

МОНІТОРИНГ ПОВІТРЯ РОБОЧОЇ ЗОНИ ЗА ВМІСТОМ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С., Альохіна Т.А., Шамлян О.В.,

Шевчук Л.П., Мисак Л.М., Кузьмінов О.Б.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Анотація. Проведено моніторинг повітря робочої зони хіміко-фармацевтичних підприємств за вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів методом фотометрії, спектрофотометрії та газорідинної хроматографії. Показано, що активні фармацевтичні інгредієнти в тій чи іншій мірі присутні у повітрі на різних виробничих етапах виготовлення лікарських засобів. Водночас найбільший ризик негативного впливу шкідливих хімічних факторів існує на етапі гранулювання та зважування сировини – вимірний вміст вісмуту цитрату у повітрі перевищує гігієнічний регламент в 1,59 рази при ГДК $1,0 \text{ мг/м}^3$, вміст мебгідроліну – у 1,2 рази при ОБРВ $1,0 \text{ мг/м}^3$, концентрації в повітрі нафазоліну нітрату, L-лізину есцинату та антралю близькі до встановлених допустимих меж.

Ключові слова: *хіміко-фармацевтичне виробництво, активні фармацевтичні інгредієнти, концентрації у повітрі робочої зони.*

Вступ. Сучасне хіміко-фармацевтичне виробництво сьогодні є безумовним лідером у світі серед інших високотехнологічних галузей промисловості, що визначають стратегічну безпеку держав та створюють вагомий вплив на розвиток економічних процесів [1, 2]. В Україні, зокрема, функціонує понад 50 хіміко-фармацевтичних підприємств, які виготовляють біля 4200 найменувань готових лікарських засобів (ЛЗ) та 350 одиниць активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [3-6]. На українському фармацевтичному ринку працює майже 400 тис. осіб, з них 24,8 тис. зайняті безпосередньо на виробництві [7].

АФІ є хімічними речовинами, які володіють вираженою специфічною активністю, так як спеціально розроблені для взаємодії з відповідними рецепторами організму людини та з метою модифікації його функціонування [8-10]. Разом з тим будь-які зміни функції організму під дією ліків, позитивні чи негативні – це неприйнятний ефект у виробництві, який може виступати етіологічним чинником професійних захворювань і потребує постійного контролю рівнів впливу на робітників підприємств фармацевтичного виробництва [11-15].

Мета дослідження: моніторинг повітря робочої зони підприємств з виготовлення лікарських засобів за вмістом активних фармацевтичних інгредієнтів.

Матеріали та методи дослідження: досліджували повітря робочої зони у виробничих цехах фармацевтичного підприємства АТ «ГАЛИЧФАРМ» (в рамках апробації методик вимірювання концентрацій шкідливих речовин у повітрі робочої зони) та ПАТ «ФАРМАК» (в

рамках проведення міжлабораторних порівнянь між Центральною науково-дослідною лабораторією ЛНМУ імені Данила Галицького та санітарно-промисловою лабораторією ПАТ«ФАРМАК» шляхом аналізу паралельних проб з відібраною речовиною). Як точки відбору використовували ділянки, які є найбільш потенційно небезпечними з точки зору впливу шкідливих хімічних факторів.

Речовини, які визначались та метрологічні характеристики методик вимірювання концентрацій наведені в табл.1 [16-21].

Таблиця 1

Метрологічні характеристики методик вимірювання концентрацій АФІ
у повітрі робочої зони

