https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-165-173
УДК 614.35; 615.013

Check for updates
CC BY 4.0

Обзорная статья / Review article

Организация гигиенического мониторинга загрязненности воздуха рабочей зоны твердыми частицами на фармацевтических предприятиях (обзор)

И. А. Пожарнов, А. С. Симаков, А. А. Шатилина*, Г. В. Раменская

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

***Контактное лицо:** Шатилина Анастасия Андреевна. **E-mail:** shatilina_a_a@staff.sechenov.ru

ORCID: И. А. Пожарнов – https://orcid.org/0000-0002-5721-1883; А. С. Симаков – https://orcid.org/0000-0002-3076-0030; А. А. Шатилина – https://orcid.org/0000-0001-9910-9097; Г. В. Раменская – https://orcid.org/0000-0001-8779-3573.

Статья поступила: 17.01.2022 **Статья принята в печать:** 18.02.2022 **Статья опубликована:** 25.02.2022

Резюме

Введение. Использование высокоактивных субстанций различного происхождения на предприятиях фармацевтической промышленности подвергает риску персонал, работающий непосредственно с активными фармацевтическими субстанциями (АФС) в производственных помещениях. Несмотря на выполнение фармацевтическими предприятиями требований по охране труда, в частности использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) и проведение манипуляций с высокотоксичными веществами в специально предназначенных для этого помещениях, влияние факторов риска на состояние здоровья операторов необходимо регулярно оценивать и контролировать. В связи с этим гигиенический мониторинг воздуха рабочей зоны является обязательным мероприятием в деятельности фармацевтических предприятий. В настоящее время на территории Российской Федерации действует ряд нормативных документов (приказов, государственных стандартов, методических указаний, руководств), определяющих единые требования к организации и проведению контроля загрязненности воздуха рабочей зоны твердыми частицами. Вместе с тем, на законодательном уровне обязательным требованием для всех производственных предприятий является разработка соответствующих индивидуальных методик для определения содержания конкретных веществ в воздухе рабочей зоны.

Текст. В данной статье приведен обзор российской и зарубежной нормативной базы по вопросу порядка организации и проведения гигиенического мониторинга воздуха рабочей зоны. На основе сравнительного анализа приведенной литературы, с целью выявления общих положений, описан подход к проведению контроля содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны на фармацевтических предприятиях.

Заключение. В результате сравнительного анализа рассмотренных литературных данных представлен общий подход к контролю за содержанием вредных веществ в воздухе рабочей зоны, включающий в себя описание необходимого оборудования и материалов для отбора проб, стратегию проведения пробоотбора, рекомендации по оформлению протоколов мониторинга, порядок хранения и транспортировки проб, а также процедуру проведения анализа проб. Данная работа может служить в качестве возможного опорного материала для разработки фармацевтическими предприятиями индивидуальных требований к методике определения концентрации конкретных веществ в воздухе рабочей зоны.

Ключевые слова: гигиенический мониторинг, воздух рабочей зоны, предельно допустимая концентрация, фармацевтические предприятия, охрана труда

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. И. А. Пожарнову принадлежит идея, концепция, планирование и структура работы, обеспечение производственного процесса. А. С. Симаков и А. А. Шатилина провели сбор и анализ материала, подготовили текст статьи. Г. В. Раменская выполняла общее руководство, научное консультирование и редактирование статьи.

Для цитирования: Пожарнов И. А., Симаков А. С., Шатилина А. А., Раменская Г. В. Организация гигиенического мониторинга загрязненности воздуха рабочей зоны твердыми частицами на фармацевтических предприятиях. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(1):165–173. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-165–173

Organization of Hygienic Monitoring of Working Area Air Pollution by Particulates in Pharmaceutical Industries (Review)

Igor A. Pozharnov, Alexey S. Simakov, Anastasia A. Shatilina*, Galina V. Ramenskaya

I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

***Corresponding author:** Anastasia A. Shatilina. **E-mail:** shatilina_a_a@staff.sechenov.ru

ORCID: Igor A. Pozharnov – https://orcid.org/0000-0002-5721-1883; Alexey S. Simakov – https://orcid.org/0000-0002-3076-0030; Anastasia A. Shatilina – https://orcid.org/0000-0001-9910-9097; Galina V. Ramenskaya – https://orcid.org/0000-0001-8779-3573.

Received: 17.01.2022 **Revised:** 18.02.2022 **Published:** 25.02.2022

Abstract

Introduction. The use of highly active substances of various origins in the pharmaceutical industry exposes employees working directly with active pharmaceutical substances (APS) in manufacturing facilities to risks. Although pharmaceutical companies follow occupational safety requirements, such as the use of personal protective equipment (PPE), the manipulation of highly toxic substances in specially dedicated indoor facilities, etc.,

© Пожарнов И. А., Симаков А. С., Шатилина А. А., Раменская Г. В., 2022
© Pozharnov I. A., Simakov A. S., Shatilina A. A., Ramenskaya G. V., 2022

the impact of risk factors on the health of workers must be regularly assessed and monitored. Therefore, hygienic monitoring of working area air is obligatory in activity of pharmaceutical enterprises. A range of normative documents (orders, State standards, methodological guidelines, manuals) are currently in force in the Russian Federation defining uniform requirements for the organization and monitoring of working area air pollution by particulates. At the same time, the development of appropriate adjusted methodologies for determining the content of a specific substance in working area air is a mandatory requirement for all manufacturing enterprise by legislation.
Text. The article provides a review of the Russian regulatory framework and relevant literature sources relating to the order of organization and performance of hygienic monitoring of working area air, including foreign ones. On the basis of a comparative analysis of the aforementioned literature completed in order to reveal common provisions, the comprehensive methodology for the monitoring of the content of harmful substances in the working area air at pharmaceutical enterprises is described.
Conclusion. As a result of a comparative analysis of the literature reviewed, a detailed comprehensive methodology for the monitoring of the content of harmful substances in the working area air is presented, including a description of the equipment and materials required for sampling, sampling strategies, recommendations for monitoring protocols, procedures for storage and transport of samples, and procedure for sample analysis. This article may serve as a possible reference for pharmaceutical enterprises to develop individual methodologies for determining the concentration of a specific substances in working area air.

