

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-153-158>
УДК 614.35; 615.013



Оригинальная статья / Research article

Гигиенический мониторинг загрязненности воздуха рабочей зоны твердыми частицами тикагрелора на фармацевтическом предприятии

И. А. Пожарнов¹, А. С. Симаков¹, Н. А. Шульга¹✉, А. Ю. Савченко², О. И. Передеряев¹, Л. С. Сынова^{1,3}, Ю. В. Медведев^{1,3}, Е. Н. Фишер^{1,3}

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ), 115409, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 31

³ ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» (ООО «ЦФА»), 117246, Россия, г. Москва, Научный пр., д. 20, стр. 3

✉ Контактное лицо: Шульга Николай Андреевич. E-mail: shulga_n_a@student.sechenov.ru

ORCID: И. А. Пожарнов – <https://orcid.org/0000-0002-5721-1883>; А. С. Симаков – <https://orcid.org/0000-0002-3076-0030>; Н. А. Шульга – <https://orcid.org/0000-0001-8717-6161>;

А. Ю. Савченко – <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>; О. И. Передеряев – <https://orcid.org/0000-0003-4273-4355>;

Л. С. Сынова – <https://orcid.org/0000-0002-1844-1344>; Ю. В. Медведев – <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>; Е. Н. Фишер – <https://orcid.org/0000-0002-6456-7669>.

Статья поступила: 25.02.2022

Статья принята в печать: 13.05.2022

Статья опубликована: 25.05.2022

Резюме

Введение. Гигиенический мониторинг загрязненности воздуха на фармацевтическом предприятии является обязательным требованием законодательства Российской Федерации (приказов, стандартов, методических указаний и руководств). Данное требование следует из необходимости защиты персонала фармацевтического предприятия от воздействия неблагоприятных условий воздушной среды рабочей зоны, в которой могут находиться взвешенные твердые частицы активных фармацевтических субстанций (АФС). Несмотря на использование персоналом средств индивидуальной защиты органов дыхания и соблюдение требований охраны труда, риск для работников должен быть сведен к минимуму за счет регулярной оценки степени загрязнения воздуха.

Цель. Целью работы является проведение гигиенического мониторинга воздуха рабочей зоны тикагрелора – АФС лекарственного препарата Брилинта®.

Материалы и методы. Объектом данного исследования является АФС тикагрелор, а именно: образцы воздуха и смывы с поверхности предприятия ООО «АстраЗенка Индастриз», отобранные во время производства партий препарата Брилинта® (МНН – тикагрелор). Пробоотбор воздуха рабочей зоны проводился с использованием систем забора воздуха типа «ЮМ Sampler» с использованием как персональных, так и стационарных систем. Смывы с поверхности проводились трафаретным методом с использованием хлопковых свабов. Выбор точек для отбора проб осуществлялся таким образом, чтобы охватить все стадии технологического цикла производства. Впоследствии количественное определение тикагрелора в образцах проводился методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ детектированием (ВЭЖХ-УФ).

Результаты и обсуждения. При анализе количественного содержания тикагрелора в образцах были обнаружены 4 пробы воздуха и 25 смывов с поверхности с превышением допустимого содержания тикагрелора. Каждая проба была соотнесена с временем и местом ее отбора, были проанализированы возможные причины превышения нормативных значений в точках отбора проб.

Заключение. На фармацевтическом предприятии был проведен гигиенический мониторинг воздуха рабочей зоны на содержание АФС тикагрелора. Были получены и обработаны результаты измерений, на основании которых были предложены меры снижения концентрации тикагрелора в воздухе, необходимые для защиты персонала от неблагоприятного воздействия рабочей зоны. Данные меры включают в себя оптимизацию технологических операции и/или обучение персонала новым подходам к эксплуатации и очистке оборудования.

Ключевые слова: гигиенический мониторинг, воздух рабочей зоны, тикагрелор, ВЭЖХ-УФ

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 Н. А. Шульга провели сбор и анализ материала, подготовили текст статьи. А. Ю. Савченко и О. И. Передеряев выполняли общее руководство, научное консультирование и редактирование статьи. Л. С. Сынова, Ю. В. Медведев, Е. Н. Фишер проводили количественное определение тикагрелора в пробах.

