

1 – Акционерное общество «Фармославль», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Кирова, 14

1 – Joint Stock Company «Pharmoslavl», 14, Kirova str., Yaroslavl, 150000, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: ss.rozhkov@pharmoslavl.ru

СОПОСТАВЛЕНИЕ РОССИЙСКИХ И ЗАРУБЕЖНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРЕДЕЛЬНОГО ВРЕДНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

С.С. Рожков^{1*}, А.В. Смирнов¹

Резюме. Гигиеническое нормирование содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны, направленное на сохранение здоровья рабочих, является неотъемлемым атрибутом любого химического, в том числе и фармацевтического, производства. В большинстве случаев новые для отечественных производителей лекарственные средства не имеют требуемых законодательством гигиенических нормативов. В настоящей работе рассмотрена возможность использования зарубежных нормативов на российских предприятиях. Для достижения этой цели проведено сравнение отечественных показателей гигиенического нормирования предельно допустимого содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны с подобными нормативами, используемыми в странах Европы и Северной Америки. Сопоставлению подвергнуты теоретические основы методов установления, а также соотнесены численные значения.

Ключевые слова: вредное воздействие, предельно допустимая концентрация, токсикология.

COMPARISON OF RUSSIAN AND FOREIGN HYGIENIC PARAMETERS OF MEDICINES PERMISSIBLE EXPOSURE LIMIT

S.S. Rozhkov^{1*}, A.V. Smirnov¹

Abstract. Hygienic standardization of harmful substances in the air of the working area, aimed at maintaining the health of workers is an essential attribute of any chemical production, including pharmaceutical producing. In most cases, new for domestic producers drugs do not have the required national hygienic standards. In this paper we consider the possibility of using international standards in Russian companies. To achieve this goal, a comparison of the Russian hygienic parameter of a harmful substance concentration threshold limit value in the air of the working area with similar European and North American index was performed. Theoretical foundations of establishment methods and index numerical values were compared.

Keywords: adverse effect, concentration threshold limit value, toxicology.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что основное назначение лекарств заключается в лечении различных заболеваний человека, те же препараты могут оказывать негативное воздействие на здоровье людей, которые занимаются их разработкой, анализом и особенно производством. Для обеспечения безопасности рабочих необходим эффективный контроль и регулирование содержания лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, определяемое государственными стандартами и нормами. В соответствии с МУ 1.1.726-98 [1] на предприятиях по производству лекарственных препаратов для всех находящихся в обращении веществ должны разрабатываться гигиенические нормативы с методами контроля их содержания в воздухе рабочей зоны. Особенное значение гигиеническое нормирование имеет для химико-фармацевтических предприятий с широкой номенклатурой выпускаемых лекарственных средств и промежуточных продуктов синтеза, где попадание вредных веществ в воздух неизбежно. Кроме того, гигиенические показатели играют важную роль на этапе

проектирования производственных зданий, технологических процессов, оборудования и вентиляции таких предприятий.

В качестве основных показателей санитарно-гигиенического нормирования на химических предприятиях в России используются предельно допустимая концентрация (ПДК) и ориентировочно безопасный уровень воздействия (ОБУВ) вредного вещества в воздухе рабочей зоны. За рубежом существует широкий ряд аналогичных нормативов, например threshold limit value (TLV), permissible exposure limit (PEL), workplace exposure limit (WEL), occupational exposure limit (OEL). Несмотря на различие в названиях, эти иностранные показатели выражают одну и ту же величину. В Европе и Северной Америке наибольшее распространение получил показатель OEL. Несмотря на то, что указанные российские и зарубежные нормативы имеют одинаковое предназначение и одинаковый физический смысл, они устанавливаются изолированно и практически никак не связаны между собой.

ПДК разрабатывается на основе токсикологических данных о соединении, результатах его доклинических и клинических исследований и, кроме того, подвергается корректировке по результатам длительного изучения условий труда и состояния здоровья работающих. В итоге обоснование ПДК для одного соединения занимает годы. По этой причине для нормирования новых лекарственных средств используется ОБУВ, который носит временный характер и впоследствии, после всех необходимых исследований, трансформируется в ПДК. Обоснование ОБУВ не требует длительных исследований и поэтому занимает значительно меньше времени. У многих новых для отечественной промышленности лекарственных средств, не имеющих вышеуказанных нормативов, существуют зарубежные гигиенические показатели, опубликованные в статьях Американской и Европейской фармакопей. В связи с этим возникает вопрос о возможности сокращения затрат российских химико-фармацевтических предприятий на разработку показателей ОБУВ новых лекарственных средств за счёт использования зарубежных нормативов. Для ответа на этот вопрос нами было проведено сопоставление методов обоснования отечественных и зарубежных гигиенических нормативных показателей и выявлены их сходства и отличия. Для получения более полной информации по озвученной проблеме также было осуществлено сравнение численных значений этих показателей для ряда соединений, имеющих требуемые нормативы как в России, так и за рубежом.

СУЩНОСТЬ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ ОБУВ И OEL

Гигиенические нормативы ОБУВ и OEL 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 путем расчета на основании параметров токсикометрии и терапевтических доз с использованием корреляционных зависимостей или путем 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 [1–3]. Для проектирования химико-фармацевтических предприятий наиболее значимым является ОБУВ в воздухе рабочей

зоны. Важно отметить, что рассматриваемый показатель не делится на максимально разовый (действие до 15 мин) и среднесменный (действие в течение 8 ч), в отличие от ПДК. Для большинства веществ ПДК являются максимальными разовыми, но для высококумулятивных веществ наряду с максимальной устанавливается среднесменная ПДК.