Keywords: hygienic monitoring, working area air, maximum allowable concentration, pharmaceutical enterprises, labor protection

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Igor A. Pozharnov owns the idea, concept, planning and structure of work, ensuring the production process. Alexey S. Simakov and Anastasia A. Shatilina collected and analyzed the material, prepared the text of the article. Galina V. Ramenskaya performed general guidance, scientific consulting and editing of the article.

For citation: Pozharnov I. A., Simakov A. S., Shatilina A. A., Ramenskaya G. V. Organization of hygienic monitoring of working area air pollution by particulates in pharmaceutical industries. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug development & registration*. 2022;11(1):165–173. (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-1-165-173

ВВЕДЕНИЕ

Активные фармацевтические субстанции (АФС), использующиеся в технологическом процессе производства фармацевтической продукции, созданы исключительно для оказания определенного фармакологического эффекта. Данный эффект необходим для терапии пациентов, страдающих определенным заболеванием, однако для операторов, работающих в производственных помещениях фармацевтических предприятий, он имеет вредоносный характер [1–6]. Кроме того, подавляющее большинство лекарственных средств (ЛС) наряду с основным фармакологическим эффектом также оказывают токсическое действие, сила которого увеличивается с повышением дозы ЛС [7]. Для обеспечения безопасности здоровья персонала на фармацевтических предприятиях используются средства индивидуальной защиты (СИЗ), включая СИЗ органов дыхания (СИЗОД), а также специальные боксы для работы с высокотоксичными веществами [8, 9]. Помимо этого, все производственные помещения специально проектируют для уменьшения риска воздействия вредных веществ на организм сотрудников предприятия (СП 4079-86). Для оценки и контроля данного риска необходимо проводить гигиенический мониторинг воздуха рабочей зоны в производственных помещениях [10–12].

На сегодняшний день на территории России действует ряд приказов, ГОСТов, методических указаний (МУ) и руководств, касающихся гигиенического мониторинга воздуха рабочей зоны и устанавливающих единые требования к проведению данного мероприятия (ГОСТ 12.1.016–79, ГОСТ Р 54578–2011, ГОСТ Р ИСО 15767–2012, МУ 4945–88, МУК 4.1.2468–09, Р 2.2.2006–05), в частности на предприятиях фармацевтической промышленности (МУ 1.1.726–98). Тем не менее, разработка и утверждение соответствующих индивидуальных методик для каждого конкретного вещества является обязательным законодательным требованием для всех производственных предприятий.

Таким образом, настоящий обзор посвящен вопросу организации и проведения гигиенического мониторинга загрязненности воздуха рабочей зоны твердыми частицами на фармацевтических предприятиях.

Порядок оценки загрязненности воздуха рабочей зоны

В рамках государственного регулирования основным критерием оценки загрязненности воздуха рабочей зоны является предельно допустимая концентрация вредных веществ в воздухе рабочей зоны (ПДКрз) (ГН 2.2.5.1313–03) или, если норма ПДК не установлена, то утверждается временный норматив – ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны (ГН 2.2.5.2308–07). Оба критерия определяются

по токсикометрическим параметрам и физико-химическим свойствам веществ (МУ 4000–85) [13]. ПДКрз измеряется в мг/м^3 и определяется как концентрация, которая при ежедневной (кроме выходных дней) работе в течение 8 ч и не более 40 ч в неделю, в течение всего рабочего стажа не должна вызывать заболеваний или отклонений в состоянии здоровья, обнаруживаемых современными методами исследования в процессе работы или в отдаленные сроки жизни нынешнего и последующего поколений (ГН 2.2.5.686–98). Рабочей зоной считается пространство высотой до 2 м над уровнем пола или площадки, на котором находятся места постоянного или временного пребывания работающих (ГН 2.2.5.686–98). В соответствии с Р 2.2.755–99 выделяют два основных вида ПДКрз:

- среднесменная ПДК (ПДКсс.рз) – предельная концентрация, усредненная за 8-часовую рабочую смену;
- максимальная ПДК (ПДКм.рз) – максимальная концентрация, возникающая при ведении технологического процесса, усредненная при отборе проб за промежуток времени, равный 15 мин.

На основании ПДКрз осуществляется отнесение условий труда к определенному классу (подклассу) (приказ № 33н от 24 января 2014 г.). Содержание вредных веществ в воздухе рабочей зоны не должно превышать ПДКрз (ГОСТ 12.1.005–88), а в случае его превышения должно быть проведено расследование (СП 4079–86). Таким образом, гигиенический мониторинг воздуха рабочей зоны на фармацевтическом предприятии позволяет обеспечивать контроль за превышением ПДКрз. Однако, это не единственная причина организации гигиенического мониторинга.

Причины проведения гигиенического мониторинга воздуха рабочей зоны

Гигиенический мониторинг воздуха рабочей зоны позволяет оценить загрязненность воздуха вредными веществами, что в свою очередь необходимо для следующих мероприятий:

- соблюдение нормативов ПДК и внутриорганизационных стандартов;
- создание и учреждение внутриорганизационных стандартов;
- проверка эффективности мер по предотвращению загрязнения на производстве;
- создание мер по предотвращению загрязнения на производстве;
- проверка новых технологических процессов;
- проведение эпидемиологических исследований [14];
- информирование персонала о загрязненности их рабочей зоны и об уровне риска;
- определение необходимых СИЗ и СИЗОД;
- определение необходимости наблюдения за состоянием здоровья сотрудников [15];
- страхование [16].