Для цитирования: Пожарнов И. А., Симаков А. С., Шульга Н. А., Савченко А. Ю., Передеряев О. И., Сынова Л. С., Медведев Ю. В., Фишер Е. Н. Гигиенический мониторинг загрязненности воздуха рабочей зоны твердыми частицами тикагрелора на фармацевтическом предприятии. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2022;11(2):153–158. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-153-158>

Hygienic Monitoring of Working Area Air Pollution by Particulate Matter of ticagrelator in the Pharmaceutical Factory

Igor A. Pozharnov¹, Alexey S. Simakov¹, Nikolay A. Shulga¹✉, Alla Yu. Savchenko², Oleg I. Perederyaev¹, Lydia S. Synkova^{1,3}, Yuriy V. Medvedev^{1,3}, Elizaveta N. Fisher^{1,3}

¹ I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² National Research Nuclear University MEPHI (Moscow Engineering Physics Institute), 31, Kashirskoe highway, Moscow, 115409, Russia

³ LLC "CPHA", 20/3, Nauchny proezd, Moscow, 117246, Russia

✉ Corresponding author: Nikolay A. Shulga. E-mail: shulga_n_a@student.sechenov.ru

© Пожарнов И. А., Симаков А. С., Шульга Н. А., Савченко А. Ю., Передеряев О. И., Сынова Л. С., Медведев Ю. В., Фишер Е. Н., 2022

© Pozharnov I. A., Simakov A. S., Shulga N. A., Savchenko A. Yu., Perederyaev O. I., Synkova L. S., Medvedev Yu. V., Fisher E. N., 2022

ORCID: Igor A. Pozharnov – <https://orcid.org/0000-0002-5721-1883>; Alexey S. Simakov – <https://orcid.org/0000-0002-3076-0030>; Nikolay A. Shulga – <https://orcid.org/0000-0001-8717-6161>; Alla Yu. Savchenko – <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>; Oleg I. Perederyaev – <https://orcid.org/0000-0003-4273-4355>; Lydia S. Synkova – <https://orcid.org/0000-0002-1844-1344>; Yuriy V. Medvedev – <https://orcid.org/0000-0001-6720-4954>; Elizaveta H. Fisher – <https://orcid.org/0000-0002-6456-7669>.

Received: 25.02.2022 Revised: 13.05.2022 Published: 25.05.2022

Abstract

Introduction. Hygienic monitoring of air pollution at the pharmaceutical enterprise required by the law of the Russian Federation (orders, standards, methodological guidelines and guidelines). This requirement follows from the need to protect the personnel of the pharmaceutical plant from the adverse air conditions of the working area, which may contain suspended solids of active pharmaceutical ingredient (API). Despite the use of breathing equipment by staff and occupational safety requirements, the risk to workers should be minimized by regular assessment of air pollution.

Aim. The purpose of the study is to carry out hygienic monitoring of working area air ticagrelor – API of the medicinal preparation Brilinta®.

Materials and methods. The subject of this research is API ticagrelor including air and flush samples from the surface of LLC «AstraZenica Industries», collected during the production of the consignment of Brilinta® (MNN – ticagrelor). Air samples of the working area were collected using air intake systems of type "IOM Sampler", using both personal and stationary systems. Flushing from the surface is done by template v printing using cotton swaps. Sampling points selected to cover. All stages of the production cycle. Subsequently, the quantification of ticagrelor in samples was carried out by the method of high-efficiency liquid chromatography with UV detection (HPLC-UV).

Results and discussions. The quantitative determination showed that 4 air samples and 25 surface fluxes exceeding the allowable content of ticagrelor. Each sample was related to the time and place of sampling, and assumptions were made as to why the sample points exceeded the standard values.

Conclusion. At the pharmaceutical enterprise we have carried out hygienic monitoring of the working area air for the content of API ticagrelor. The results of the measurements were obtained and processed, on the basis of which measures were proposed to reduce the concentration of ticagrelor in the air in order to protect personnel from the adverse effects of the work area. These measures include optimization of process operations and/or training of personnel in new approaches to the operation and cleaning of equipment.

Keywords: hygienic monitoring, working area air, ticagrelor

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 Nikolay A. Shulga collected and analyzed the material, prepared the text of the article. Alla Yu. Savchenko and Oleg I. Perederyaev performed general guidance, scientific consulting and editing of the article. Lydia S. Synkova, Yuriy V. Medvedev, Elizaveta N. Fisher carried out the quantitative determination of ticagrelor in samples.