Номер та назва методики	Валідаційні дані
1	2
МВВ № 081/12-02050-05 від 28.11.2005 р. “Методика виконання вимірювань (МВВ) масової концентрації вісмуту лимоннокислого у повітрі робочої зони фотометричним методом”	Діапазон (мг/м ³) – 0,5-2,5; δ – 21; LOQ – 20 мкг; r – 5,8;
МВВ № 081/12-0412-07 “МВВ масової концентрації l-лізину есцинату у повітрі робочої зони фотометричним методом”	Діапазон (мг/м ³) – 1,0-6,0; δ – 24,3; LOQ – 100 мкг; r – 8,0;
МВВ № 081/12-0602-09 “МВВ масової концентрації новокаїну (прокаїну гідрохлориду) в повітрі робочої зони фотометричним методом”	Діапазон (мг/м ³) – 0,25-1,0; δ – 25; LOQ – 5 мкг; r – 19,0; R – 20,0; Кгр – 12,0; К – 16,0
МВВ № 081/12-0831-12 “МВВ масової концентрації трис-[n-(2,3-диметилфеніл)антранілат] алюмінію гідрату (антралю) в повітрі робочої зони фотометричним методом”	Діапазон (мг/м ³) – 0,25-1,0; δ – 25; LOQ – 10 мкг; r – 14,0; R – 16,0; Кгр – 8,0; К – 16,0
МВВ № 081/12-0895-14 “МВВ масової концентрації 9-бензил-2-метил-2,3,4,9-тетрагідро-1H-β-карболіну (мебгідроліну) в повітрі робочої зони фотометричним методом”	Діапазон (мг/м ³) – 0,5-2,0; δ – 25; LOQ – 60 мкг; r – 6,0; R – 16,0; Кгр – 20,0; К – 18,0
МВВ № 081/12-0603-09 “МВВ масової концентрації ціанокобаламіну в повітрі робочої зони спектрофотометричним методом”	Діапазон (мг/м ³) – 0,025-0,1; δ – 25; LOQ – 10 мкг; r – 17,0; R – 20,0; Кгр – 11,4; К – 17,0

МВВ № 081/12-0896-14 “МВВ масової концентрації етилового ефіру 4-(8-хлор-5,6-дигідро-11Н-бензо[5,6]циклогепта[1,2-б] піридин-11-іліден)-1- піперидин-карбонової кислоти (лоратадину) в повітрі робочої зони спектрофотометричним методом”	Діапазон (мг/м ³) – 0,025-0,1; δ – 25; LOQ – 10 мкг; r – 6,0; R – 12,0; Кгр – 22,0; К – 16,0
МВВ № 081/12-0973-15 “МВВ масової концентрації 8-хлор-6,11-дигідро-11- (4-піперидиніліден)-5h- бензо[5,6]циклогепта[1,2-β] піридину (дезлоратадину) в повітрі робочої зони спектрофотометричним методом”	Діапазон (мг/м ³) – 0,05-0,2; δ – 13; LOQ – 1,5 мкг; r – 5,6; R – 7,8; Кгр – 20,0; К – 12,0
МВВ № 081/12-1016-2015 “МВВ масової концентрації 2-(нафтаден-1-ілметил)-4,5-дигідро- 1Н-імідазолу нітрату (нафазоліну нітрату) в повітрі робочої зони спектрофотометричним методом”	Діапазон (мг/м ³) – 0,05-0,2; U – 13; LOQ – 20 мкг; r – 3,2; пн – 2,2; R – 8,2; Кгр – 11,5; К – 11,0
МВ № 43/11-00481198:2018 “Методика вимірювання масової концентрації 4-ацетамідобензоат;9-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)оксолан-2-іл]-3Н-пурин-6-он;1-(диметиламіно)пропан-2-олу (інозину пранобексу) в повітрі робочої зони спектрофотометричним методом”	Діапазон (мг/м ³) - 2,0-10,0; U – 16,9; LOQ – 40 мкг; r – 5,0; пн – 3,7; R – 9,5; Кгр – 9,1; К – 8,8
МВВ № 081/12-0832-12 “МВВ масової концентрації етил-2-бром-3-метил бутаноату у повітрі робочої зони газохроматографічним методом”	Діапазон (мг/м ³) – 2,5-10,0; δ – 25; LOQ – 10 мкг; r – 15,0; R – 18,0; Кгр – 5,9; К – 17,0

Примітка.