«Occupational exposure limit» можно перевести как «предел вредного воздействия на рабочем месте». Он также выражается в виде концентрации вредного вещества в воздухе с размерностью мг/м³. Установление OEL 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 [4–6]. Он делится на два основных типа: short-term exposure limit (STEL), или предел кратковременного воздействия (до 15 мин); 8-hour time weighted average limit (TWA), или среднесменный предел воздействия (в течение 8 ч). Последний тип имеет более широкое применение [7].

В итоге и отечественные, и зарубежные показатели имеют одинаковый физический смысл и, кроме того, они основываются на одном и том же предположении о пороговости воздействия вредных веществ на человека и служат одной цели.

ДАнные для РАСЧЁТА ПРЕДЕЛОВ ВРЕДНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Для обоснования гигиенических нормативов необходимо иметь достаточно большой ряд данных об исследуемом лекарственном средстве, причём в случае ОБУВ по сравнению с ПДК и OEL требуется значительно меньше сведений. Так, для обоснования ОБУВ могут быть использованы данные только первых четырёх пунктов.

Необходимые для расчётов сведения [3, 5, 7]:

- 1) общие данные об условиях производства и применения лекарственного средства.
- 2) данные о его химическом строении и физико-химических свойствах.
- 3) информация о его токсических свойствах при остром и хроническом эксперименте, пороги вредного действия, кумулятивная способность, аллергенность, мутагенность, тератогенность, канцерогенность.
- 4) сведения о химических, физических или биологических аналогах исследуемого вещества, для которых уже установлены нормативы.
- 5) исследования раздражающего действия кожи, глаз, слизистых оболочек.
- 6) фармакологические характеристики: биодоступность, фармакодинамика, фармакокинетика, период полувыведения, побочные эффекты, противопоказания и др.

7) доступные эпидемиологические данные, информация о передозировках или отравлениях людей, данные наблюдений, данные о производственной гигиене.

8) обоснование коэффициентов запаса.

Для обоснования рассматриваемых гигиенических показателей не обязательно используется полный набор данных, однако чем больше информации имеется о соединении, тем более достоверными будут установленные нормативы. В этом российские и зарубежные показатели сходятся. Ключевыми различиями здесь являются разница зарубежных и отечественных характеристик порогов вредного воздействия соединения и разница в наборе коэффициентов запаса. Подробнее эти различия рассмотрены ниже.

ЭТАПЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРЕДЕЛОВ ВРЕДНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Этапы гигиенической регламентации лекарственных средств в воздухе рабочей зоны в России определены законодательно и закреплены в методических указаниях МУ 1.1.726-98 [1]:

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 сенсibiliзирующего 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.

Этапы установления гигиенических нормативов OEL могут иметь некоторые различия в зависимости от конкретной страны, где их определяют, однако общие закономерности остаются одинаковыми [5, 7]. В качестве примера приведены основные этапы, рекомендуемые Научным комитетом по предельным производственным экспозициям (SCOEL) Европы [7].

1) Сбор данных о лекарственном средстве, включая физические и химические свойства, данные по экспериментам с животными и людьми, относящиеся к установлению OEL.

2) Определение неблагоприятного воздействия, которое может возникнуть в результате воздействия лекарственного средства. Выявление наиболее значимых (ключевых) неблагоприятных эффектов.

3) Выбор соответствующих исследований (на животных или человеке), которые характеризуют ключевые эффекты.

4) Установление механизма действия лекарственного средства. При пороговом механизме возможно использование обычной (пороговой) токсикологической модели. Если механизм беспороговый, то OEL не может быть установлен и для обеспечения безопасности рабочих применяются другие подходы.

5) Установление данных доза/отклик для каждого ключевого эффекта. Определение доз, при введении которых отсутствует вредное воздействие, или минимальных доз, вызывающих вредное воздействие.

6) Принятие решения, требуется ли вычисление предела кратковременного воздействия (STEL) в дополнение к среднесменному пределу воздействия (TWA).

7) Установление численного значения TWA.

8) Установление численных значений STEL и предела биологического воздействия (BLV), если это необходимо.

9) Оценка технической возможности измерения рекомендуемых величин в воздухе.

Несмотря на различия формулировок, описывающих этапы регламентации лекарственных средств в России и за рубежом, их содержание весьма близко. В обоих случаях основой для установления показателей служат токсикологические испытания. Важное отличие западного подхода заключается в наличии этапа установления порогового или беспорогового механизма действия лекарственного средства.

БАЗОВЫЕ ПОДХОДЫ К УСТАНОВЛЕНИЮ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ ОБУВ И OEL ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ

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 [2, 8, 9].

Расчётные методы:

1) Метод на основе связи физико-химических свойств веществ с их токсичностью. Используется для органических веществ, физико-химические константы которых укладываются в определённые границы. Расчёт ведётся по ряду уравнений с использованием физико-химических параметров. Пример уравнения расчёта ориентировочного безопасного уровня воздействия в воздухе рабочей зоны:

$$\text{ОБУВ}_{\text{врз}} = -1,2 - 0,012 t_{\text{пл.}} + \lg M,$$

где $t_{\text{пл.}}$ (°C) – температура плавления соединения; M (г/моль) – его молекулярная масса.

2) Метод расчёта ОБУВ по величине биологической активности изучаемого соединения:

$$\text{ОБУВ} = \frac{M}{\sum I_i \cdot 1000}.$$

За величину биологической активности отдельных видов химических связей (I_i) условно принимается минимальный объем воздуха (в литрах), в котором допустимо содержание миллимоля (ммоль) химического вещества. Значение биологической активности в гомологических рядах имеется в справочной литературе.