For citation: Pozharnov I. A., Simakov A. S., Shulga N. A., Savchenko A. Yu., Perederyaev O. I., Synkova L. S., Medvedev Yu. V., Fisher E. N. Hygienic monitoring of working area air pollution by particulate matter of ticagrelor in the pharmaceutical factory. *Drug development & registration*. 2022;11(2):153–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-153-158>

ВВЕДЕНИЕ

Определение степени загрязненности воздуха на фармацевтическом предприятии является важной частью охраны здоровья персонала от воздействия нежелательных фармакологических и побочных эффектов активной фармацевтической субстанции (АФС) [1, 2]. Твердые частицы активной фармацевтической субстанции, находящиеся во взвешенном состоянии в воздухе рабочей зоны, представляют собой аэрозоль – дисперсную систему, в которой дисперсной фазой являются частицы, а дисперсионной средой – воздух. Свойства взвешенных частиц, такие как дисперсность и электрозаряженность, влияют на продолжительность нахождения частиц в воздухе, так, например, высокодисперсные системы более стабильны и сохраняются в рабочей зоне дольше [3]. Дисперсность системы также определяет удельную площадь взвешенных частиц, что влияет на степень воздействия аэрозоля на персонал предприятия: скорость и процент абсорбции, отдел дыхательных путей, в котором оседают частицы [4–6].

Источниками возникновения взвешенных частиц могут быть любые технологические процессы, в которых участвует АФС [7]. Стоит отметить, что концентрация взвешенных частиц в воздухе рабочей зоны не является постоянной, а может изменяться во времени в зависимости от текущей технологической операции или состояния оборудования [3]. Для оценки и контроля риска вредного воздействия на персонал целесообразно проводить гигиенический мониторинг воздуха рабочей зоны в производственных помещениях [8].

В соответствии с законодательством Российской Федерации основным критерием загрязненности воздуха является предельно допустимая концентрация веществ в воздухе рабочей зоны (ПДКрз), а в случае его отсутствия утверждается временный норматив – ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Нормы ПДК и ОБУВ устанавливаются на основании данных о токсикологических и физико-химических свойствах вещества [9]. Нормативы ПДКрз утверждены главным санитарным врачом Российской Федера-

ции (СанПиН 1.2.3685-21). Особенности гигиенической оценки содержания АФС изложены в методических указаниях (МУ 1.1.726-98).

Гигиенический мониторинг загрязнения воздуха состоит из двух взаимосвязанных частей, а именно: пробоотбора и анализа проб. Пробоотбор представляет собой отбор анализируемого вещества в рабочей зоне из известного объема воздуха или с поверхности известной площади и его сохранение на носителе. Важной частью пробоотбора является установление временных и пространственных точек отбора пробы. Особое внимание следует уделять источнику загрязнения – технологическому оборудованию, оказывающему воздействие на человека в непосредственной его близости¹. Анализ проб проводился методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием, в рамках которого определялось количественное содержание контролируемой АФС тикагрелора.

Целью данного исследования является проведение гигиенического мониторинга воздуха рабочей зоны тикагрелора, позволяющего оценить уровень загрязненности воздуха взвешенными частицами АФС и сделать вывод о безопасности технологических процессов производства. Методика проведения соответствует Руководству по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса² и ГОСТ 12.1.005-88³.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования является АФС тикагрелор, входящая в состав лекарственного препарата Брилинта®. Тикагрелор – антиагрегантный препарат, обратимо предотвращает АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов [10, 11]. Умеренно опасное вещество при поступлении внутрь, обладает функциональной кумулятивной активностью, оказывает влияние на систему гемостаза, функцию печени и почек [12]. Наиболее распространенная побочная реакция – кровотечение в различных системах органов [13].

Данное исследование было совершено во время производства установочных серий продукта Брилинта® на базе производственного предприятия ООО «АстраЗенека Индастриз».

Для отбора проб воздуха был использован пробоотборник типа «IOM Sampler»; мембранный фильтр ПВХ Millipore, диаметр пор – 5 мкм, диаметр – 25 мм

¹ ISO 16000-1:2004. Indoor air – Part 1: General aspects of sampling strategy. Available at: <https://www.iso.org/standard/39844.html>. Accessed: 23.02.2022.

² Р 2.2.2006-05. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200040973>. Ссылка активна на 23.02.2022.

³ ГОСТ 12.1.005-88. ССБТ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/1200003608>. Ссылка активна на 23.02.2022.