δ – сумарна похибка вимірювань, %

U – розширена невизначеність виміру, % (аналог сумарної похибки)

r – межа внутрішньолабораторної повторюваності, %

r_n – межа внутрішньолабораторної повторюваності в умовах вимірювання паралельних проб, %

R – межа міжлабораторної відтворюваності, %

K – показник стабільності градууювальної залежності, %

K_{сп} – показник правильності, %

Результати та їх обговорення. Хіміко-фармацевтичне виробництво є одним із найбільш матеріаломістких галузей промисловості і спеціалізується на виготовленні як АФІ, так і лікарських препаратів. Водночас усі види технологічних операцій при отриманні ЛЗ можна поділити на підготовчі операції: транспортування матеріалів, подрібнення, фільтрування,

видалення рідин і газів методом відстоювання, центрифугування, кристалізація, синтез субстанцій, а також заключні етапи, на яких ЛЗ піддаються сушці, подрібненню, таблетуванню, дражируванню, фасуванню в ампули, капсули, флакони, упаковка і таке ін. [12, 22-24].

Оцінка потенційної небезпеки хімічного забруднення окремих виробничих ділянок фармацевтичних підприємств показала, що на етапі виготовлення АФІ працівники контактують з шкідливими речовинами під час обслуговування наступного обладнання: реактори, роторні вакуум-випарники, інжектори, ректифікаційні установки, перколятори. Джерелами міграції хімічних речовин на заключному етапі виготовлення лікарських засобів є сушарки, механічні сита відкритого типу, сита з протиранням речовин ручним способом, повітряні сепаратори, екструдери, перфоратори, дражирувальні котли, дозатори рідини, ваги. Значна небезпека виділення речовин існує при ручному чи напівавтоматичному зважуванні АФІ, в місцях подачі сировини або готового продукту в дробарки і на млини, та в місцях виходу подрібнених речовин. Водночас вимірювання рівнів допоміжних речовин у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств не становить гігієнічної значимості, так як за своїм призначенням такі речовини не володіють високою біологічною активністю і не здійснюють фармакологічної дії [25].

Як приклад можна навести опис виробництва з використанням АФІ – нафазоліну нітрату. Зокрема, на підприємстві ПАТ «ФАРМАК» речовину використовують у виготовленні наступних ЛЗ:

- крапель назальних у скляних флаконах (цех № 3, дільниця № 2);
- крапель назальних у поліетиленових флаконах (цех № 1, дільниця № 2 “Боттелпак”).

На кожній з цих дільниць виготовляється тільки один вид лікарських препаратів – “Нафтизин”. Краплі назальні”. Технологічні схеми процесу виробництва крапель на обох дільницях принципово не відрізняють. Всього у виробництві препаратів задіяно 6 робітників. Потрапляння пилу нафазоліну нітрату у повітря робочої зони як на дільниці № 2 цеху № 1, так і на дільниці № 2 цеху № 3, можливе на стадії приготування розчину, коли речовину зважують та вручну завантажують у реактор. Допоміжні речовини лікарського препарату – вода очищена, кислота борна.

Для виробництва препарату “Нафтизин” (залежно від річної виробничої програми), підприємство закуповує до 300 кг в рік імпортової субстанції – нафазоліну нітрату (виробник Loba Feinchemie GmbH, Німеччина). Також налагоджене власне виробництво субстанції, яке розташоване у м. Шостка Сумської області.

Аналіз комплексу шкідливих хімічних факторів фармацевтичного виробництва показав, що потенційна небезпека забруднення виробничого середовища АФІ існує на всіх етапах виготовлення ЛЗ [12, 22-24]. (табл. 2).