3) Способ, основанный на близости химических свойств некоторых химических соединений. В этом случае применяется метод экстраполяции свойств какого-либо класса соединений, хорошо изученного в токсикологическом отношении, на новое вещество, относящееся к тому же классу. Например, уравнение для кетонов предельных алифатических:

$$\text{ОБУВ}_{\text{врз}} = 0,008 \text{ CL}_{50},$$

где CL_{50} (мг/м³) – средняя смертельная концентрация вещества в воздухе, то есть доза, вызывающая гибель 50% особей.

Экспериментальные методы:

1) Метод расчета ОБУВ по параметрам острой токсичности, установленным в экспериментах на животных. Является наиболее точным и наиболее применимым для установления ОБУВ лекарственных средств.

Расчёт может проводиться по серии логарифмических уравнений, выведенных методом регрессионного анализа. Например, уравнение для органических веществ, присутствующих в воздухе в виде паров:

$$\text{ОБУВ}_{\text{врз}} = 0,5 \times \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 6,49 \times \lg \text{CL}_{50} - 0,83,$$

где Lim_{ac} (мг/м³) – порог острого интегрального действия, наименьшая доза вещества, вызывающая при однократном воздействии изменения биологических показателей на уровне целостного организма, выходящие за пределы приспособительных физиологических реакций.

2) Для органических веществ, обладающих общетоксическим действием, расчёт также может осуществляться по уравнению:

$$\text{ОБУВ}_{\text{врз}} = \frac{\text{Lim}_{\text{ch}}^{\text{расч}}}{K_3},$$

где K_3 – коэффициент запаса; $\text{Lim}_{\text{ch}}^{\text{расч}}$ (мг/м³) – расчетный порог хронического воздействия. Рассчитывается следующим образом:

$$\text{Lim}_{\text{ch}}^{\text{расч}} = 0,62 \times \lg \text{CL}_{50} - 1,03;$$

$$\text{Lim}_{\text{ch}}^{\text{расч}} = 0,77 \times \lg \text{Lim}_{\text{ac}} - 0,56.$$

Коэффициент запаса складывается из данных о потенциальной и реальной опасностях веществ (определяются по таблицам в соответствии с токсикометрическими параметрами).

Практически все методы установления OEL имеют в своей основе данные токсикологических и фармакологических исследований. Базовый принцип включает в себя нахождение определённого порогового значения концентрации и деление его на коэффициент запаса [4–6, 10, 11]:

1) Метод NOAEL/SF, где NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) – уровень отсутствия вредного эффекта (мг/кг); SF (Safety Factor) – коэффициент запаса.

При таком подходе рассматриваются все необходимые исследования животных и человека и выявляется самая высокая доза препарата, которая не вызывает неблагоприятного эффекта, – NOAEL. Коэффициент запаса обеспечивает ограничения, необходимые для защиты рабочих. Он представляет собой набор коэффициентов, количество и величина которых определяются набором данных по исследуемому веществу.

$$\text{OEL} = \frac{\text{NOAEL} \cdot \text{BW}}{\text{SF} \cdot V},$$

где BW (кг) – вес тела человека (обычно принимают величину 70 кг); V (м³) – объём воздуха, вдыхаемый рабочим за смену 8 ч (принимают величину 10 м³);

Коэффициент запаса включает в себя следующие факторы:

– фактор межвидовых отличий (животное–человек), от 1 до 10;

– фактор внутривидовых отличий (человек–человек), от 1 до 10;

– фактор длительности исследований (более длительные исследования дают более точную информацию), от 1 до 10;

– фактор удерживания вещества в организме (время полувыведения);

– фактор эффективности адсорбции, зависящий от пути воздействия на организм.

При невозможности определения NAOEL может быть использован показатель LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) – минимальная доза, вызывающая вредное воздействие (мг/кг). В этом случае для перехода от LOAEL к NOAEL используется дополнительный коэффициент запаса от 1 до 10 в зависимости от степени вредности эффекта (например, вызывает дефекты у новорожденных – ближе к 10, уменьшение веса тела – ближе к 1).

2) Benchmark dose approach – подход контрольной дозы (для неканцерогенных веществ). Этот подход направлен на определение дозы, которая соответствует измеримой степени ответной реакции (например, доза, которая приводит к эффекту у 10% испытуемых, – ED₁₀). Указанный уровень отклика также называют точкой отправления – point of departure (PoD). По существу, она заменяет NOAEL и LOAEL. PoD более предпочтительна, чем NOAEL и LOAEL, так как она представляет собой дозу, которой соответствует конкретный измеримый эффект.

В данном подходе вредное воздействие оценивается для субъектов, наиболее подверженных этому воздействию. Таким образом, находится наиболее низкая концентрация, приводящая к заданному эффекту. Для определения OEL значение PoD также делят на коэффициенты запаса по аналогии с методом NOEL/SF.

3) Подход therapeutic dose / safety factor – терапевтическая доза / коэффициент запаса. В данном методе определяется минимальная терапевтическая доза и делится на коэффициент запаса.

Чаще всего коэффициент запаса принимается равным 100 и является произведением двух параметров: 10 – учитывается неточность определения перехода между эффективной и неэффективной терапевтической дозой (аналогия перехода от LOAEL к NOAEL); 10 – учитывается разница в индивидуальном восприятии.