(Merck KGaA, Германия); индивидуальный насос GilAir Plus (Sensidyne, LP, США), скорость потока воздуха – 2000 мл/мин.

Калибровка насосов осуществлялась с помощью первичного калибратора Defender 520 (Bios International Corporation, США). Предварительная и последующая калибровки проводились в начале и в конце рабочего дня.

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

Смывы с поверхности проводились свабами (материал – хлопок, Deltalab, Испания), смоченными в этаноле, с использованием трафарета площадью 100 см². Пробоотбор производился в конце смены или в конце технологического процесса. Выбор места для смыва осуществлялся в зависимости от распространения тикагрелора и практики работы сотрудников, смывы также отбирали со средств индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД) и рук персонала. После пробоотбора сваб закрывался в пластиковой пробирке с номером, соответствующим пробе.

Все пробы были задокументированы, во время отбора проб производилась фотосъемка для последующей правильной интерпретации результатов анализа. Записи включали в себя: дату измерения, количество, время начала и время конца отбора проб, название технологического процесса, имя оператора, на котором установлена персональная проба или, в случае стационарной пробы, подробное описание места установки устройства для пробоотбора, а также наблюдения за действиями операторов, повлекшие за собой возможное увеличение содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

После завершения мониторинга отобранные образцы проб были отправлены в аналитическую лабораторию, где проводится их анализ по методике, описанной в МУК 4.1.3426–17.

Оборудование

Высокоэффективный жидкостной хроматограф Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, США) с УФ-детектором (VWD-детектором).

Весы A&D GR-200 (A&D Company Ltd., Япония).

pH-метр-милливольтметр pH-420.

Ванна ультразвуковая 5DT (Stegler, Китай).

Дозатор пипеточный одноканальный переменного объема «Техно» 500–5000 мкл.

Дозатор пипеточный одноканальный переменного объема «Техно» 100–1000 мкл.

Реактивы

Ацетонитрил (Reag. Ph. Eur.) for UHPLC Supergradient, ACS (PanReac AppliChem).

Натрия дигидрофосфат дигидрат, 98+ %, for analysis (Acros Organics, Бельгия).

Ortho-Phosphoric Acid 85 % (USP-NF, BP, Ph. Eur.) pure, pharma grade (PanReac AppliChem).

Вода дистиллированная, ГОСТ 6709-72.

Вода особо чистая, ТУ 6-09-2502-77.

Хроматографические условия

Колонка – ZORBAX Eclipse Plus C18 длиной 150 × 4,6 мм.

Подвижная фаза – 1,0 М буферный раствор натрия дигидрофосфата дигидрата с pH 3: вода особо чистая: ацетонитрил в соотношении 1:47:52 (по объему).

Длина волны детектора – 242 нм.

Скорость потока – 1,2 мл/мин.

Температура колонки – 55 °С.

Объем вводимой пробы – 10 мкл.

Время удерживания тикагрелора – 4 ± 5 % мин.

Приготовление растворов

Приготовление основного раствора тикагрелора с массовой концентрацией 1000 мкг/мл: растворяли 0,0526 ± 0,0001 г тикагрелора (European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard, содержание – 99,9 %, Европейское управление качества лекарственных средств и здравоохранения, Франция, серия – 1, годен до 27.05.2023) в смеси ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (по объему) в мерной колбе вместимостью 50 мл, обернутой алюминиевой фольгой.

Приготовление рабочего раствора тикагрелора с массовой концентрацией 100 мкг/мл: разбавляли 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.

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 в воде особо чистой, довели объем водой особо чистой до метки и перемешивали. Устанавливали pH раствора равным 3,0 ± 0,2 путем прибавления концентрированной о-фосфорной кислоты с потенциометрическим контролем.

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 очищенной и перемешивали. 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.

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость площади пиков (приборные единицы) от содержания тикагрелора в хроматографируемом объеме градуировочных растворов, устанавливали по методу абсолютной градуировки по шести измерениям с разными концентрациями вещества в каждой серии, приготовленных из основного и рабочего растворов: 0,0; 5,0; 10,0; 20,0; 30,0; 40,0 и 50,0 мкг/мл (рисунок 1).