Проведение гигиенического мониторинга воздуха рабочей зоны на фармацевтических предприятиях

Гигиенический мониторинг воздуха включает в себя два взаимосвязанных этапа – пробоотбор и анализ проб. Пробоотбор заключается в отборе проб аналита из известного объема воздуха (в случае проб воздуха) или сбор проб аналита с поверхности известной площади (в случае смывов с поверхности), а также в обеспечении сохранности аналита с помощью носителя до проведения анализа. Собственно, анализ состоит из смыва аналита с носителя и его последующего количественного определения подходящим методом.

Пробоотбор. Для отбора проб воздуха необходимо подготовить устройство для пробоотбора, состоящее из нескольких элементов:

- ✓ Портативный насос для аспирации воздуха через все пробоотборное устройство[1]. Насос является конечным звеном пробоотборника, питается от батареи, должен быть легким и не мешать оператору при работе [15]. Скорость потока воздуха (мл/мин), обеспечиваемая насосом, зависит от определяемого вещества и должна быть указана в соответствующей методике. Стоит отметить, что объем отбираемого воздуха зависит от содержания в нем определяемого вредного вещества: чем меньше содержание вещества, тем, соответственно, больший объем воздуха требуется. Важно также понимать, что скорость потока воздуха, отображаемая на дисплее насоса, не должна приниматься за точно установленную и в связи с этим использоваться в расчетах. Для определения точного значения скорости потока воздуха необходима калибровка насоса.
- ✓ Калибратор, позволяющий установить точную скорость потока воздуха, проходящего через устройство для пробоотбора. Существуют калибраторы разного принципа действия: основанные на движении мыльной плёнки, электрические поршневые и ротаметры [15]. При проведении гигиенического мониторинга воздуха наиболее часто используются первые два, так как они отличаются большей точностью. Калибраторы также подвергаются ежегодной калибровке[2]. Калибровка насосов для отбора проб проводится в начале и в конце смены/периода взятия проб[3] [17], что позволяет узнать действительную скорость по-

[1] Dolet D., Beauchamp G. Sampling Guide for Air Contaminants in the Workplace. Available at: http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/T-15.pdf. Accessed: 24.08.2020.

[2] OSHA Technical Manual (OTM) Section II Chapter 1 – Personal Sampling for Air Contaminants. Available at: https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_ii/otm_ii_1.html. Accessed: 24.08.2020.

[3] Там же.

тока воздуха, необходимую для расчета концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Поэтому важно крайне ответственно и с особой осторожностью относиться к калибровке насоса [15].

- ✓ Пробоотборник, который по своей сути выполняет роль держателя фильтра и с насосом соединен с помощью трубок. Таким образом пробоотборник является начальным звеном устройства для пробоотбора. Существует множество типов пробоотборников различной конструкции, при этом общепринятого типа не установлено [18]. Наиболее используемым среди них для гигиенического мониторинга воздуха на фармацевтическом предприятии является пробоотборник IOM, разработанный в Институте Гигиены Труда (Institute of Occupational Medicine, Эдинбург, Соединенное Королевство) [19], в котором используются фильтры с диаметром пор 25 мм [20, 21].
- ✓ Фильтр, который закрепляется в пробоотборнике таким образом, чтобы было возможно аспирировать твердые частицы, находящиеся в воздухе в момент отбора пробы. Фильтры могут быть изготовлены из различных материалов [22, 23]. Фильтр подбирается исходя из свойств определяемого вредного вещества, поскольку использование неподходящего фильтра может привести к ошибкам в результатах, что, ко всему прочему, также является одной из причин, обуславливающих необходимость разработки индивидуальной методики [15, 24, 25]. Фильтры, изготовленные, соответственно, из сложных эфиров целлюлозы, политетрафторэтилена и поливинилхлорида, обладают наибольшей эффективностью удержания частиц [26] и, поэтому наиболее часто используются для целей гигиенического мониторинга воздуха.
- ✓ Транспортировочная клипса, предназначенная для хранения и транспортировки фильтра, содержащего аналит. Как правило используется специальная клипса, предохраняющая его от нежелательной контаминации.
- ✓ Соединительные трубки, которые как уже было упомянуто выше, используются для обеспечения контакта между насосом и пробоотборником, а также для присоединения насоса к калибратору на стадии калибровки. Трубки должны обладать достаточной прочностью и гибкостью во избежание утечки и для обеспечения комфортных условий работы оператора[1].

Резюмируя вышеизложенное, устройство для пробоотбора представляет собой откалиброванный портативный насос, соединенный трубками с пробоотборником, несущим соответствующий аналиту фильтр. В рабочем режиме насоса, все твердые частицы, находящиеся в воздухе рабочей зоны, концентрируются на фильтре. Фильтр затем помещают в транспортную клипсу, на которой указывают номер отобранной пробы.

Стоит также отметить, что при принятии решения об использовании конкретного устройства для отбора проб независимо от его принципа действия целесообразно проводить оценку эффективности его работы соответствующими валидированными методами (ГОСТ Р ЕН 13205–2010), на основании чего в дальнейшем делают вывод о соответствии специфических характеристик данного пробоотборника установленным нормативам (ГОСТ Р 59670–2021).

По типу пробоотбора выделяют:

- ✓ Персональные пробы, которые служат для измерения уровня вредных веществ в рабочей зоне конкретного оператора без СИЗОД во время работы в производственном помещении [15]. Устройство для пробоотбора закрепляется на одежде работника на весь период отбора проб, причем пробоотборник располагается непосредственно в зоне дыхания оператора – на расстоянии 20–30 см от носа и рта[2], либо с максимальным приближением к ней – на высоте 1,5 м от пола при работе стоя и 1 м – при работе сидя (Р 2.2.2006–05). Если персонал использует СИЗОД, то пробоотборник крепится с наружной стороны СИЗОД. Поскольку СИЗОД не в полной мере способны обеспечить защиту органов дыхания человека [27], то для оценки воздействия вредных веществ на работника, использующего СИЗОД, целесообразно разместить пробоотборник с внутренней стороны СИЗОД, однако это не представляется возможным для СИЗОД без принудительной подачи воздуха, так как в таком случае нарушается область обтюрации, обеспечивающая основную защиту органов дыхания работника.

