

МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Василькевич В.М., Евтерева А.А., Богданов Р.В., Бондаренко Л.М.
*Республиканское унитарное предприятия «Научно-практический центр
гигиены»,
Беларусь, Минск*

В статье приведены характерные методические особенности гигиенического регламентирования безопасного содержания фармацевтических субстанций и лекарственных средств в воздухе рабочей зоны фармацевтических предприятий. Авторами обобщены существующие данные по вопросу и намечены основные пути совершенствования установившейся практики обоснования гигиенических нормативов.

Ключевые слова: *гигиеническое регламентирование; нормирование; воздух рабочей зоны; фармацевтическая промышленность.*

METHODOLOGICAL FEATURES OF HYGIENIC STANDARDING OF PHARMACEUTICAL SUBSTANCES AND MEDICINES IN THE AIR OF THE WORKING AREA

Vasilkevich V.M., Evttereva A.A., Bogdanov R.V., Bondarenko L.M.
*Republican Unitary Enterprise «Scientific Practical Centre of Hygiene»,
Belarus, Minsk*

The article presents the characteristic methodological features of hygienic regulation of the safe content of pharmaceutical substances and medicines in the air of the working area of pharmaceutical enterprises. The authors summarized the existing data on the issue and outlined the main ways to improve the established practice of justifying hygienic standard.

Key words: *hygienic regulation; standardization; work area air; pharmaceutical industry.*

Фармацевтическая промышленность Республики Беларусь является динамично развивающейся отраслью, которая производит в среднем 1,2 % от общего объема производства республики, при этом в 2023 г. по сравнению с 2015 г. объем производства вырос на 53,2 % в сопоставимых ценах. За период с 2016–2020 гг. отечественные производители зарегистрировали около 450 наименований лекарственных препаратов, преимущественно применяемых для лечения заболеваний сердечно-сосудистой и нервной системы, сахарного диабета, инфекционных болезней. В ближайшие 5 лет, как ожидается, будет

разработано около 300 наименований лекарственных средств (далее – ЛС). Эффективное функционирование отрасли связано с наличием в стране собственного фармацевтического производства, которое поддерживается государством [1]. Так, в рамках государственных научно-технических программ по развитию фармацевтической отрасли в Республике Беларусь с 2009 г. по настоящее время лабораторией промышленной токсикологии были проведены исследования по нормированию в воздухе рабочей зоны 17 фармацевтических субстанций и ЛС. Научно обоснованные нормативы утверждены Советом Министров Республики Беларусь и являются обязательными для соблюдения всеми производителями.

Качественная и эффективная профессиональная деятельность работников фармацевтических предприятий во многом зависит не только от материально-технического оснащения и квалификации, но и от состояния их здоровья. Несмотря на внедрение новых наукоемких технологий, автоматизацию производственных процессов, соблюдение санитарно-гигиенических требований и техники безопасности, ужесточение требований к организации и функционированию системы менеджмента качества, более половины персонала фармацевтического производства работают во вредных условиях труда, причем ведущими производственными факторами являются химические вещества и тяжесть труда из-за несоответствия организации рабочих мест эргономическим критериям [2]. При этом, по данным литературных источников у работников фармацевтических предприятий отмечаются высокие показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности болезнью костно-мышечной системы и органов дыхания, в частности, хроническим бронхитом [3–4].

Приоритетной задачей профилактической медицины и здравоохранения является раннее выявление и предупреждение развития заболеваний работников, занятых в условиях воздействия вредных и опасных производственных факторов. Основным путем профилактики вредного действия химического фактора на сегодняшний день является гигиеническая регламентация, которая включает разработку и обоснование гигиенических нормативов, методов их контроля, рекомендаций по обеспечению безопасных условий труда. Следует отметить, что некоторые теоретические положения и практическая реализация методических подходов к нормированию, в том числе установлению безопасных уровней содержания химических веществ в фармацевтическом производстве, с течением времени требуют критического переосмысления, дополнения и совершенствования.

В XX веке в отечественной (советской) научной гигиенической школе получил развитие и концептуально сформировался принципиальный подход к предупреждению неблагоприятных эффектов химических веществ посредством ограничения (регламентирования) их содержания в объектах окружающей среды и обоснования безопасных уровней воздействия на

работающих и население в целом на основе гигиенического нормирования. В настоящее время получила распространение методология оценки риска для жизни и здоровья населения (процесс установления вероятности развития и степени выраженности неблагоприятных эффектов у человека, обусловленных воздействием факторов окружающей среды). Важно, что риск-ориентированные технологии в гигиене и профилактической медицине не уменьшают значение и необходимость установления гигиенических нормативов по общепринятой классической методической схеме. Присутствие в воздухе рабочей зоны нерегламентированных химических веществ снижает качество гигиенической оценки и аттестации условий труда, не позволяет проводить оценку реальной экспозиции химических веществ, адекватный расчет, оценку и прогнозирование профессионального риска здоровью [5].

Принципиальные подходы к гигиеническому нормированию фармацевтических субстанций и ЛС на их основе в воздушной среде рабочей зоны не отличаются от общей методологии установления нормативов для химических соединений, базирующейся на принципах этапности и пороговости. Однако особенности разработки ЛС, которые сопровождаются доклиническими и клиническими исследованиями в рамках регистрации препаратов, специфика промышленного производства позволили выделить эту группу веществ в отдельную категорию со своими критериями и специфическими методическими подходами при обосновании и разработке гигиенических нормативов.

В настоящее время в практике гигиенического регламентирования используется дифференцированный подход, когда первоначально принимается решение о необходимости нормирования фармацевтической субстанции (ЛС на его основе) и определяется объем экспериментальных токсикологических исследований (нецелесообразность исследований, первичная или полная токсикологическая оценка).