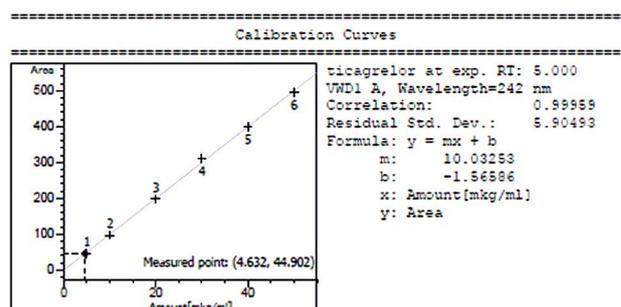


Рисунок 1. Пример градуировочного графика зависимости площади пика от концентрации тикагрелора (мкг/мл)

Figure 1. Example of a calibration graph of the dependence of the peak area on the concentration of ticagrelor (mcg/ml)

Фильтр или сваб с отобранной пробой помещали в бюкс, обернутый алюминиевой фольгой, прибавляли 5,0 мл смеси ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (о/о), перемешивая стеклянной палочкой в течение 10 минут для лучшего растворения вещества. Затем фильтр или сваб тщательно отжимали, раствор переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл, обернутую алюминиевой фольгой. Фильтр повторно обрабатывали 5,0 мл смеси ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (о/о), помешивая при этом стеклянной палочкой в течение 10 минут, снова тщательно отжимали и удаляли. Раствор переносили в ту же мерную колбу, объем раствора довели до метки смесью ацетонитрила и воды особо чистой в соотношении 35:65 (о/о). Далее раствор фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм в хроматографическую вialу из темного стекла. Объем инъекции анализируемой пробы составлял 10 мкл.

Количественное определение содержания тикагрелора (мкг/мл) в хроматографируемом объеме раствора анализируемой пробы проводили с помощью калибровочного графика (рисунок 2).

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

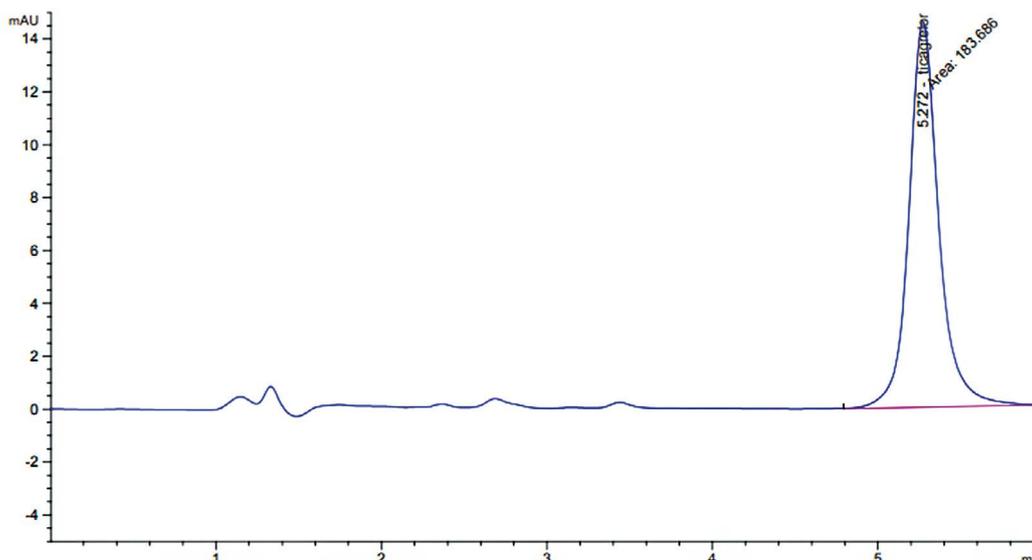


Рисунок 2. Типичная хроматограмма стандартного раствора тикагрелора с концентрацией 20 мкг/мл

Figure 2. Typical chromatogram of a 20 µg/mL ticagrelor standard solution

$$CAS = \frac{a \cdot B}{b \cdot V_{20}}$$

$$CSW = \frac{a \cdot B}{b \cdot 100 \text{ м}^2}$$

где a – содержание вещества в хроматографируемом объеме раствора анализируемой пробы, найденное по градуировочной характеристике, мкг; B – общий объем раствора анализируемой пробы, мл; b – хроматографируемый объем раствора анализируемой пробы, см³; V_{20} – объем воздуха, отобранный для анализа (дм³) и приведенный к стандартным условиям.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета Microsoft Office Excel 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В результате исследования были отобраны: 81 проба воздуха и 38 смывов с поверхности. При этом образцов фильтров, содержащих тикагрелор – 57, свабов – 37. У 4 проб воздуха наблюдалось превышение ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) тикагрелора в воздухе рабочей зоны, равного 0,4 мг/м³. (таблица 1).