Существует два подхода к отбору персональных проб. Первый подход подразумевает под собой установку устройства для пробоотбора на одежде оператора, наиболее подверженного воздействию вредных веществ. Таким образом, если в результате будет установлено, что данный работник не подвержен значительному воздействию вредных веществ в воздухе рабочей зоны, можно будет сделать вывод о том, что остальные работники также не будут ему подвергаться. При другом подходе отбор проб производится при размещении устройства для отбора проб на одежде всех присутствующих в рабочей зоне операторов[3].

[1] OSHA Technical Manual (OTM) Section II Chapter 1 – Personal Sampling for Air Contaminants. Available at: https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_ii/otm_ii_1.html. Accessed: 24.08.2020.

[2] Monitoring strategies for toxic substances. Available at: https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/hsg173.pdf. Accessed: 24.08.2020.

[3] BS EN 689:1996; Leidel N. A., Busch K. A., Lynch J. R. Occupational Exposure Sampling Strategy Manual, NIOSH Publication. Available at: https://www.cdc.gov/niosh/docs/77-173/pdfs/77-173.pdf?id=10.26616/NIOSHPUB77173. Accessed: 24.08.2020.

✓ Стационарные пробы, которые служат для измерения уровня вредных веществ в воздухе в определенной части рабочей зоны. Как правило, стационарные пробы не могут быть использованы для оценки воздействия вредных веществ на персонал, так как операторы часто перемещаются по всей территории рабочей зоны, то есть они не подвержены в течение продолжительного времени воздействию вредных веществ, содержащихся в определенной точке рабочей зоны [15]. Но стационарные пробы могут быть использованы для определения и оценки возможных источников загрязнения воздуха[1]. Точку для установки устройства для отбора стационарной пробы выбирают исходя из поставленной задачи (оценка источников загрязнения воздуха и выявление потенциально опасных участков рабочей зоны; оценка эффективности работы вентиляционной системы; мониторинг фактического содержания вредных веществ и установление их соответствия максимальным или среднесменным ПДК) (Р 2.2.2006–05).

Выбор стратегии пробоотбора зависит от поставленной задачи, решение которой обеспечивает проведение гигиенического мониторинга. Существует два основных варианта отбора проб: долгосрочный и краткосрочный [28, 29].

Долгосрочный пробоотбор проводится в течение 6–12 часов с целью определения среднего уровня воздействия вредных веществ на персонал за рабочую смену [17]. При этом непосредственно пробоотбор может быть выполнен как отбором одной пробой в течение полной рабочей смены, так и серией последовательного отбора проб, покрывающих весь рабочий период или его часть[2]. Количество проб зависит от длительности отбора одной пробы, числа технологических операций, их продолжительности. В таблице 1 приведено рекомендуемое минимальное число проб в зависимости от продолжительности пробоотбора (Р 2.2.2006–05).

Краткосрочный пробоотбор применяется для определения непродолжительного по времени увеличения уровня воздействия или пика воздействия вредных веществ во время рабочей смены. Например, при завышенных показаниях долгосрочных проб, краткосрочный пробоотбор помогает выявить конкретный источник или причину данного изменения. Как правило, длительность краткосрочного пробоотбора для химических веществ составляет 15 минут, а для аэрозолей преимущественно фиброгенного действия (АПФД) – 30 мин. При определении концентрации раздражающих веществ или веществ, вызывающих острое отравление при их непродолжительном воздействии, время пробоотбора должно быть максимально сокращено, насколько позволяет метод определения вещества (Р 2.2.2006–05). Для точного отбора краткосрочных проб необходимо иметь подробное понимание используемой технологии, применяемого оборудования и методики производства, так как требуется определить наиболее вероятное место, время и кратность возникновения возможного повышения концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны [30].

Таблица 1. Количество проб в зависимости от продолжительности отбора одной пробы

Table 1. The number of samples depending on the duration of one sampling

Продолжительность отбора одной пробы **Duration of sampling per sample**	**Минимальное количество проб** **Minimum number of samples**
До 10 секунд Up to 10 seconds	30
От 10 секунд до 1 минуты 10 seconds to 1 minute	20
От 1 до 5 минуты 1 to 5 minutes	12
От 5 до 15 минут 5 to 15 minutes	4
От 30 минут до 1 часа 30 minutes to 1 hour	3
От 1 до 2 часов 1 to 2 hours	2
Более 2 часов More than 2 hours	1

Примечание. Р 2.2.2006–05. 2.2. Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29.07.2005).

Note. R 2.2.2006–05. 2.2. Labor hygiene. Guidelines for the hygienic assessment of factors of the working environment and the labor process. Criteria and classification of working conditions (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on July 29, 2005).

Для оценки загрязнения воздуха также используют смывы с поверхностей (мебели, оборудования, пола и других) на которых могут оседать частицы вредных веществ из воздуха. Для этого используют свабы, которые представляют собой стерильные зонд-тампоны, предназначенные для взятия проб на анализ. Сваб состоит из тканевой головки, выполняющей функцию носителя пробы, и держателя. Материал для изготовления головки подбирается в зависимости от аналита. Наиболее распространенные материалы – хлопок, вискоза, дакрон. В некоторых случаях сваб может быть заменен стерильной салфеткой. Перед пробоотбором, головку сваба смачивают

[1] Monitoring strategies for toxic substances. Available at: https://www.hse.gov.uk/pubns/priced/hsg173.pdf. Accessed: 24.08.2020.

[2] Leidel N. A., Busch K. A., Lynch J. R. Occupational Exposure Sampling Strategy Manual, NIOSH Publication. Available at: https://www.cdc.gov/niosh/docs/77-173/pdfs/77-173.pdf?id=10.26616/NIOSHPUB77173. Accessed: 24.08.2020.