Шкідливі хімічні фактори на різних етапах виробництва лікарських засобів

Етап виробництва	Хімічні речовини	Технологічне призначення хімічних речовин
Отримання синтетичних АФІ	Етанол, ацетон, ацетонітрил, бензол, хлороформ, формальдегід, толуол та інші, неорганічні речовини, дифеніл, дифенілоксид, пил чи пари АФІ	Розчинники, сировина та побічні продукти хімічних реакцій, теплоносії, АФІ
Отримання сировини для галенових препаратів	Пил рослинного та тваринного походження, пил чи пари АФІ, етанол, ацетон, ацетонітрил, бензол, хлороформ, формальдегід, толуол і таке ін.	Сировина рослинного та тваринного походження, органічні розчинники, АФІ
Фасування субстанцій	Пил чи пари АФІ	АФІ
Додаткова обробка субстанцій	Пил чи пари АФІ	АФІ
Отримання та фасування таблеток, м'яких чи рідких форм	Пил чи пари АФІ, крохмаль, декстроза, кальцію та магнію стеарат, кислота стеаринова, спирт полівініловий, желатин, полісахариди, камеді і таке ін.	АФІ, допоміжні речовини
Виготовлення розчинів для ін'єкцій в ампулах	Пил чи пари АФІ, оксиди азоту та вуглецю	АФІ, продукти спалювання природного газу

Як показано в таблиці 2, найбільшому ризику на робочому місці можуть піддаватись представники наступних професій: оператори реакційних установок, апаратники, задіяні у процесах транспортування та підготовки сировини, апаратники процесів сушіння, подрібнення, гранулювання, зважування АФІ, просівальники, таблетувальники, на робочих місцях яких було проведено моніторинг повітря робочої зони (табл. 3).

Згідно з даними моніторингу (табл. 3), АФІ в тій чи іншій мірі присутні на різних виробничих етапах виготовлення лікарських препаратів. Найвищі рівні концентрацій речовин спостерігаються на етапі гранулювання та зважування сировини – вимірний вміст вісмуту цитрату у повітрі перевищує гігієнічний регламент в 1,59 рази при значенні гранично допустимої концентрації (ГДК) $1,0 \text{ мг/м}^3$, вміст мебгідроліну – у 1,2 рази при значенні орієнтовно безпечного рівня (ОБРВ) $1,0 \text{ мг/м}^3$, концентрації в повітрі нафазоліну нітрату, L-лізину есцинату та антралю близькі до встановлених допустимих меж.

Рівні забруднення активними фармацевтичними інгредієнтами повітря робочої зони

Назва АФІ	Професія на робочому місці	Виміряні величини, мг/м ³	Гігієнічний регламент, мг/м ³
Вісмут цитрат	Оператор зважування АФІ	0,5-1,59	1,0
L-лізин есцинат	Оператор зважування АФІ	1,0-1,7	2,0
Прокаїн гідрохлорид	Оператор вакуумування	0,25-0,26	0,5
Ціанокобаламін	Оператор вакуумування	0,025-0,028	0,05
Етил-2-бром-3-метил бутаноат	Оператор зважування АФІ	2,0-2,9	5,0
Антраль	Таблетувальник	0,65-0,78	1,0
Лоратадин	Таблетувальник	до 0,025	0,05
Мєбгїдролїн	Оператор гранулювання АФІ	0,64-1,20	1,0
Дєзлоратадин	Таблетувальник	до 0,05	0,1
Нафазолїн нїтрат	Оператор зважування АФІ	0,092-0,095	0,1
Інозин пранобексу	Оператор зважування АФІ	2,1-2,2	5,0

Примітка. Гігієнічні регламенти наведені згідно з наказом МОЗ України № 1596 від 14.07.2020 р. “Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони” [26].

Висновки.