Из данных, приведенных в таблице 1, видно, что 3 персональные пробы с завышенным содержанием тикагрелора были отобраны во время очистки оборудования после технологического процесса. Это указывает на необходимость использования СИЗ операторами, а также на возможную корректировку процесса очистки для снижения концентрации АФС в воздухе и, следовательно, для снижения риска для здоровья сотрудников. В дополнение к этому важно отметить, что ни одна завышенная персональная про-

Таблица 1. Пробы воздуха с превышением ОБУВ

Table 1. Air samples with excess of estimated safe exposure level

ID пробы Sample ID	Тип пробы Sample type	Технологический процесс Process step	Время работы (мин) Running time (min)	Объем воздуха (литры) Air volume (litre)	Концентрация (мкг/м ³) Concentration (µg/m ³)
AS44	Персональный Personal	Очистка фильтра от таблеточного прессы HEPA cleaning	6	11,93	452,325
AS45	Стационарный Stationary	Гранулирование Granulation	14	27,98	3296,401
AS57	Персональный Personal	Б очистка (гранулирование) Cleaning (granulation)	120	239,56	5202,269
AS72	Персональный Personal	Очистка оборудования после трех серий (гранулирование) Equipment cleaning after three series (granulation)	264	527,38	628,861

ба не была отобрана непосредственно во время технологического процесса, исходя из чего можно сделать вывод об удовлетворительной безопасности производства препарата Брилинта® [12]. Одна завышенная стационарная проба была отобрана на стадии грануляции около крышки смесителя при ее открытии, что следует исправить, выработав определенную методику по устранению, например установив дополнительную защиту или обучив персонал подходам к эксплуатации и очистки оборудования.

Кроме того, наблюдалось превышение допустимого содержания тикагрелора (0,01 мг / 100 см²) у 25 смывов с поверхности. 11 из них были отобраны на стадии взвешивания, 13 – на стадии гранулирования, 1 – на стадии таблетирования. Данные результаты указывают, главным образом, на необходимость корректирования работы операторов с целью повышения аккуратности их работы для уменьшения потенциальных источников загрязнения воздуха рабочей зоны тикагрелором.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате гигиенического мониторинга состояния воздуха рабочей зоны были выявлены критические точки процесса производства препарата Брилинта® по показателям загрязненности воздуха АФС. В целях снижения нежелательного вредного воздействия на персонал предприятия было указано на необходимость улучшения определенных операций и дополнительного обучения персонала новым подходам к эксплуатации и очистке оборудования. Дальнейшее применение данной методики гигиенического мониторинга желательнее для контроля содержания АФС на необходимом уровне. Данные мероприятия, несомненно, повысят уровень безопасности на фармацевтическом предприятии в целом и снизят риски для здоровья операторов.