растворителем, затем проводят смыв с заранее выбранной поверхности. Растворитель также подбирается исходя из свойств аналита. Как правило, это дистиллированная вода или этанол[1].

При отборе проб используют трафарет. Трафарет представляет собой бумажную рамку квадратной формы шириной 2 см и внутренней стороной квадрата 10 см, следовательно, площадь внутреннего квадрата рамки составляет 100 см^2, что соответствует усредненной площади ладони человека[2]. Таким образом, трафарет определяет площадь смыва с поверхности – 100 см^2. Для хранения и транспортировки пробы на носителе до проведения анализа применяют пробирку или «зип-лок» пакет.

Таким образом, выполнение смыва с поверхности, площадь которой, как правило, равняется 100 см^2, осуществляется с использованием сваба, смоченного в соответствующем аналиту растворителе. После смыва сваб с отобранной пробой герметично закрывают в пробирке/«зип-лок» пакете, на которой указывают номер пробы[3] [32].

Пробоотбор производится в конце смены, или в конце технологического процесса. Выбор места для смыва проводится по локальным актам предприятия или в наиболее загрязненном месте. Возможно взятие смывов с СИЗОД, а также рук операторов для оценки уровня вредных веществ, попавших на кожу работника без СИЗ [33]. Нормативами для оценки допустимого содержания аналита в смывах с поверхностей являются внутриорганизационные стандарты. Единица измерения концентрации аналита для смывов с поверхности – мг/100 см^2.

Важнейшей составляющей мониторинга является ведение записей во время пробоотбора, позволяющих в дальнейшем правильно интерпретировать результаты анализа. Требования к оформлению протоколов проведения разных видов контроля загрязненности воздуха указаны в Приложении 9 Р 2.2.2006–05. Протоколы проведения гигиенического мониторинга воздуха рабочей зоны обязательно должны содержать следующую информацию: дату отбора пробы; количество проб и длительность (начало и окончание) отбора проб; название технологического процесса, сопряженного с отбором проб; ФИО оператора, на котором установлено устройство для отбора персональной пробы или, в случае отбора стационарной пробы, подробное описание точки установки устройства для пробоотбора; фиксирование (желательно посредством фотофиксации) действий операторов, повлекших за собой возможное увеличение содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны[4] [17]. На некоторых предприятиях для облегчения ведения записей проведения гигиенического мониторинга воздуха рабочей зоны разработаны и утверждены специальные формы протоколов.

Если лаборатория, ответственная за анализ проб, находится вне предприятия, как например при аутсорсинге, то необходимо обеспечить надлежащие условия хранения и транспортировки проб до места проведения анализа. Как было описано выше, пробы отобранного воздуха хранятся и транспортируются в специальных клипсах, а смывы с поверхности в пластиковых пробирках или полиэтиленовых пакетах. Указанные меры необходимы для предотвращения контаминации пробы и обеспечения ее физической и химической целостности до проведения анализа (ГОСТ Р 59670–2021). Для предупреждения деградации проб их хранение и перевозку осуществляют в специальных условиях, зависящих напрямую от свойств аналита. К таким условиям относятся температура и относительная влажность, а также состояние вещества при хранении (в твердом виде или в растворе). Условия хранения и транспортировки проб устанавливаются внутриорганизационными стандартами на каждое конкретное вещество.

Анализ проб. После доставки в аналитическую лабораторию пробы смывают с носителя соответствующим растворителем, указанным в индивидуальной методике на определяемое вещество [34], после чего проводят количественный анализ. Особенность количественного анализа проб воздуха и, в некоторой степени, смывов с поверхности состоит в том, что концентрация вредных веществ в воздухе находится на уровне следовых количеств, поэтому для количественного определения используют высокочувствительные физико-химические методы, как правило, хроматографические – газовую или высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС или ВЭЖХ-МС)[5] [14, 35], а также ВЭЖХ с флуориметрическим детектированием[6] [20].

[1] OSHA Technical Manual (OTM) Section II Chapter 2 – Surface Contaminants, Skin Exposure, Biological Monitoring and Other Analyses. Available at: https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_ii/otm_ii_2.html#Wipe_Sampling_BioMonitoring. Accessed: 24.08.2020

[2] OSHA Technical Manual (OTM) Section II Chapter 2 – Surface Contaminants, Skin Exposure, Biological Monitoring and Other Analyses. Available at: https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_ii/otm_ii_2.html#Wipe_Sampling_BioMonitoring. Accessed: 24.08.2020.

[3] Evaluation Guidelines for Surface Sampling Methods. Available at: https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/surfacesampling/surfacesampling.pdf. Accessed: 24.08.2020.

[4] OSHA Technical Manual (OTM) Section II Chapter 1 – Personal Sampling for Air Contaminants. Available at: https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_ii/otm_ii_1.html. Accessed: 24.08.2020.

[5] OSHA Technical Manual (OTM) Section II Chapter 2 – Surface Contaminants, Skin Exposure, Biological Monitoring and Other Analyses. Available at: https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_ii/otm_ii_2.html#Wipe_Sampling_BioMonitoring. Accessed: 24.08.2020.

[6] Kennedy E. R., Fischbach T. J., Song R., Eller P. M., Shulman S. A. Guidelines for Air Sampling and Analytical Method Development and Evaluation. Available at: https://www.cdc.gov/niosh/docs/95-117/pdfs/95-117.pdf?id=10.26616/NIOSHPUB95117. Accessed: 24.08.2020.

Расчеты содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны проводят в соответствии с ГОСТом 12.1.016-79.

