ПРОБЛЕМЫ ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭКСТРЕМАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

УДК 613.632.2

Жильцов П.А.[1], Эпштейн Н.Б.[1], Картамышев И.И.[1], Савченко А.Ю.[2]

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ СУРРОГАТНОГО МОНИТОРИНГА ОСИМЕРТИНИБА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ПРЕПАРАТА НА ЕГО ОСНОВЕ

ИАТЭ НИЯУ МИФИ, г. Обнинск, Россия
[2]НИЯУ МИФИ, г. Москва, Россия

Аннотация. Проведена оценка возможности использования ранее разработанной методики [1] суррогатного мониторинга с применением лактозы в качестве заменителя активной фармацевтической субстанции осимертиниба мезилата. Осуществлен производственный контроль осимертиниба мезилата в воздухе рабочей зоны и проведено сравнение полученных результатов с данными по суррогатному мониторингу. Содержание осимертиниба мезилата в пробах определяли методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Установлено, что относительная погрешность определения осимертиниба мезилата в воздухе рабочей зоны не превышала 25% в сравнении с суррогатным мониторингом. Таким образом, при организации производства лекарственных препаратов на основе осимертиниба мезилата можно использовать методику суррогатного мониторинга для моделирования технологических процессов с последующей оценкой их безопасности.

Ключевые слова: активная фармацевтическая субстанция (АФС), лактоза, осимертиниб, суррогатный мониторинг, воздух рабочей зоны.

Abstract. The purpose of the study in this work is to evaluate the effectiveness of the surrogate monitoring technique for the drug Osimertinib using lactose as a substitute for the active pharmaceutical substance osimertinib. During the study, production monitoring of Osimertinib mesilat in the air of the work area was carried out and the results were compared with surrogate monitoring. The surrogate monitoring technique was proven to be as effective as expected, producing data of the same order of magnitude as actual osimertinib hygiene monitoring. Thus, when organizing a new production, it will be possible to use this technique to simulate technological processes with subsequent assessment of their safety.

Key words: active pharmaceutical ingredients, lactose, osimertinib, surrogate monitoring, air of the workplace.

Введение. Современные активные фармацевтические субстанции (АФС) становятся все более сильнодействующими, поэтому защита персонала, связанного с производством лекарственных средств на основе таких АФС, чрезвычайно актуальна.

Контроль содержания частиц сильнодействующих АФС может быть выполнен различными способами, однако наиболее распространенным методом является имитация фактического процесса с использованием суррогатных (замещающих) соединений, например, таких, как лактоза.

Одной из таких высокоактивных субстанций является осимертиниба мезилат (осимертиниб) – ингибитор тирозинкиназы III поколения (3G), который применяется для лечения немелкоклеточного рака легких [2]. С точки зрения безопасности производства осимертиниб представляет собой чрезвычайно токсичное химическое соединение, относящееся к первому классу опасности.

Для оценки химического фактора воздействия вредных веществ на предприятиях возможно применение мониторинга воздуха с заменой АФС на суррогат. В работе [1]

описывается применение лактозы для замены осимертиниба во время моделирования производства и связанных с ним процессов. Использование лактозы в качестве суррогата имеет ряд преимуществ по сравнению с осимертинибом. Во-первых, имеет низкую токсичность, позволяющую тестировать и изучать режимы производственного оборудования, не создавая риска для здоровья работников при организации производства лекарственных препаратов на основе высокотоксичных АФС, когда метод промышленной гигиены еще не разработан. Во-вторых, лактоза имеет невысокую стоимость по сравнению с осимертинибом.

Настоящее исследование посвящено оценке возможности применения методики суррогатного мониторинга с использованием лактозы вместо осимертиниба на реальном производстве.

Материалы и методы. Объектом исследования является осимертиниба мезилат (Lonza Group, Швейцария).

Для отбора проб воздуха рабочей зоны использовали насос GilAir Plus, (Sensidyne, LP, США).

Содержание осимертиниба мезилата определяли в образцах проб воздуха, отобранных на всех этапах жизненного цикла производства лекарственного препарата по методике, описанной в работе [3].

Количественное определение осимертиниба мезилата производили методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1260 Infinity G6125B, снабженным масс-спектрометрическим детектором (Agilent Technologies, США) с использованием хроматографической колонки Waters Xbridge® C18 3,5 мкм; 2,1 мм х 30 мм (Waters, Ирландия).

Обработку данных проводили при помощи программного обеспечения Open Lab CDS ChemStation Edition (Rev. C.01.07 SR3), (Agilent Technologies, США).