Метод используется для установления OEL, но имеет ряд ограничений:

– может существовать сильная разница между путями воздействия (доставки лекарственного средства в организм) при установлении терапевтических доз и путём воздействия на рабочем месте. Например, доза устанавливается при оральном введении, а на рабочем месте рассматривается респираторное воздействие. В итоге установленный OEL может оказаться некорректным. В таких случаях требуется дополнительный коэффициент запаса.

– для лекарственных средств, предназначенных для спасения жизни пациента от тяжёлой болезни (например от рака), может применяться достаточно высокая терапевтическая доза, но в этом случае OEL, принятый на основе этой дозы, может не обеспечить безопасность рабочих, которые его производят. Коэффициент запаса 100 может оказаться недостаточным.

И наоборот, для лекарства от кашля такой коэффициент может быть чрезмерным.

– необходимо учитывать наличие или отсутствие связи между токсическим эффектом лекарственного средства и его фармакологическим действием. Например, они могут быть не связаны, если лекарственное средство проявляет канцерогенные свойства.

4) Linearized multistage model (LMS) – линеаризованная многоступенчатая модель. Применяется для канцерогенных веществ (они могут не иметь NAOEL).

Математическая модель, разработанная для предсказания вредного канцерогенного эффекта при вводе сверхнизких доз. Была создана из-за невозможности проведения испытаний сверхнизких доз на животных в реальности.

ДЕЙСТВУЮЩИЕ ФОРМУЛЫ РАСЧЁТА ОБУВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И OEL ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В зависимости от имеющейся информации о лекарственном средстве обоснование ОБУВ проводится следующим путем [1]:

– по значениям минимальной и высшей суточной терапевтических доз (МСТД и ВСТД) на стадии предварительной токсикологической оценки или в случае принадлежности вещества к фармакологической группе, представители которой имеют утвержденную в законодательном порядке величину ПДК в воздухе рабочей зоны;

– в других случаях для обоснования ОБУВ необходимо дополнительно использовать уравнения, учитывающие параметры токсикометрии (средние смертельные дозы при пероральном и внутрибрюшинном введении, порог острого действия, коэффициент кумуляции при введении 1/10 полудетальной дозы, коэффициент видовых различий, зона специфического действия).

1) Расчёт ОБУВ по значениям минимальной и высшей суточной терапевтических доз [1]:

$$\text{ОБУВ} = \frac{\text{МСТД} \cdot 1000 \cdot K_1}{V \cdot t \cdot K_2},$$

$$\text{ОБУВ} = \frac{\text{ВСТД} \cdot 1000 \cdot K_1}{V \cdot t \cdot K_3},$$

где V (м³/ч) – объем легочной вентиляции человека; t (ч) – время работы (ч); K₁ (доли единицы) – коэффициент, отражающий степень задержки аэрозоля в организме; K₂ – коэффициент перехода от МСТД к уровню воздействия (ПДК, ОБУВ), отвечающий критериям безопасности для работающих и их потомства; K₃ – коэффициент перехода от ВСТД к уровню воздействия

(ПДК, ОБУВ), отвечающий критериям безопасности для работающих и их потомства.

При проведении расчетов принимают: $V_{\text{хт}}=10 \text{ м}^3$; $K_1=1,0$. Среднее значение K_2 для ранее нормированных лекарственных средств при расчете по МСТД составляет 30, а K_3 при расчете по ВСТД – 100.

Величины K_2 и K_3 для лекарственных средств отдельных фармакологических групп, обладающих специфическим избирательным действием (гормоны, цитостатики, сульфаниламиды и др.), могут быть значительно выше приведенных значений (300–500). В связи с этим при практическом применении выше приведенного уравнения желательнее предварительно установить значение K_2 и K_3 для ранее нормированных лекарственных средств исследуемой фармакологической группы и только в случае незначительных колебаний этих величин можно использовать среднюю величину коэффициента для расчета ОБУВ изучаемого лекарственного средства.

2) Расчёт ОБУВ на основе параметров токсикометрии по логарифмическим уравнениям проводят следующим образом [1].

Первоначально рассчитывают порог острого действия Lim_{ac} ($\text{мг}/\text{м}^3$):

$$\lg \text{Lim}_{\text{ac}} = 0,7 \times \lg \text{ЛД}_{50} \text{ в/бр} + 0,06;$$

$$\lg \text{Lim}_{\text{ac}} = 0,91 \times \lg \text{ЛД}_{50} \text{ в/ж} - 0,63;$$

$$\lg \text{Lim}_{\text{ac}} = 0,65 \times \lg \text{МСТД} + 1,75.$$

Находят среднее геометрическое Lim_{ac} . Вычисляют порог хронического ингаляционного действия Lim_{ch} ($\text{мг}/\text{м}^3$):

$$\lg \text{Lim}_{\text{ch}} = 0,61 \times \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,36 \times \lg \text{МСТД} - 0,27;$$

$$\lg \text{Lim}_{\text{ch}} = 0,82 \times \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,36 \times \lg \text{ВСТД} - 0,78;$$

$$\lg \text{Lim}_{\text{ch}} = 0,7 \times \lg \text{МСТД} + 0,82;$$

$$\lg \text{Lim}_{\text{ch}} = 0,74 \times \lg \text{Lim}_{\text{ac}} - 0,83 \times \lg Z_{\text{sp}} - 0,46;$$

$$\lg \text{Lim}_{\text{ch}} = 0,45 \times \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,5 \times \lg \text{МСТД};$$

$$\lg \text{Lim}_{\text{ch}} = 0,56 \times \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,13 \times \lg \text{ЛД}_{50} + 0,33 \times \lg K_{\text{кум}} - 0,89;$$

$$\lg \text{Lim}_{\text{ch}} = 0,65 \times \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,36 \times \lg K_{\text{кум}} - 0,64,$$

где ЛД_{50} ($\text{мг}/\text{кг}$) – полулетальная доза (в/бр – внутрибрюшинно, в/ж – внутрижелудочно); $K_{\text{кум}}$ – коэффициент кумуляции по Ю.С. Кагану и В.В. Станкевичу при введении $1/10 \text{ ЛД}_{50}$; Z_{sp} – зона специфического действия.