Концентрацию вредных веществ (*C*), отобранных из воздуха с концентрированием и переведенных в раствор, вычисляют по следующей формуле:

$$C = \frac{m}{V_a} \cdot \frac{V_{общ.}}{V_{20}},$$

где *m* – количество вещества, найденное в анализируемом объеме раствора, мкг; $V_{общ.}$ – общий объем раствора, см^3; V_a – объем раствора, взятого для анализа, см^3; V_{20} – объем воздуха, отобранный для анализа, приведенный к нормальным условиям (при температуре 293 К (20 °С) и атмосферном давлении 101,3 кПа (760 мм рт.ст.), л.

Концентрацию вредных веществ (*C*), отобранных из воздуха без концентрирования, вычисляют по следующей формуле:

$$C = \frac{m}{V_{20}},$$

где *m* – количество вещества, найденное в анализируемом объеме раствора, мкг; V_{20} – объем воздуха, отобранный для анализа, приведенный к нормальным условиям (при температуре 293 К (20 °С) и атмосферном давлении 101,3 кПа (760 мм рт.ст.), л.

Концентрацию вредных веществ (*C*), определяемых в смывах с поверхности, вычисляют по следующей формуле:

$$C = \frac{m}{100\,m^2},$$

где *m* – количество вещества, найденное в анализируемом объеме раствора, мг.

При любых измерениях необходимо проводить расчет погрешностей измерения. Суммарная погрешность измерения складывается из суммы неисключенных остатков систематической и случайной погрешностей. В случае измерений концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны неисключенная систематическая погрешность обусловливается погрешностью приготовления растворов, погрешностью приготовления градуировочных смесей вредных веществ с воздухом, погрешностью прибора, погрешностью построения градуировочного графика, погрешностью отбора проб воздуха и погрешностью самого измерения (ГОСТ 12.1.016–79).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в настоящем обзоре универсальный подход является полезным инструментом в разработке индивидуальных методик организации и проведения гигиенического мониторинга воздуха рабочей зоны для конкретных веществ. С помощью описанного подхода фармацевтические предприятия смогут не только оценить содержание вредных веществ в воздухе рабочей зоны, а в дальнейшем осуществлять контроль за их допустимым уровнем, но также выявить и устранить недостатки/нарушения в технологическом процессе, обуславливающие возможное повышение концентрации вредных веществ, что позволит скорректировать условия труда, определить необходимость использования персоналом соответствующих СИЗ и другое. Данные мероприятия существенно повысят уровень безопасности на фармацевтических предприятиях и в значительной степени снизят влияние факторов риска на здоровье сотрудников, непосредственно контактирующих с АФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Heron R. J., Pickering F. C. Health effects of exposure to active pharmaceutical ingredients (APIs). *Occup Med (Lond)*. 2003;53(6):357–362. DOI: 10.1093/occmed/kqg115.
2. Teichman R. F., Fallon L. F., Brandt-Rauf P. W. Health effects on workers in the pharmaceutical industry: a review. *J Soc Occup Med*. 1988;38(3):55–57. DOI: 10.1093/occmed/38.3.55.
3. Raju S., Siddharthan T., McCormack M. C. Indoor Air Pollution and Respiratory Health. *Clin Chest Med*. 2020;41(4):825–843. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.08.014.
4. Tiotiu A. I., Novakova P., Nedeva D., Chong-Neto H. J., Novakova S., Steiropoulos P., Kowal K. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6212. DOI: 10.3390/ijerph17176212.
5. Birmili W., Kolossa-Gehring M., Valtanen K., Dębiak M., Salthammer T. Schadstoffe im Innenraum – aktuelle Handlungsfelder. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(6):656–666. DOI: 10.1007/s00103-018-2737-8.
6. Farmer D. K., Vance M. E. Indoor air: sources, chemistry and health effects. *Environ Sci Process Impacts*. 2019;21(8):1227–1228. DOI: 10.1039/c9em90035g.
7. Guengerich F. P. Mechanisms of drug toxicity and relevance to pharmaceutical development. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26(1):3–14. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-10-rv-062.
8. Axon M. W., Farris J. P., Mason J. Handling highly potent active pharmaceutical ingredients Equipment containment performance. *Chimica Oggi – Chemistry Today*. 2008;26(2):57–61.
9. Faber M. J., Galati G., Dinyer J. S. Handling of Highly Potent Pharmaceutical Compounds. *Chimica Oggi – Chemistry Today*. 2014;32(3):34–38.
10. Calhoun D. M., Coler A. B., Nieusma J. L. Strategies for preventing occupational exposure to potent compounds. *Toxicol Mech Methods*. 2011;21(2):93–96. DOI: 10.3109/15376516.2010.484621.
11. González-Martín J., Kraakman N. J. R., Pérez C., Lebrero R., Muñoz R. A state-of-the-art review on indoor air pollution and strategies for indoor air pollution control. *Chemosphere*. 2021;262:128376. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.128376.
12. Amoatey P., Omidvarborna H., Baawain M. S., Al-Mamun A. Indoor air pollution and exposure assessment of the gulf cooperation council countries: A critical review. *Environ Int*. 2018;121:491–506. DOI: 10.1016/j.envint.2018.09.043.
13. Саноцкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия). М.: Медицина; 1970. 342 с.
14. Ragazzi M. Air Quality: Monitoring, Measuring, and Modeling Environmental Hazards. New York: Apple Academic Press; 2016. 306 p.
15. McDermott H. J. Air Monitoring for Toxic Exposures. Hoboken, N. J.: John Wiley & Sons, Inc.; 2004. 688 p.