ЛИТЕРАТУРА

- Calhoun D. M., Coler A. B., Nieuwsma J. L. Strategies for preventing occupational exposure to potent compounds. *Toxicol Mech Methods*. 2011;21:93–96. DOI: 10.3109/15376516.2010.484621.
- Faber M. J., Galati G., Dinyer J. S. Handling of Highly Potent Pharmaceutical Compounds. *Chimica Oggi – Chemistry Today*. 2014;32(3):34–38.
- Куренкова Г. В., Жукова Е. В., Лемешевская Е. П. Пыль как вредный фактор производственной среды. Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет; 2015. 88 с.
- 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;38:55–57. DOI:10.1093/occmed/38.3.55.
- Morawska L., Buonanno G. The physics of particle formation and deposition during breathing. *Nat Rev Phys*. 2021;3:300–301. DOI: 10.1038/s42254-021-00307-4.
- Raju S., Siddharthan T., McCormack M. C. Indoor Air Pollution and Respiratory Health. *Clinics in Chest Medicine*. 2020;41:825–843. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.08.014.
- Wollowitz S. Managing High-Potency Active Pharmaceutical Ingredients-A Drug Sponsor's Guide. *Drug Development Research*. 2010;71. DOI:10.1002/ddr.20385.
- 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. *Environment International*. 2018;121:491–506. DOI:10.1016/j.envint.2018.09.043.
- McDermott H. J. Air Monitoring for Toxic Exposures. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.; 2004. 688 p.
- Gimbel M., Qaderdan K., Willemsen L., Hermanides R., Bergmeijer T., de Vrey E., Heestermans T., Gin M. T. J., Waalewijn R., Hofma S., den Hartog F., Jukema W., von Birgelen C., Voskuil M., Kelder J., Deneer V., Berg J. T. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2020;395:1374–1381. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30325-1.
- Akkaif M. A., Ng M. L., S. K. Abdul Kader M. A., Daud N. A. A., Sha'aban A., Ibrahim B. A review of the effects of ticagrelor on adenosine concentration and its clinical significance. *Pharmacol Rep*. 2021;73:1551–1564. DOI: 10.1007/s43440-021-00309-0.
- Lagoutte-Renosi J., Royer B., Rabani V., Davani S. Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of Plasma Ticagrelor and Its Active Metabolite Useful for Research and Clinical Practice. *Molecules*. 2021;26:E278. DOI: 10.3390/molecules26020278.
- Mohammaden M. H., English S. W., Stapleton C. J., Khedr E., Shoyb A., Hegazy A., Elbassiouny A. Safety and efficacy of ticagrelor as single antiplatelet therapy in prevention of thromboembolic complications associated with the Pipeline Embolization Device (PED): multicenter experience. *J Neurointerv Surg*. 2020;12:1113–1116. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-015978.

REFERENCES

- Calhoun D. M., Coler A. B., Nieuwsma J. L. Strategies for preventing occupational exposure to potent compounds. *Toxicol Mech Methods*. 2011;21:93–96. DOI: 10.3109/15376516.2010.484621.
- Faber M. J., Galati G., Dinyer J. S. Handling of Highly Potent Pharmaceutical Compounds. *Chimica Oggi – Chemistry Today*. 2014;32(3):34–38.
- Kurenkova G. V., Zhukova E. V., Lemeshevskaya E. P. Dust as a harmful factor of the production environment. Irkutsk: Research Institute for Biomedical Technologies of Irkutsk State Medical University; 2015. 88 p. (In Russ.)
- 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;38:55–57. DOI:10.1093/occmed/38.3.55.
- Morawska L., Buonanno G. The physics of particle formation and deposition during breathing. *Nat Rev Phys*. 2021;3:300–301. DOI: 10.1038/s42254-021-00307-4.
- Raju S., Siddharthan T., McCormack M. C. Indoor Air Pollution and Respiratory Health. *Clinics in Chest Medicine*. 2020;41:825–843. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.08.014.
- Wollowitz S. Managing High-Potency Active Pharmaceutical Ingredients-A Drug Sponsor's Guide. *Drug Development Research*. 2010;71. DOI:10.1002/ddr.20385.
- 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. *Environment International*. 2018;121:491–506. DOI:10.1016/j.envint.2018.09.043.
- McDermott H. J. Air Monitoring for Toxic Exposures. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.; 2004. 688 p.
- Gimbel M., Qaderdan K., Willemsen L., Hermanides R., Bergmeijer T., de Vrey E., Heestermans T., Gin M. T. J., Waalewijn R., Hofma S., den Hartog F., Jukema W., von Birgelen C., Voskuil M., Kelder J., Deneer V., Berg J. T. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2020;395:1374–1381. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30325-1.
- Akkaif M. A., Ng M. L., S. K. Abdul Kader M. A., Daud N. A. A., Sha'aban A., Ibrahim B. A review of the effects of ticagrelor on adenosine concentration and its clinical significance. *Pharmacol Rep*. 2021;73:1551–1564. DOI: 10.1007/s43440-021-00309-0.
- Lagoutte-Renosi J., Royer B., Rabani V., Davani S. Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of Plasma Ticagrelor and Its Active Metabolite Useful for Research and Clinical Practice. *Molecules*. 2021;26:E278. DOI: 10.3390/molecules26020278.
- Mohammaden M. H., English S. W., Stapleton C. J., Khedr E., Shoyb A., Hegazy A., Elbassiouny A. Safety and efficacy of ticagrelor as single antiplatelet therapy in prevention of thromboembolic complications associated with the Pipeline Embolization Device (PED): multicenter experience. *J Neurointerv Surg*. 2020;12:1113–1116. DOI: 10.1136/neurintsurg-2020-015978.