1. Дані моніторингу повітря робочої зони підприємств з виготовлення лікарських засобів показали, що на окремих ділянках виробництва існує потенційна небезпека негативного впливу активних фармацевтичних інгредієнтів.
2. Найбільші ризики негативного впливу активних фармацевтичних інгредієнтів існують на етапі гранулювання та зважування сировини – концентрація вісмуту цитрату у повітрі перевищує гігієнічний регламент в 1,59 рази, вміст мєбгїдролїну – у 1,2 рази, концентрація в повітрі нафазолїну нїтрату, L-лізину есцинату та антралю близька до встановлених допустимих меж.
3. Для підвищення ефективності епідемічних заходів виробничої безпеки на фармацевтичних підприємствах при здійсненні періодичного контролю впливу шкідливих хімічних факторів в першу чергу слід приділяти увагу визначенню концентрацій активних фармацевтичних інгредієнтів на потенційно небезпечних ділянках технологічного процесу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2020 [Internet]. Leopold Plaza Building, Ruedu Trône 108 B–1050 Brussels; 2019 [cited 2020 December 28]. Available from: https://sfee.gr/wp-content/uploads/2020/07/efpia_pharmafigures_2020_web.pdf.
2. European competition authorities working to gether for affordable and innovative medicines: Report from the commission to the council and the European Parliament. Competition enforcement in the pharmaceutical sector (2009-2017) [Internet]. Brussels, 28.1.2019 COM (2019) 17 final [cited 2021 February 19]. Available from: https://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/report2019/report_en.pdf.
3. Назаров Д. С. Тенденції розвитку внутрішнього ринку фармацевтичної продукції України та перспективи створення вітчизняних високотехнологічних фармацевтичних виробництв. *Актуальні проблеми міжнародних відносин*. 2014. Випуск 119 (частина I). С. 170-180.
4. Вітюк А. В., Траченко К. Р. Суперечливі тенденції розвитку фармацевтичної промисловості України. *Вісник Вінницького політехнічного інституту*. 2018. № 6. С. 35-43.
5. Державний реєстр лікарських засобів України // Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками : веб-сайт. URL: <https://www.dls.gov.ua/%d0%b4%d0%b5%d1%80%d0%b6%d0%b0%d0%b2%d0%bd%d1%96-%d1%80%d0%b5%d1%94%d1%81%d1%82%d1%80%d0%b8/> (дата звернення: 27.12.2022).
6. Економічна статистика // Державна служба статистики України : веб-сайт. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/> (дата звернення: 27.12.2022).
7. Розвиток промисловості для забезпечення зростання та оновлення української економіки : науково-аналітична доповідь / за ред. д-ра екон. наук Дейнеко Л.В. ; НАН України, ДУ «Ін-т екон. та прогнозів НАН України». К., 2018. С. 47-51.
8. Трахтенберг И., Краснокутская Л., Короленко Т., Омелянец Т., Кудря М. Принципы и методы определения допустимого содержания химических веществ в воздухе химико-фармацевтических предприятий. *Вісник фармакології та фармацевції*. 2007. №10. С. 50-55.
9. Heron R.J.L., Pickering F.C. Health effects of exposure to active pharmaceutical ingredients (APIs). *Occupational Medicine*. 2003. №53. P. 357-362. DOI: 10.1093/occmed/kqg115.
10. Sahu R.K, Yadav R., Prasad P., Roy A., Chandrakar S. Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for pharmacovigilance. *Springerplus*. 2014 № 3. P. 695. DOI: 10.1186/2193-1801-3-695.
11. Зазуляк Т. С. Впровадження сучасних вимог до методик кількісного контролю шкідливих хімічних чинників у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2020. № 16(1). С. 33-43. DOI: doi.org/10.33573/ujoh2020.01.033/.