Находят среднее геометрическое Lim_{ch} . По полученным параметрам вычисляют ОБУВ:

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,77 \times \lg \text{МСТД} + 0,34;$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,8 \times \lg \text{ВСТД} - 0,06;$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,21 \times \lg \text{ЛД}_{50} \text{ в/бр} + 0,55 \times \lg \text{МСТД} - 0,33;$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,45 \times \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,5 \times \lg \text{МСТД} - 0,43;$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,49 \times \lg \text{МСТД} + 0,42 \times \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,11 \times \lg \text{ЛД}_{50} \text{ в/ж} - 0,75.$$

При расчете используются ЛД_{50} для наиболее чувствительного вида животных и наименьшее значение Lim_{ac} .

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,78 \times \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,87 \times \lg K_{\text{кум}} - \lg Z_{\text{sp}} - 1,96;$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,62 \times \lg \text{ЛД}_{50} \text{ в/ж} + 0,78 \times \lg K_{\text{кум}} + 0,25 \times \lg \text{КВР} - 0,97 \times \lg Z_{\text{sp}} - 2,71;$$

$$\lg \text{ОБУВ} = 0,66 \times \lg \text{Lim}_{\text{ac}} + 0,18 \times \lg \text{ЛД}_{50} \text{ в/ж} + 0,78 \times \lg K_{\text{кум}} - \lg Z_{\text{sp}} - 2,25.$$

Уравнения, в которые входит ЛД_{50} в/ж, не рекомендуется использовать для прогнозирования ОБУВ малотоксичных веществ (ЛД_{50} более 5 г/кг).

Для более точного определения находят среднее геометрическое значение ОБУВ, полученное обоими путями.

Способ расчёта OEL зависит от механизма действия лекарственного средства [12–17].

1) В случае порогового механизма действия (неканцерогенные лекарственные средства) в большинстве случаев используется метод NOAEL/SF либо близкий к нему Benchmark dose:

$$\text{OEL} = \frac{\text{NOAEL} \cdot \text{BW}}{\text{UF}_c \cdot \text{MF} \cdot \text{V} \cdot \alpha \cdot \text{S}}$$

где BW (кг) – вес тела человека (70 кг); UF_c – комплексный коэффициент неопределённости (запаса); MF – модифицирующий фактор (учитывает влияние профессиональной оценки); V, (м^3) – объём воздуха, вдыхаемый рабочим за смену 8 ч (10 м^3); α – фактор абсорбции, учитывает различия воздействия при клиническом определении NOAEL и ингаляционной абсорбции (при отсутствии количественных данных принимается за 1); S – коэффициент, учитывающий накопление вещества в плазме крови.

При использовании подхода Benchmark dose вместо NOAEL в уравнении используется PoD.

$$\text{UF}_c = \text{UF}_H \cdot \text{UF}_A \cdot \text{UF}_S \cdot \text{UF}_L \cdot \text{UF}_D,$$

где UF_H – фактор внутривидовых отличий (человек–человек), от 1 до 10; UF_A – фактор межвидовых отличий (животное–человек), от 1 до 10; UF_S – фактор длительности исследований (субхронические–хронические), от 1 до 10; UF_L – переход от LOAEL к NOAEL, от 1 до 10; UF_D – фактор неполноты базы данных, от 1 до 3. Приведены ориентировочные интервалы значений. Численные значения факторов определяются экспертным методом и имеют субъективный характер.

2) Расчёт OEL для лекарственных средств, обладающих канцерогенными и мутагенными свойствами.

Предыдущий подход основывается на том, что у каждого соединения есть какая-то определённая до-

за (предел), ниже которой оно не производит вредоносного эффекта. Исключением являются соединения с канцерогенными и мутагенными свойствами, многие из которых не имеют такого предела. То есть даже самая минимальная концентрация таких веществ является опасной. Методы установления OEL для таких соединений до сих пор дискутируются и отличаются в различных странах (см. выше метод Linearized multistage model). Как правило, OEL для этих веществ устанавливаются как нижний предел обнаружения в воздухе [4, 7].

СРАВНЕНИЕ ЧИСЛЕННЫХ ЗНАЧЕНИЙ ГИГИЕНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБУВ И OEL

Для определения соответствия между ОБУВ и OEL нами были найдены численные значения этих показателей для 18 соединений. Для поиска использовались нормативы ГН 2.2.5.131403 [19] и немецкая база данных пределов вредного воздействия IFA [20]. Значения OEL брались как среднесменный предел воздействия в восьми странах (США, Франции, Польши, Канады, Германии, Финляндии, Великобритании, Бельгии). Полученные данные представлены в таблице 1.

Анализ таблицы 1 показывает, что в большинстве случаев значения OEL превышают значения ОБУВ:

1) для 12-ти соединений OEL (во всех странах) значительно превосходит ОБУВ; в среднем показатели отличаются в 17 раз.

2) для двух соединений значения совпадают (кроме Германии): строки 8 и 12.

