к прибору.

Перед выполнением измерений проводили следующие работы: готовили растворы, подготавливали жидкостной хроматограф, устанавливали градуировочную характеристику, отбирали пробы воздуха. Подготовка к анализу дапаглифлозина начиналась с приготовления растворов. Приготовление основного раствора дапаглифлозина:

Основной раствор дапаглифлозина с массовой концентрацией 1000 мкг/мл готовили растворением 0,1000±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, довели кислотой ортофосфорной концентрированной до рН 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.

После подготавливали хроматограф для анализа. Подготовку хроматографа проводили в соответствии с руководством по его эксплуатации.

Осуществляли установление градуировочной характеристики. Градуировочную характеристику, выражающую зависимость площади пиков от содержания дапаглифлозина в анализируемом объеме градуировочных растворов, устанавливали по методу абсолютной градуировки согласно Таблице 2.

**Таблица 2 – Растворы для установления линейности**

№ градуировочного раствора	Объем рабочего раствора № 1 с концентрацией дапаглифлозина 200 мкг/мл, мл	Объем рабочего раствора № 2 с концентрацией дапаглифлозина 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 помешивали 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 флаконы. Аналогично обрабатывали чистый аналитический аэрозольный фильтр (контрольный раствор № 0, Таблица 2).

Вводили 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.

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.

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 дм<sup>3</sup>/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.

Подготовка к анализу тикагрелора начинали с приготовления 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 pH 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, довели объем водой особо чистой до метки и перемешивали. Устанавливали pH 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.

Приготовление смеси ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (по объему): в мерную колбу вместимостью 1000 мл наливали 350 мл ацетонитрила, довели 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 pH 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 pH 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.

Осуществляли подготовку хроматографа: подготовку хроматографа проводили в соответствии с руководством по его эксплуатации. Проводили 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 3.

**Таблица 3 – 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
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 вials, покрытые алюминиевой фольгой.

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).

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.

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 дм<sup>3</sup>/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.

Для анализа осимертиниба мезилата готовили соответствующие растворы.

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.

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.

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 закупоренной 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.

Подготовку хроматографа проводили в соответствии с руководством по его эксплуатации. Проводили 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 4.

**Таблица 4 – 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 4).

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

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 проводили 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.

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 дм<sup>3</sup>/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.

### 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.

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 5.

**Таблица 5 – 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

**Продолжение Таблицы 5**

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.

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 дапаглифлозина 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.

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.

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 6.

**Таблица 6 – 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

**Продолжение Таблицы 6**

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.

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.

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.

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 7 и 8.

**Таблица 7 – Результаты 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

## Продолжение Таблицы 7

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 8 – Результаты 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.

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

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

дыхания сотрудников превышает 50 % ОБУВ, что говорит о необходимости применения СИЗОД на всех этапах очистки.

### **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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Пожарнов И.А.** 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 [**Scopus**].
2. **Пожарнов И.А.** 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 [**Scopus**].
3. **Пожарнов И.А.** 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 [**Chemical Abstracts**].
4. **Пожарнов И.А.** Экспериментальное изучение токсичности и опасности кветиапина fumarата/ Голубева М.И., Бидевкина М.В., Бобринева И.А., Разумная И.Н., Федорова Э.А., Савченко А.Ю., Раменская Г.В., **Пожарнов И.А.** // **Токсикологический вестник.** – 2020. – №6. – С. 54-58.
5. **Pozharnov I.** Industrial hygiene monitoring of the drug ticagrelor at a pharmaceutical factory / **Pozharnov I.A.**, Ramenskaya G.V., Epshtein N.B. // **Техногенные системы и экологический риск. Тезисы докладов III Международной (XVI Региональной) научной конференции.** – 2020. – С. 223-224.
6. **Пожарнов И.А.** Разработка методики суррогатного мониторинга субстанции осимертиниба мезилата / **Пожарнов И.А.**, Раменская Г.В., Савенков Е.А., Эпштейн Н.Б. //

Техногенные системы и экологический риск. Тезисы докладов III Международной (XVI Региональной) научной конференции. – 2020. – С. 256-258.

7. **Пожарнов И.А.** Гигиеническое нормирование в рамках фармацевтического производства / Францкевич Е.А., **Пожарнов И.А.** // Техногенные системы и экологический риск. Тезисы докладов III Международной (XVI Региональной) научной конференции. – 2020. – С. 273-274.

8. **Pozharnov I.** Main principles of robust industrial hygienic monitoring program at pharmaceutical production / **Pozharnov I.**, Frantskevich E., Zhiltcov P. // Journal of Physics: Conference Series. 3. Сер. "III International (XVI Regional) Scientific Conference "Technogenic Systems and Environmental Risk». – 2020. – С. 16

9. **Пожарнов И.А.** Метод разработки гигиенического норматива качества атмосферного воздуха для активной фармацевтической субстанции (на примере дапаглифлозин) / Жильцов П.А., **Пожарнов И.А.**, Эпштейн Н.Б., Раменская Г.В. // Техногенные системы и экологический риск. Тезисы докладов IV Международной (XVII Региональной) научной конференции. – 2021. –С. 312-314.

10. **Пожарнов И.А.** Разработка стратегии по гигиеническому мониторингу воздуха рабочей зоны на фармацевтическом предприятии / Картамышев И.И., Савченко А.Ю., **Пожарнов И.А.** // Техногенные системы и экологический риск. Тезисы докладов IV Международной (XVII Региональной) научной конференции. – 2021. –С. 322-324.

11. **Пожарнов И.А.** Проведение экологического мониторинга загрязненности воздуха рабочей зоны твердыми частицами высокоактивных веществ на фармацевтических предприятиях / Симаков А.С., Раменская Г.В., **Пожарнов И.А.** // Техногенные системы и экологический риск. Тезисы докладов IV Международной (XVII Региональной) научной конференции. – 2021. –С. 365-367.

12. **Пожарнов И.А.** Роль стандартных образцов в системе экологического мониторинга при производстве лекарственных средств / Чепило Д.А., Раменская Г.В., **Пожарнов И.А.** // Техногенные системы и экологический риск. Тезисы докладов IV Международной (XVII Региональной) научной конференции. – 2021. – С. 386-388.