12. Зазуляк Т. С. Шкідливі хімічні фактори виробництва лікарських засобів. *Актуальні проблеми профілактичної медицини*. 2021. Вип. 22. С. 94-109.
13. Romanowska-Słomka I., Szołkowski A. Zagrożenia substancjami chemicznymi w przemyśle farmaceutycznym. *Zeszyty naukowe wyższej szkoły zarządzania ochroną pracy w Katowicach*. 2019. 1(15). P. 43-57. DOI: 10.32039/WSZOP/1895-3794-2019-03.
14. Bhusnure O.G, Dongare R.B, Gholve S.B, Giram P.S. Chemical hazards and safety management in pharmaceutical industry. *Journal of Pharmacy Research*. 2018. № 12(03). P. 357-369.
15. Larsson D.G.J. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014. № 369. P. 1656. DOI: 10.1098/rstb.2013.0571.
16. Зазуляк Т. С., Кузьмінов Б. П., Галушка О. І., Нектегаєв І. О. Дослідження концентрації вісмуту лимоннокислого у повітрі робочої зони на ділянці випуску фармпрепарату "Гастро-норм". *Ювілейний VIII з'їзд ВУЛТ: тези доп. VIII ювілейного з'їзду ВУЛТ, м. Івано-Франківськ, 21-22квітня 2005 р., м. Івано-Франківськ, 2005*. С. 391-392.
17. Зазуляк Т. С., Кузьмінов Б. П., Нектегаєв І. О. Фотометрична методика вимірювання концентрацій вісмуту цитрату у повітрі робочої зони. *Современные проблемы токсикологии*. 2008. № 1. С. 69-72.
18. Кузьмінов Б. П., Зазуляк Т. С., Грушка О. І. Фотометрична методика вимірювання концентрації L-лізину есцинату у повітрі робочої зони. *Довкілля та здоров'я*. 2008. № 2. С. 50-52.
19. Зазуляк Т. С., Кузьмінов Б. П., Роговський Д. Ю. Санітарно-гігієнічна оцінка умов виробництва фармпрепарату ціанкобаламін 0,05% розчин для ін'єкцій. *XII Конгрес СФУЛТ: тези доп. XII Конгресу СФУЛТ, м. Івано-Франківськ, 25-28 вересня 2008 р.* Івано-Франківськ, 2008. С. 549.
20. Кузьмінов Б. П., Зазуляк Т. С., Альохіна Т. А., Шевчук Л. П. Вимірювання концентрації дезлоратадину у повітрі виробничих приміщень хіміко-фармацевтичних підприємств. *Актуальні проблеми профілактичної медицини*. 2016. Вип. 1-2 (13). С. 153-159.
21. Кузьмінов Б. П., Зазуляк Т. С., Брейдак О. А., Шевчук Л. П. Методика вимірювання концентрації діазоліну у повітрі робочої зони фармпідприємств. *Актуальні проблеми профілактичної медицини*. 2017. Вип 2(15). С. 130-136.
22. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. 2-е вид., перероб. і доп. Х. : НФаУ : Оригінал, 2012. Ч. 1. 694 с.
23. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І. В. Сайко та ін. 2-е вид., перероб. і доп. Х. :НФаУ : Оригінал, 2013. Ч. 2. 638 с.

24. Myerso A., Krumme M., Nasr M., Thomas H., Braatz R.. Control systems engineering in continuous pharmaceutical manufacturing. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. *J Pharm Sci.* 2015. № 104(3). P. 832-839. DOI:[10.1002/jps.24311](https://doi.org/10.1002/jps.24311).
25. Про лікарські засоби: Закон України від 04.04.1996 р № 123/96-ВР. *Відомості Верховної Ради України.* 1996. № 22, стаття 86.
26. Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони: Наказ МОЗ України від 14.07.2020 № 1596. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text> (дата звернення: 28.12.2022).