3) для 4 соединений OEL меньше ОБУВ: строки 2, 3, 12, 15; имеются единичные исключения (строка 15, Канада и Великобритания).

Нужно отметить, что использованный нами среднесменный предел воздействия TWA является более жестким показателем по сравнению с пределом кратковременного воздействия и имеет в два-три раза меньшие значения. Следовательно, при сравнении ОБУВ с пределами кратковременного воздействия STEL наблюдаемая тенденция будет сохраняться: зарубежные показатели будут иметь большие значения. Это говорит о более жестком нормировании содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны в России.

СРАВНЕНИЕ ЧИСЛЕННЫХ ЗНАЧЕНИЙ ГИГИЕНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПДК И OEL

Следует учесть, что ОБУВ является временным показателем и в дальнейшем на его основе после дополнительных исследований выводится постоянное значение ПДК. Для более полного сопоставления показателей российских гигиенических норм и зарубеж-

ных мы провели сопоставление численных значений ПДК и OEL для 35 соединений. Были выбраны соединения различных классов с широким интервалом значений ПДК. Для поиска использовались нормативы ГН 2.2.5.1313-03 [21] и база данных OEL FA [20]. Результаты представлены в таблице 2.

Причина рассмотрения большего числа соединений по сравнению с предыдущим пунктом заключается в том, что ПДК и OEL устанавливаются для широко используемых веществ (например, растворителей) и в международных базах данных и российских нормативах имеется большое число совпадающих соединений. ОБУВ, в свою очередь, устанавливаются для достаточно редко используемых и часто сложных по структуре веществ, и совпадения найти не так просто.

Сравнение проводилось одновременно по двум показателям: по пределу кратковременного действия STEL и по среднесменным показателям TWA. Использовались значения OEL восьми стран (США, Франции, Польши, Канады, Германии, Финляндии, Великобритании, Бельгии).

Наблюдения, сделанные при анализе полученных данных:

1) для всех соединений значения OEL как минимум в двух странах превышает ПДК; соотношение OEL/ПДК составляет от 1,2 до 255, в среднем отличие – в 22 раза.

2) выявлены шесть соединений, для которых в отдельных странах OEL меньше ПДК, причём для двух из них $OEL < ПДК$ только в одной стране: строки 14, 18, 23, 30, 32, 33.

3) OEL разных стран для одних и тех же соединений достаточно близки – разница не более чем в 2–3 раза (имеются единичные исключения).

Таким образом, в большинстве случаев (92%) значения OEL превышают ПДК. Наблюдаемая тенденция соответствует закономерности, выявленной для ОБУВ, и также свидетельствует о более жестком нормировании содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны в России по сравнению со странами Европы и Северной Америки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно действующим нормативам Российской Федерации гигиенический показатель ОБУВ лекарственных средств рассчитывается с использованием ряда логарифмических уравнений, выведенных на основе эмпирических данных, либо через минимальную и высшую суточные терапевтические дозы, разделённые на коэффициент запаса. Оба подхода имеют недостатки: во-первых, логарифмические зависимости, выведенные с использованием ограниченной группы соединений, не могут учитывать всех индивидуальных особенностей новых лекарственных средств; во-

Таблица 1.

Значения показателей ОБУВ и OEL

№	Вещество	CAS	ОБУВ, мг/м ³	OEL (TWA)*, мг/м ³							
				США (NIOSH)	Фран- ция	Поль- ша	Канада (Квебек)	Герма- ния	Финлян- дия	Велико- британия	Бель- гия
1	Peracetic acid	79-21-0	0,2	–	–	–	–	–	0,6	–	–
2	Fenthion (ISO)	55-38-9	0,3	–	–	0,2	0,2	0,2	–	–	0,05
3	Chlorpyrifos (ISO)	2921-88-2	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1
4	Methoxychlor (ISO)	72-43-5	0,4	15	10	10	10	1	10	10	10
5	Alachlor (vapour & aerosol)	15972-60-8	0,5	–	–	–	1	–	–	–	1
6	Triphenyl phosphine	603-35-0	0,5	–	–	–	–	5	–	–	–
7	Trimethyl phosphite	121-45-9	0,5	10	10	5	10	–	2,6	10	10
8	Orthophosphoric acid	7664-38-2	1	1	1	1	1	2	1	1	1
9	Phenylthiazine	92-84-2	1	5	5	5	5	–	5	–	5
10	N-Isopropylaniline	768-52-5	1	10	10	–	11	–	–	–	11
11	4-tert-Butyltoluene	98-51-1	1	60	60	–	6,1	–	6,1	–	6,2
12	Ethanedial	107-22-2	2	–	–	–	0,1	–	0,02	–	0,1
13	Triethanolamine	102-71-6	5	–	–	–	5	5	5	–	5
14	3,7-Dimethylocta-2,6-dienal	5392-40-5	5	–	–	27	–	–	–	–	–
15	2-Methoxyethanol	109-86-4	10	0,3	3,2	3	16	3,2	1,6	16	0,3
16	Ethylene glycol isopropylether	109-59-1	10	–	105	20	106	22	–	–	108
17	Pentan-3-one	96-22-0	20	705	705	–	705	–	–	716	715
18	1,1-Difluoroethene	75-38-7	30	–	–	–	–	–	–	–	1330

Примечание: * Норматив указан как 8-часовой средневзвешенный предел

вторых, при расчётах по терапевтическим дозам не берутся во внимание различия между путями воздействия лекарственного средства при исследованиях и на производстве, а также его механизм воздействия и назначение. Кроме того, используется лишь один коэффициент запаса, который определяется из справочных таблиц по токсикологическим параметрам или заимствуется от близких по структуре и действию лекарственных средств. Указанные особенности могут вызвать некорректное определение ОБУВ для новых лекарственных средств.