16. Shockey T. M., Babik K. R., Wurzelbacher S. J., Moore L. L., Bisesi M. S. Occupational exposure monitoring data collection, storage, and use among state-based and private workers' compensation insurers. *J Occup Environ Hyg*. 2018;15(6):502–509. DOI: 10.1080/15459624.2018.1453140.
17. Boss M. J., Day D. W. Air Sampling and Industrial Hygiene Engineering. Boca Raton: CRC Press; 2001. 296 p.
18. Baron P. A. Personal Aerosol Sampler Design: A Review. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 1998;13(5):313–320. DOI: 10.1080/1047322x.1998.10390088.
19. Mark D., Vincent J. H. A new personal sampler for airborne total dust in workplaces. *Ann Occup Hyg*. 1986;30(1):89–102. DOI: 10.1093/annhyg/30.1.89.
20. Binks S. P. Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work. *Occup Med (Lond)*. 2003;53(6):363–370. DOI: 10.1093/occmed/kqg116.
21. Kenny L. C., Aitken R. J., Baldwin P. E. J., Beaumont G. C., Maynard A. D. The Sampling Efficiency of Personal Inhalable Aerosol Samplers in Low Air Movement Environments. *Journal of Aerosol Science*. 1999;30(5):627–638. DOI: 10.1016/s0021-8502(98)00752-6.
22. Harper M. Assessing workplace chemical exposures: the role of exposure monitoring. *J Environ Monit*. 2004;6(5):404–412. DOI: 10.1039/b314697a.
23. Vincent J. H. Aerosol Sampling. Science, Standards, Instrumentation and Applications. John Wiley & Sons, Ltd; 2007. 640 p.
24. Dugheri S., Mucci N., Cappelli G., Bonari A., Garzaro G., Marrubini G., Bartolucci G., Campagna M., Arcangeli G. Monitoring of Air-Dispersed Formaldehyde and Carbonyl Compounds as Vapors and Adsorbed on Particulate Matter by Denuder-Filter Sampling and Gas Chromatographic Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(11):1969. DOI: 10.3390/ijerph16111969.
25. Jilkova S. R., Melymuk L., Klanova J. Emerging investigator series: air conditioning filters as a sampler for semi-volatile organic compounds in indoor and near-building air. *Environ Sci Process Impacts*. 2020;22(12):2322–2331. DOI: 10.1039/d0em00284d.
26. Soo J. C., Monaghan K., Lee T., Kashon M., Harper M. Air sampling filtration media: Collection efficiency for respirable size-selective sampling. *Aerosol Sci Technol*. 2016;50(1):76–87. DOI: 10.1080/02786826.2015.1128525.
27. Кириллов В. Ф., Бучнев А. А., Чиркин А. В. О средствах индивидуальной защиты органов дыхания работающих (обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 2013;(4):25–31.
28. Anna D. H. Occupational Environment – Its Evaluation, Control, and Management. Fairfax: AIHA Publication; 2011.
29. Connor T. H., Smith J. P. New approaches to wipe sampling methods for antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2016;1(3):107–114. DOI: 10.1515/pthp-2016-0009
30. Hebisch R., Fricke H. H., Hahn J. U., Lahaniatis M. Sampling and determining aerosols and their chemical components. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Part III: Air Monitoring Methods. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 2005. 196 p.
31. Sampling and Analysis of Toxic Organics in the Atmosphere**:** A symposium. Philadelphia: American Society for Testing and Materials; 1980. 192 p.
32. Caplan K. J. The Significance of Wipe Samples. *American Industrial Hygiene Association Journal*. 1993;54(2):70–75. DOI: 10.1080/15298669391354342.
33. Другов Ю. С., Беликов А. Б., Дъякова Г. А., Тульчинский В. М. Методы анализа загрязнений воздуха. М.: Химия; 1984. 384 с.
34. Rajapakse M. Y., Borras E., Fung A. G., Yeap D., McCartne M. M., Fabia F. M., Kenyon N. J., Davis C. E. An environmental air sampler to evaluate personal exposure to volatile organic compounds. *Analyst*. 2021;146(2):636–645. DOI: 10.1039/d0an01521k.
35. Paul R., Smith S., Gent L., Sutherill R. Air monitoring for synthetic cannabinoids in a UK prison: Application of personal air sampling and fixed sequential sampling with thermal desorption two-dimensional gas chromatography coupled to time-of-flight mass spectrometry. *Drug Test Anal*. 2021;13(9):1678–1685. DOI: 10.1002/dta.3101 34.

REFERENCES

1. Heron R. J., Pickering F. C. Health effects of exposure to active pharmaceutical ingredients (APIs). *Occup Med (Lond)*. 2003;53(6):357–362. DOI: 10.1093/occmed/kqg115.
2. Teichman R. F., Fallon L. F., Brandt-Rauf P. W. Health effects on workers in the pharmaceutical industry: a review. *J Soc Occup Med*. 1988;38(3):55–57. DOI: 10.1093/occmed/38.3.55.
3. Raju S., Siddharthan T., McCormack M. C. Indoor Air Pollution and Respiratory Health. *Clin Chest Med*. 2020;41(4):825–843. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.08.014.
4. Tiotiu A. I., Novakova P., Nedeva D., Chong-Neto H. J., Novakova S., Steiropoulos P., Kowal K. Impact of Air Pollution on Asthma Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(17):6212. DOI: 10.3390/ijerph17176212.
5. Birmili W., Kolossa-Gehring M., Valtanen K., Dębiak M., Salthammer T. Schadstoffe im Innenraum – aktuelle Handlungsfelder. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(6):656–666. DOI: 10.1007/s00103-018-2737-8.
6. Farmer D. K., Vance M. E. Indoor air: sources, chemistry and health effects. *Environ Sci Process Impacts*. 2019;21(8):1227–1228. DOI: 10.1039/c9em90035g.
7. Guengerich F. P. Mechanisms of drug toxicity and relevance to pharmaceutical development. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2011;26(1):3–14. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-10-rv-062.
8. Axon M. W., Farris J. P., Mason J. Handling highly potent active pharmaceutical ingredients Equipment containment performance. *Chimica Oggi – Chemistry Today*. 2008;26(2):57–61.
9. Faber M. J., Galati G., Dinyer J. S. Handling of Highly Potent Pharmaceutical Compounds. *Chimica Oggi – Chemistry Today*. 2014;32(3):34–38.
10. Calhoun D. M., Coler A. B., Nieusma J. L. Strategies for preventing occupational exposure to potent compounds. *Toxicol Mech Methods*. 2011;21(2):93–96. DOI: 10.3109/15376516.2010.484621.
11. González-Martín J., Kraakman N. J. R., Pérez C., Lebrero R., Muñoz R. A state-of-the-art review on indoor air pollution and strategies for indoor air pollution control. *Chemosphere*. 2021;262:128376. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2020.128376.
12. Amoatey P., Omidvarborna H., Baawain M. S., Al-Mamun A. Indoor air pollution and exposure assessment of the gulf cooperation council countries: A critical review. *Environ Int*. 2018;121:491–506. DOI: 10.1016/j.envint.2018.09.043.
13. Sanotskiy I. V. *Metody opredeleniya toksichnosti i opasnosti khimicheskikh veshchestv (toksikometriya)* [Methods for determining the toxicity and hazard of chemicals (toxicometry)]. Moscow: Meditsina; 1970. 342 p. (In Russ.)
14. Ragazzi M. Air Quality: Monitoring, Measuring, and Modeling Environmental Hazards. New York: Apple Academic Press; 2016. 306 p.
15. McDermott H. J. Air Monitoring for Toxic Exposures. Hoboken, N. J.: John Wiley & Sons, Inc.; 2004. 688 p.
16. Shockey T. M., Babik K. R., Wurzelbacher S. J., Moore L. L., Bisesi M. S. Occupational exposure monitoring data collection, storage, and use among state-based and private workers' compensation insurers. *J Occup Environ Hyg*. 2018;15(6):502–509. DOI: 10.1080/15459624.2018.1453140.
17. Boss M. J., Day D. W. Air Sampling and Industrial Hygiene Engineering. Boca Raton: CRC Press; 2001. 296 p.
18. Baron P. A. Personal Aerosol Sampler Design: A Review. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 1998;13(5):313–320. DOI: 10.1080/1047322x.1998.10390088.