Нецелесообразным является гигиеническое нормирование ЛС, выпускаемых в небольших количествах (годовой объем до 200 кг), с ограниченным контингентом работающих (не более 10 человек), а продолжительность их контакта с фармакологическими препаратами не превышает 20–50 % рабочей смены или осуществляется периодически (2–3 месяца в год) в небольшом объеме (не более 200 кг/год), а также для фармсубстанций, попадание которых в воздух рабочей зоны в виде паров и аэрозолей исключено в силу их физико-химических свойств.

Кроме того исследования не проводятся для фармсубстанций и ЛС, обладающих потенциальной возможностью отдаленных проявлений вредного эффекта – безусловных канцерогенов для человека и животных, способных вызывать психическую и физическую зависимость и оказывать влияние на синтез нуклеиновых кислот или прямое воздействие на

генеративную функцию также не проводятся эксперименты на животных. В отношении таких веществ и соединений необходимо принимать решение об исключении контакта с органами дыхания и кожей рабочего персонала.

Выполнение токсикологических исследований по обоснованию гигиенических нормативов фармсредств и ЛС по сокращенной программе возможно при наличии необходимых данных по доклиническим испытаниям, которые предшествуют токсиколого-гигиенической оценке и представляют собой результаты разносторонних исследований биологических и токсических свойств в эксперименте на животных, выполненных, как правило, на достаточно высоком методическом уровне с соблюдением требований надлежащей лабораторной практики. В программу доклинических исследований кроме системной токсичности входят изучение специфических токсических свойств (например, иммунотоксичность) и отдаленных последствий (генотоксическое, мутагенное и канцерогенное действие, репротоксичность, гонадотропное действие), что в ряде случаев, экономически затратно, длительно по времени, невозможно осуществить без современной материально-технической базы и квалифицированных в данной области специалистов и не всегда для всех токсикологических лабораторий является целесообразным при гигиеническом нормировании.

При сокращении объема исследований токсиколого-гигиеническая регламентация химических веществ (средств) ограничивается первичной токсикологической оценкой, которая предполагает минимальное количество исследований *in vivo*, использование расчетных методов и, как правило, завершается обоснованием ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ).

Предварительный расчет величины гигиенического норматива может проводиться по физико-химическим константам вещества с помощью расчетных логарифмических уравнений, установленных методом множественного корреляционно-регрессионного анализа. Однако, для наиболее надежного прогноза гигиенического норматива необходимо использовать токсикометрические параметры, установленные *in vivo* при проведении доклинических испытаний ЛС и / или изучении токсичности и опасности веществ. Характерной особенностью прогнозирования норматива фармсредств и ЛС в воздухе рабочей зоны является использование установленных для каждого ЛС фармакологических параметров – минимальной и высшей суточных терапевтических доз, что повышает точность прогноза нормативной величины гигиенического регламента.

Для веществ, в процессе первичной токсикологической оценки которых установлены параметры токсикометрии, классифицирующие их как чрезвычайно- или высокоопасные (1, 2 классы опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76), а также обладающих аллергенной активностью или отдаленными эффектами (канцерогенные или мутагенные свойства),

результаты первичной оценки являются недостаточными и служат основанием для продолжения экспериментов в объеме полной токсикологической оценки с постановкой хронической ингаляционной заправки с целью разработки предельно допустимой концентрации (далее – ПДК).

Гигиеническое нормирование на основе хронических экспериментов целесообразно также для ЛС и субстанций, относящихся к фармакологическим группам, для представителей которых не установлены ОБУВ и/или ПДК в воздухе рабочей зоны, а также для случаев широкого внедрения ЛС в практику производства (годовой объем свыше 2 т, число занятых рабочих более 30).

Таким образом, использование описанных выше методических подходов позволяет на научной основе осуществлять на предприятиях фармацевтической промышленности гигиеническое регламентирование, включающее установление безопасных концентраций фармацевтических субстанций и ЛС и разработку методик контроля их содержания в воздухе рабочей зоны, а также обоснование гигиенических требований по организации производственных процессов, которые направлены на создание безопасных условий труда и сохранение здоровья работающих.

Проведенные исследования по обоснованию новых гигиенических нормативов свидетельствуют о необходимости совершенствования существующих методических документов и разработке более объективных математических способов и приемов для прогнозирования гигиенических нормативов (в т.ч. конкретных формул для определенных фармакологических групп лекарств), актуализации некоторых методов и критериев регламентирования.

Список литературы:

1. Дудан, М. А. Совершенствование стратегии развития фармацевтической промышленности Республики Беларусь / М. А. Дудан, Ю. Г. Чернецкая // Вестник Полоцкого государственного университета. Серия D. Экономические и юридические науки. – 2023. – № 1. – С.33–38.
2. Факторы производственной деятельности, влияющие на условия труда фармацевтических работников / Д. М. Джангозина [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2009. – № 3. – С. 31–33.
3. Milovanović? A. Morbidity patterns of workers employed in pharmaceutical-chemical industry / A. Milovanović [et al.] // Serbian Archives of Medicine. – 2007. – Vol. 135, N 3–4. – P.184–190.
4. Арабей, С.В. Условия труда и профессиональный риск здоровью работников цеха по производству противоопухолевых лекарственных средств / С.В. Арабей, А.В. Гиндюк // Журнал Гродненского

государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 20, № 5. – С.526–530.

5. Семёнова, В.Н. Гигиеническое нормирование – современное состояние и проблемы / В. Н. Семёнова [и др.] А // *Universum: медицина и фармакология*. – 2023. – № 7 (100). – С.28–31.