Для установления OEL новых лекарственных средств за рубежом в основном используется подход NOAEL/SF, в котором минимальная доза, не вызывающая вредного эффекта, делится на ряд коэффициентов запаса. При этом количество этих коэффициентов, учитывающих всевозможные неопределённости, может быть более четырёх. Значения коэффициентов определяются субъективно и в основном зависят от на-

копленного опыта в этой области (испытания на животных, клинические исследования и т.п.), имеющих данные о лекарственном средстве (физико-химические, токсикологические свойства) и условий, при которых проявляется воздействие лекарственного средства на человека. Упомянутый подход близок к методу определения ОБУВ по МСТД и ВСТД, но значительно отличается набором коэффициентов запаса.

Сопоставление значений OEL и ОБУВ ряда химических соединений, имеющих в государственных нормативах, показало, что для выбранных химических соединений в большинстве случаев значения OEL превышают ОБУВ. Сравнение показателей OEL и ПДК дало близкие результаты. В большинстве рассмотренных случаев численные значения OEL превышают ПДК. То есть нормирование содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны в России по сравнению со странами Европы и Северной Америки является более жёстким.

Таблица 2.

Значения показателей ПДК и OEL

№	Вещество	CAS	ПДК ср.см. / ПДК макс.р, мг/м ³	OEL (TWA/STEL)*, мг/м ³							
				США (NIOSH)	Франция	Польша	Канада (Квебек)	Германия	Финляндия	Великобритания	Бельгия
1	p-Phenylenediamine	106-50-3	~*/0,05	0,1/-	0,1/-	0,1/-	0,1/-	0,1/0,2	0,1/0,3	0,1/-	0,1/-
2	Terephthalic acid	100-21-0	-/0,1	-	-	-	10/-	5/10	-	-	10/-
3	Tricarbonyl (etacyclopentadienyl) manganese	12079-65-1	-/0,1	0,1/-	0,1/-	-	0,1/-	-	0,1/0,3	0,1/0,3	0,1/-
4	N,N-Dimethylaniline	121-69-7	-/0,2	25/50	25/-	12/40	25/50	25/50	25/50	25/50	25/51
5	2,2'-Iminodi(ethylamine)	111-40-0	-/0,3	4/-	4/-	4/12	4,2/-	-	4,3/13	4,3/-	4,3/-
6	Bromine	7726-95-6	-/0,5	0,7/2	-/0,7	0,7/1,4	0,66/1,3	0,7/0,7	-/0,7	0,66/1,3	0,67/1,3
7	2-Aminoethanol	141-43-5	-/0,5	6/15	2,5/7,6	2,5/7,5	7,5/15	5,1/10,2	2,5/7,6	2,5/7,6	2,5/7,6
8	o-Anisidine	90-04-0	-/1	0,5/-	0,5/-	-	0,5/-	-	0,1/1,5	0,51/-	0,5/-
9	Diphosphorus pentaoxide	1314-56-3	-/1	-	1/-	1/2	-	2/4	-/5,9	1/2	1/-
10	Formic acid	64-18-6	-/1	9/-	9/-	5/15	9,4/19	9,5/19	5/19	9,6/-	9,5/19
11	Isopropylamine	75-31-0	-/1	12/-	12/-	-	12/24	12/24	-/12	-	12/24
12	Phenol	108-95-2	0,3/1	19/-	7,8/15,6	7,8/16	19/-	8/16	8/16	-	8/16
13	Morpholine	110-91-8	0,5/1,5	70/105	36/72	36/72	71/-	36/72	36/72	36/72	36/72
14	Nitrogen dioxide	10102-44-0	-/2	-	-/6	0,7/1,5	5,6/-	0,95/0,95	5,7/11	5,7/9,6	5,7/9,5
15	Hydrogen bromide	10035-10-6	-/2	-/10	-/6,7	-/6,5	-/9,9	6,7/6,7	-/6,7	-/10	-/6,7
16	Xylidine, all isomers	1300-73-8	-/3	10/-	10/-	10/-	2,5/-	-	-	10/50	2,5/-
17	2-Butoxyethanol	111-76-2	-/5	24/-	49/246	98/246	97/-	49/196	98/250	123/246	98/246
18	Nitrobenzene	98-95-3	3/6	5/-	1/-	1/-	5/-	1/2	1/5,1	1/-	1/-
19	Hydrogen sulfide	7783-06-4	-/10	-/15	7/14	7/14	14/21	7,1/14,2	7/14	7/14	7/14
20	DMF	68-12-2	-/10	30/-	15/30	15/30	30/-	15/30	15/30	30/61	30/-
21	Methyl acrylate	96-33-3	5/15	35/-	18/36	14/28	7/-	18/18	7/18	36/-	7,2/-
22	Methanol	67-56-1	5/15	260/-	260/1300	100/300	262/328	270/1080	270/330	266/333	266/333
23	Ammonia	7664-41-7	-/20	35/27	7/14	14/28	17/24	14/28	14/36	18/25	14/36
24	Butan-1-ol	71-36-3	10/30	-/150	-/150	50/150	-/152	310/310	150/230	-/154	62/-
25	Dichloromethane	75-09-2	50/100	-	178/356	88/-	174/-	180/360	350/880	350/1060	177/-
26	Methyl acetate	79-20-9	-/100	610/760	610/760	250/600	606/757	610/2440	610/770	616/770	615/768
27	Xylene, o-, m-, p- or mix	1330-20-7	50/150	435/665	221/442	100/-	434/651	440/880	220/440	220/441	221/442
28	Toluene	108-88-3	50/150	375/560	76,8/384	100/200	188/-	200/760	81/380	191/384	77/384
29	n-Butyl acetate	123-86-4	50/200	710/950	710/940	200/950	713/950	480/600	720/960	724/966	723/964
30	Butan-2-one	78-93-3	200/400	590/885	600/900	450/900	150/300	600/600	-/300	600/899	600/900
31	Dimethyl ether	115-10-6	200/600	-	1920/-	1000/-	-	1900/15200	2000/-	766/958	1920/-
32	n-Hexane	110-54-3	300/900	1800/-	72/-	72/-	176/-	180/1440	72/-	72/-	72/-
33	1,1,2,2-Tetrachloro-1,2-difluoroethane	76-12-0	-/1000	4170/-	4170/-	-	4170/-	1700/3400	4200/5300	847/847	423/-
34	Bromotrifluoromethane	75-63-8	-/3000	6100/-	6100/-	-	6090/-	6200/49600	6200/8000	6190/7430	6178/-
35	Dichlorodifluoromethane	75-71-8	-/3000	4950/-	4950/-	-	4950/-	5000/10000	5000/6500	5030/6280	5022/-