19. Mark D., Vincent J. H. A new personal sampler for airborne total dust in workplaces. *Ann Occup Hyg*. 1986;30(1):89–102. DOI: 10.1093/annhyg/30.1.89.
20. Binks S. P. Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work. *Occup Med (Lond)*. 2003;53(6):363–370. DOI: 10.1093/occmed/kqg116.
21. Kenny L. C., Aitken R. J., Baldwin P. E. J., Beaumont G. C., Maynard A. D. The Sampling Efficiency of Personal Inhalable Aerosol Samplers in Low Air Movement Environments. *Journal of Aerosol Science*. 1999;30(5):627–638. DOI: 10.1016/s0021-8502(98)00752-6.
22. Harper M. Assessing workplace chemical exposures: the role of exposure monitoring. *J Environ Monit*. 2004;6(5):404–412. DOI: 10.1039/b314697a.
23. Vincent J. H. Aerosol Sampling. Science, Standards, Instrumentation and Applications. John Wiley & Sons, Ltd; 2007. 640 p.
24. Dugheri S., Mucci N., Cappelli G., Bonari A., Garzaro G., Marrubini G., Bartolucci G., Campagna M., Arcangeli G. Monitoring of Air-Dispersed Formaldehyde and Carbonyl Compounds as Vapors and Adsorbed on Particulate Matter by Denuder-Filter Sampling and Gas Chromatographic Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(11):1969. DOI: 10.3390/ijerph16111969.
25. Jilkova S. R., Melymuk L., Klanova J. Emerging investigator series: air conditioning filters as a sampler for semi-volatile organic compounds in indoor and near-building air. *Environ Sci Process Impacts*. 2020;22(12):2322–2331. DOI: 10.1039/d0em00284d.
26. Soo J. C., Monaghan K., Lee T., Kashon M., Harper M. Air sampling filtration media: Collection efficiency for respirable size-selective sampling. *Aerosol Sci Technol*. 2016;50(1):76–87. DOI: 10.1080/02786826.2015.1128525.
27. Kirillov V. F., Buchnev A. A., Chirkin A. V. On personal respiratory protection equipment for workers (literature review). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya = Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2013;(4):25–31. (In Russ.)
28. Anna D. H. Occupational Environment – Its Evaluation, Control, and Management. Fairfax: AIHA Publication; 2011.
29. Connor T. H., Smith J. P. New approaches to wipe sampling methods for antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. *Pharm Technol Hosp Pharm*. 2016;1(3):107–114. DOI: 10.1515/pthp-2016-0009
30. Hebisch R., Fricke H. H., Hahn J. U., Lahaniatis M. Sampling and determining aerosols and their chemical components. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Part III: Air Monitoring Methods. Weinheim: Wiley-VCH Verlag; 2005. 196 p.
31. Sampling and Analysis of Toxic Organics in the Atmosphere**:** A symposium. Philadelphia: American Society for Testing and Materials; 1980. 192 p.
32. Caplan K. J. The Significance of Wipe Samples. *American Industrial Hygiene Association Journal*. 1993;54(2):70–75. DOI: 10.1080/15298669391354342.
33. Drugov Yu. S., Belikov A. B., Dyakova G. A., Tulchinskiy V. M. *Metody analiza zagryazneniy vozdukha* [Methods of air pollution analysis]. Moscow: Khimiya; 1984. 384 p. (In Russ.)
34. Rajapakse M. Y., Borras E., Fung A. G., Yeap D., McCartne M. M., Fabia F. M., Kenyon N. J., Davis C. E. An environmental air sampler to evaluate personal exposure to volatile organic compounds. *Analyst*. 2021;146(2):636–645. DOI: 10.1039/d0an01521k.
35. Paul R., Smith S., Gent L., Sutherill R. Air monitoring for synthetic cannabinoids in a UK prison: Application of personal air sampling and fixed sequential sampling with thermal desorption two-dimensional gas chromatography coupled to time-of-flight mass spectrometry. *Drug Test Anal*. 2021;13(9):1678–1685. DOI: 10.1002/dta.3101 34.