Результаты и обсуждение. Проведено сравнение результатов производственного контроля осимертиниба мезилата в воздухе рабочей зоны на фармацевтическом предприятии с результатами суррогатного мониторинга с лактозой.

Таблица 1

Результаты мониторинга лактозы и осимертиниба в воздухе рабочей зоны

Помещение	Процесс	Лактоза		Осимертиниб		Относительная погрешность, %
		Число проб	Концентрация, нг/куб. м	Число проб	Концентрация, нг/куб. м	
Взвешивания	Взвешивание	6	59,1±2,8	6	68,9±3,9	14,2
	Очистка оборудования	4	17,4±2,9	4	17,5±3,9	0,6
	Генеральная уборка помещения	3	10,3±2,5	4	12,5±3,1	17,6
Компактирования	Компактирование	6	64,2±3,1	10	66,3±9,1	3,2
	Очистка оборудования	4	316,5±24,8	10	316,9±51,9	0,1
	Генеральная уборка помещения	3	20,3±4,5	4	20,7±3,4	1,9
Таблетирования	Таблетирование	6	165,5±8,8	14	175,8±1,5	5,9
	Очистка оборудования	3	163,0±11,6	10	161,5±19,9	0,9
	Генеральная уборка помещения	2	26,2±0,4	2	22,8±0,6	14,9
Покрытия оболочкой	Покрытие оболочкой	3	126,0±29,8	6	135,6±24,8	7,1
	Очистка оборудования	4	94,7±22,0	11	103,3±21,8	8,3
	Генеральная уборка помещения	2	26,1±0,2	2	24,3±2,3	7,4

В ходе исследования были выполнены следующие задачи:

1. Определены точки отбора проб воздуха рабочих зон при производстве препарата на основе осимертиниба мезилата.
2. Произведен отбор проб воздуха на всех этапах производства лекарственного препарата на том же оборудовании, что и при использовании лактозы.
3. Проведен количественный анализ проб воздуха с осимертинибом методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (см. Табл. 1).
4. Рассчитаны концентрации осимертиниба в воздухе рабочей зоны.
5. Проведено сравнение результатов суррогатного мониторинга лактозы и гигиенического мониторинга осимертиниба в соответствии с требованиями ГОСТ [4]. Результаты представлены в Табл. 1.
6. Показана возможность использования методики суррогатного мониторинга с использованием лактозы при моделировании производства лекарственного средства на основе осимертиниба мезилата.

Выводы:

При проведении гигиенического мониторинга реального процесса производства лекарственного средства на основе осимертиниба мезилата установлено, что относительная погрешность определения концентрации осимертиниба мезилата в воздухе рабочей зоны не превышала 25% в сравнении с суррогатным мониторингом при выполнении одинаковых производственных операций на одном и том же оборудовании, что соответствует требованиям ГОСТ [4], предъявляемых к методикам измерения концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Таким образом, при организации производства лекарственных препаратов на основе осимертиниба мезилата можно использовать методику суррогатного мониторинга для моделирования технологических процессов с последующей оценкой их безопасности.

Список литературы:

1. Пожарнов И.А. Разработка методики суррогатного мониторинга субстанции осимертиниба мезилата / И.А. Пожарнов, Г.В. Раменская, Е.А. Савенков, Н.Б. Эпштейн // Техногенные системы и экологический риск. Тезисы докладов III Международной (XVI Региональной) научной конференции. – 2020. – С. 256 – 258.
2. Горяйнов С.В. Сравнение влияния афатиниба и осимертиниба на общую выживаемость в 1-й линии лекарственного лечения EGFR-положительного метастатического немелкоклеточного рака легкого: сетевой метаанализ. / С.В. Горяйнов // Современная Онкология. – 2021. – №23 (3) – С. 408–417.
3. Пожарнов И.А. Количественное определение осимертиниба в воздухе рабочей зоны фармацевтического предприятия / И.А. Пожарнов, Д.В. Чугаев, Н.А. Шульга, А.Ю. Савченко, М.В. Белова // Естественные и технические науки. – 2022. – №8 (171) – С. 73 – 85.
4. ГОСТ 12.1.005–88. Межгосударственный стандарт. «Система стандартов безопасности труда. Общие санитарно–гигиенические требования к воздуху рабочей зоны», Изменение N 1, принято и введено в действие Постановлением Госстандарта России от 20.06.2000 N 159-ст. [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_136698/ (дата обращения: 18.01.2024).