Примечание: * Значение показателя отсутствует.

Таким образом, установление российских и зарубежных показателей гигиенического нормирования содержания лекарственных средств в воздухе рабочей зоны происходит с использованием одинаковых базовых принципов, требует близкого набора данных и имеет схожие этапы, однако эти нормативы не являются эквивалентными ввиду отличия допущений, применяемых при их обосновании, а именно: использования различных предельных доз, разницы коэффициентов запаса и расчётов по эмпирическим уравнениям, не применяемых за рубежом. Указанные особенности проявляются в значительной разнице численных значений показателей. По этой причине показатель OEL не может быть напрямую использован вместо ОБУВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: Методические указания МУ-1.1.726-98. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 1999. 70 с.
2. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны МУ-54000-85. – М.: Министерство здравоохранения СССР; Главное санитарно-эпидемиологическое управление, 1985. 35 с.
3. Методические указания к постановке исследования для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны МУ-2163-80. – М.: Министерство здравоохранения СССР, 1980. 21 с.
4. R.H. Ku. An overview of setting occupational exposure limits (OELs) for pharmaceuticals // *Chemical Health & Safety*. 2000. Jan./Feb. P. 34–37.
5. Guidance on Setting In-House Occupational Exposure Limits for Airborne Therapeutic Substances and their intermediates. – London: The Association of the British Pharmaceutical Industry, 1995. 22 p.
6. S.P. Binks. Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work // *Occupational Medicine*. 2003. V. 53. № 6. P. 363–370.
7. Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits, European Union: Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, Key Documentation (version 7). June 2013. 38 p.
8. Е.В. Сотникова, Н.Ю. Калпина, С.А. Пиункова. Токсикология в вопросах и ответах: учебное пособие. – М.: МАМИ, 2012. 162 с.
9. В.Г. Смирнов, В.Г. Маймулов, С.П. Нечипоренко, А.О. Лойт, А.А. Лоянич, С.Е. Колбасов. Расчетные методы оценки опасности и гигиенического нормирования вредных веществ в разных средах. – М. 2002. 130 с.
10. W.E. Luttrell, W.W. Jederberg, K.R. Still. *Toxicology Principles for the Industrial Hygienist*. – USA: AIHA, 2008. 453 p.
11. M. Koller, C. Pletscher, M. Jost. *Swiss occupational exposure limits: Fact sheet*. – Switzerland: Occupational Medicine Department, 2013. 24 p.
12. B.D. Naumann, P.A. Weideman. *Scientific Basis for Uncertainty Factors Used to Establish Occupational Exposure Limits for Pharmaceutical Active Ingredients // Human and Ecological Risk Assessment*. 1995. V. 1. № 5. P. 590–613.
13. A. Dankovic, B.D. Naumann, A. Maier, M.L. Dourson, L.S. Levy. *The Scientific Basis of Uncertainty Factors Used in Setting Occupational Exposure Limits // Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2015. V. 12. P. S55–S68.
14. З. Павелек. Раздаточный материал курса повышения квалификации «Валидация процессов очистки». – М.: АО «Р-Фарм», 2016. 47 с.
15. A.W. Ader, T.A. Kimmel, R.G. Sussman. *Applying Health-Based Risk Assessments to Worker and Product Safety for Potent Pharmaceuticals in Contract Manufacturing Operations // Pharmaceutical Outsourcing*. 2009. V. 10. № 4. P. 48–53.
16. M. Topping *Occupational exposure limits for chemicals // Occup. Environ. Med.* 2001. V. 58. P. 138–144.
17. L. Schenk. *Setting occupational exposure limits: Practices and outcomes of toxicological risk assessment*. – Stockholm: Royal Institute of Technology, 2011. 40 p.
18. Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов: Гигиенические нормативы ГН 1.1.701-98. – М.: Госкомсанэпиднадзор РФ, 1998.
19. Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.1314-03. – М.: Минздрав России, 2003.
20. База данных организации «Institut fuer Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IFA)», Sankt Augustin, Germany. 2016. URL: <http://limitvalue.ifa.dguv.de/> (дата обращения 15.04.2016).
21. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Гигиенические нормативы ГН 2.2.5.1313-03. – М.: Минздрав России, 2003.