REFERENCES

1. The Pharmaceutical Industry in Figures. Key Data 2020 [Internet]. Leopold Plaza Building, Ruedu Trône 108 B–1050 Brussels; 2019 [cited 2020 December 28]. Available from: https://sfee.gr/wp-content/uploads/2020/07/efpia_pharmafigures_2020_web.pdf.
2. European competition authorities working to gether for affordable and innovative medicines: Report from the commission to the council and the European Parliament. Competition enforcement in the pharmaceutical sector (2009-2017) [Internet]. Brussels, 28.1.2019 COM (2019) 17 final [cited 2021 February 19]. Available from: https://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/report2019/report_en.pdf.
3. Nazarov DS. [Trends in the development of the domestic market of pharmaceutical products of Ukraine and prospects for the creation of domestic high-tech pharmaceutical industries]. *Aktualni problemy mizhnarodnykh vidnosyn.* 2014;119(1):170-180. Ukrainian.
4. Vitiuk AV, Trachenko KR. [Contradictory trends in the development of the pharmaceutical industry of Ukraine]. *Visnyk Vinnytskoho politekhnichnoho instytutu.* 2018;6:35-43. Ukrainian.
5. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Derzhavna sluzhba Ukrainy z likarskykh zasobiv ta kontroliu za narkotyky; 2021 [updated 2022 February 17; cited 2022 February 17]. Available from: <https://www.dls.gov.ua/%d0%b4%d0%b5%d1%80%d0%b6%d0%b0%d0%b2%d0%bd%d1%96-%d1%80%d0%b5%d1%94%d1%81%d1%82%d1%80%d0%b8/>.
6. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Ekonomichna statystyka; 2022 [updated 2022 February 17; cited 2022 February 17]. Available from: <http://www.ukrstat.gov.ua>.
7. Development of industry to ensure the growth and renewal of the Ukrainian economy : науково-аналітична доповідь: according to the editorial office Deineko LV. *Instytut ekonomiky ta prohnovuvannia NAN Ukrainy.* 2018;47-51. Ukrainian.
8. Trakhtenberg I, Krasnokutskaya L, Korolenko T, Omelyanets T, Kudrya M. [Principles and methods for determining the permissible content of chemicals in the air chemical and pharmaceutical enterprises]. *Visnyk farmakolohii ta farmatsii.* 2007;10:50-5. Ukrainian.

9. Heron RJL, Pickering FC. Health effects of exposure to active pharmaceutical ingredients (APIs). *Occupational Medicine*. 2003;53:357-362. DOI: 10.1093/occmed/kqg115.
10. Sahu RK, Yadav R, Prasad P, Roy A, Chandrakar S. Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for pharmacovigilance. *Springerplus*. 2014 Nov;3:695. DOI: 10.1186/2193-1801-3-695.
11. Zazuliak TS. Implementation of modern requirements for methods of quantitative control of harmful chemical factors in the air of the working area of pharmaceutical enterprises. [Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi].2020;16(1):33-43. Ukrainian. DOI: doi.org/10.33573/ujoh2020.01.033/.
12. Zazuliak TS. Harmful chemical factors in the production of medicines. [Aktualni problemy profilaktychnoi medytsyny].2021;22:94-109. Ukrainian.
13. Romanowska-Słomka I, Szołkowski A. Zagrożenia substancjami chemicznymi w przemyśle farmaceutycznym. *Zeszyty naukowe wyższej szkoły zarządzania ochroną pracy w Katowicach*. 2019; 1(15):43-57. DOI: 10.32039/WSZOP/1895-3794-2019-03.
14. Bhusnure OG, Dongare RB, Gholve SB, Giram PS. Chemical hazards and safety management in pharmaceutical industry. *Journal of Pharmacy Research*. 2018; 12(03):357-69.
15. Larsson DG Joakim. Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014; 19; 369(1656):20130571. DOI: 10.1098/rstb.2013.0571.
16. Zazuliak TS, Kuzminov BP, Halushka OI, Niektiehaiev IO. Study of the concentration of citric acid bismuth in the air of the working area at the area where the pharmaceutical preparation «Gastro-norm» is released [abstract]. *Yuvileinyi VIII zizd VULT: 2005 Apr 21-22, Ivano-Frankivsk, Ukrainian*. 2005. p. 391-391.
17. Zazuliak TS, Kuzminov BP, Niektiehaiev IO. Photometric method of measuring concentrations of bismuth citrate in the air of the working area. *Suchasni problemy toksykologii*. 2008;1:69-72. Ukrainian.
18. Kuzminov BP, Zazuliak TS, Hrushka OI. Photometric method of measuring the concentration of L-lysine escinate in the air of the working area. *Довкілля та здоров'я*. 2008;2:50-52. Ukrainian.
19. Zazuliak TS, Kuzminov BP, Rohovskyi DYU. Sanitary and hygienic evaluation of the production conditions of the pharmaceutical preparation cyanocobalamin 0.05% solution for injection [abstract]. *Konhres SFULT: 2008 Sept 25-28, Ivano-Frankivsk, Ukrainian*. 2008. P. 549.
20. Kuzminov BP, Zazuliak TS, Alokhina TA, Shevchuk LP. Measurement of desloratadine concentration in the air of production facilities of chemical and pharmaceutical enterprises. [Aktualni problemy profilaktychnoi medytsyny]. 2016;13(1-2):153-159. Ukrainian.
21. Kuzminov BP, Zazuliak TS, Breidak OA, Shevchuk LP. The method of measuring the concentration of diazolin in the air of the working area of pharmaceutical enterprises. [Aktualni problemy profilaktychnoi medytsyny]. 2017;2(15):130-136. Ukrainian.

22. Chuieshov VI, Hladukh YeV, Saiko IV et al. [Technology of drugs of industrial production]: pidruchnyk dlia stud. vyshch. navch. zakl. : v 2-kh ch. / 2-e vyd., pererob. i dop. Kh. : NFaU : Oryhinal; 2012, Ch. 1. 694 s. Ukrainian.
23. Chuieshov VI, Hladukh YeV, Saiko IV et al. [Technology of drugs of industrial production]: pidruchnyk dlia stud. vyshch. navch. zakl. : v 2-kh ch. / 2-e vyd., pererob. i dop. Kh. : NFaU : Oryhinal; 2013, Ch. 2. 638 s. Ukrainian.
24. Myerson A, Krumme M, Nasr M, Thomas H, Braatz R. Control systems engineering in continuous pharmaceutical manufacturing. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. J Pharm Sci. 2015 Mar;104(3):832-9. DOI:10.1002/jps.24311.
25. [On Medicinal Products]: Law of Ukraine on April 4.1996 p № 123/96-VR. Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy. 1996;22, article 86.
26. [On the approval of hygienic regulations on the permissible content of chemical and biological substances in the air of the working area]: Order of the Ministry of Health of Ukraine on July 14.2020 № 1596. [cited 2022 December 28]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>.

AIR MONITORING OF THE WORKING AREA FOR THE CONTENT OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS

Kuzminov B.P., Zazulyak T.S., Alyokhina T.A., Shamlyan O.V.,
Shevchuk L.P., Mysak L.M., Kuzminov O.B.

Abstract. Air monitoring of the working area of chemical and pharmaceutical enterprises was carried out for the content of active pharmaceutical ingredients by photometry, spectrophotometry and gas-liquid chromatography. It is shown that active pharmaceutical ingredients are present in the air to one degree or another at various production stages of the manufacture of medicinal products. At the same time, the greatest risk of the negative impact of harmful chemical factors exists at the stage of granulation and weighing of raw materials – the measured content of bismuth citrate in the air exceeds the hygienic regulation by 1.59 times at the MAK of 1.0 mg/m³, the content of mehydrolin by 1.2 times according to the ASLI 1,0 mg/m³, concentrations in the air of naphazoline nitrate, L-lysine escinate and antral are close to the established permissible limits.

Key words: *chemical and pharmaceutical production, active pharmaceutical ingredients, concentration in the air of the working area.*

Кузьмінов Борис Павлович ORCID ID 0000-0002-8693-1046, +38 098196889,
kuzminovborys@gmail.com

Зазуляк Т.С. – ORSID ID 0000-0001-5896-0475

Альохіна Т.А. – ORCID: 0000-0002-0660-8485

Шамлян О.В. – ORCID ID 0000-0003-2696-5022

Шевчук Л.В.П. – ORCID ID 0000-0001-6812-4649

Мисак Л.М. – ORCID ID 0000-0003-4628-0418

Кузьмінов О.Б. ORCID ID 0000-0002-0786-8676