

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

EDN: <https://elibrary.ru/ukywwk>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-9-566-574>

УДК [613.6:615.9]+[614.7:613.63]

© Коллектив авторов, 2024

Хамидулина Х.Х.^{1,2}, Уколов А.И.³, Радилов А.С.³, Тарасова Е.В.¹, Замкова И.В.¹**Научное обоснование предельно допустимой концентрации фармацевтической субстанции осимертиниба мезилата в воздухе рабочей зоны**¹Филиал «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Багратионовский пр-т, 8, корп. 2, Москва, 121087;²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993;³ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, ул. Заводская, 6/2, корп. 93, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский р-н, Ленинградская область, 188663

Введение. Осимертиниб — ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста 3-го поколения — единственный на сегодняшний день препарат, зарегистрированный для лечения метастатического немелкоклеточного рака лёгкого у пациентов с позитивным статусом мутации Т790М. На территории Российской Федерации планируется производство осимертиниба мезилата, в связи с чем возникла необходимость в проведении исследований по обоснованию гигиенического норматива содержания аэрозоля вещества в воздухе рабочей зоны.

Проведение исследований по обоснованию предельно допустимой концентрации вещества требует значительных материальных и временных ресурсов, при этом использование результатов доклинических и клинических исследований, математического моделирования процессов, методологии оценки риска позволяет получить комплексную оценку вещества, значительно сократив при этом сроки и стоимость проведения работ.

Цель исследования — научное обоснование предельно допустимой концентрации фармацевтической субстанции осимертиниба мезилата в воздухе рабочей зоны с использованием данных токсикологических исследований и математического моделирования воздействия вещества на человека в производственных условиях.

Материалы и методы. В качестве материалов были использованы отечественные и международные базы данных, отчёты, протоколы исследований, научные статьи и монографии, содержащие информацию о физико-химических и токсических свойствах, фармакотерапевтической активности осимертиниба.

Результаты. Гигиеническую регламентацию осимертиниба проводили с учётом данных о его токсичности, опасности, фармакотерапевтической активности, побочных, отдалённых эффектов, фармакокинетических исследований и моделирования. Для обоснования величины ПДК использованы следующие реперные точки: недействующий уровень NOEL 1 мг/кг/день по общетоксическому действию, установленный в 92-дневном эксперименте на крысах при внутрижелудочном введении; наименьший наблюдаемый уровень неблагоприятного воздействия LOAEL 0,5 мг/кг/день по общетоксическому действию, установленный в 180-дневном эксперименте на собаках при внутрижелудочном введении; уровень, не вызывающий неблагоприятного воздействия NOAEL, 10 мг/кг/день по общетоксическому действию, установленный в 180-дневном эксперименте на мышах при внутрижелудочном введении. Безопасные концентрации осимертиниба в воздухе рабочей зоны оценены с использованием реперных точек, в том числе по фармакологическому эффекту и минимальной суточной терапевтической дозе; токсикокинетического моделирования концентраций вещества в организме человека в производственных условиях и уровня минимального риска.

Ограничения исследования. Исследование ограничено изучением открытых литературных источников при описании токсикологических/токсикокинетических характеристик осимертиниба мезилата.

Заключение. Наиболее жёсткие показатели безопасных уровней воздействия, установленные на основе фармакологического эффекта и токсикокинетического моделирования на собаках, позволили рекомендовать в качестве ПДК среднесменной в воздухе рабочей зоны для осимертиниба мезилата величину 0,005 мг/м³, аэрозоль, 1 класс опасности.

Этика. Данное исследование не требовало заключения этического комитета.

Ключевые слова: осимертиниб мезилат; предельно допустимая концентрация (ПДК); воздух рабочей зоны; токсикокинетическое моделирование

Для цитирования: Хамидулина Х.Х., Уколов А.И., Радилов А.С., Тарасова Е.В., Замкова И.В. Научное обоснование предельно допустимой концентрации фармацевтической субстанции осимертиниба мезилата в воздухе рабочей зоны. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(9): 566–574. <https://elibrary.ru/ukywwk> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-9-566-574>

Для корреспонденции: Хамидулина Халидя Хизбулаевна, e-mail: director@rosreg.info, secretary@rosreg.info

Участие авторов:

Хамидулина Х.Х. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование;

Уколов А.И. — сбор и обработка данных, написание текста;

Радилов А.С. — концепция и дизайн исследования, редактирование;

Тарасова Е.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста;

Замкова И.В. — сбор и обработка данных, написание текста.

Благодарности. Авторы выражают благодарность канд. мед. наук, доценту кафедры промышленной фармации Научного исследовательского ядерного университета «МИФИ» Савченко А.Ю.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 17.09.2024 / Дата принятия к печати: 24.09.2024 / Дата публикации: 10.10.2024.

Khalidya Kh. Khamidulina^{1,2}, Anton I. Ukolov³, Andrey S. Radilov³, Elena V. Tarasova¹, Irina V. Zamkova¹

Scientific substantiation of the maximum permissible concentration of the pharmaceutical substance osimertinib mesylate in the air of the working area

¹Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances — Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Rospotrebnadzor, Bagrationovskii proezd, 8, Bld. 2, Moscow, 121087;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, Barricadnaya Str., 2/1, Bld. 1, Moscow, 125993;

³Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Zavodskaya Str., 6/2, Bld. 93, Kuzmolovsky, Vsevolozhsky m.d., Leningrad region, 188663

Introduction. Osimertinib, a 3rd generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, is currently the only drug registered for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer in patients with a positive T790M mutation status. The production of osimertinib mesylate is planned on the territory of the Russian Federation, which necessitates research to substantiate the hygienic standard for the aerosol content of the substance in the air of the working area. Conducting research to substantiate the maximum permissible concentration of a substance requires significant material and time resources, while using the results of preclinical and clinical studies, mathematical modeling of processes, and risk assessment methodology allows for a comprehensive assessment of the substance, while significantly reducing the time and cost of work.

The study aims to scientifically substantiate the maximum permissible concentration of the pharmaceutical substance osimertinib mesylate in the air of the working area using data from toxicological studies and mathematical modeling of the effects of the substance on humans in industrial conditions.

Materials and methods. The materials used were domestic and international databases, reports, research protocols, scientific articles and monographs containing information on the physico-chemical and toxic properties, pharmacotherapeutic activity of osimertinib.

Results. The specialists have conducted hygienic regulation of osimertinib, taking into account data on its toxicity, danger, pharmacotherapeutic activity, side effects, long-term consequences, pharmacokinetic studies and modeling. To substantiate the value of the maximum permissible concentration, the authors used the reference points: an inactive NOEL level of 1 mg/kg/day for general toxic effect, established in a 92-day experiment on rats with intragastric administration; the lowest observed level of adverse effects of LOAEL is 0.5 mg/kg/day for general toxic effect, established in a 180-day experiment on dogs with intragastric administration; the level that does not cause adverse effects of NOAEL is 10 mg/kg/day for general toxic effect, established in a 180-day experiment on mice with intragastric administration. Safe concentrations of osimertinib in the air of the work area were evaluated using reference points, including the pharmacological effect and the minimum daily therapeutic dose; toxicokinetic modeling of concentrations of a substance in the human body under production conditions and the level of minimal risk.

Limitation. The study is limited to the review of open literature sources describing the toxicological/toxicokinetic characteristics of osimertinib mesylate.

Conclusion. *The most stringent indicators of safe exposure levels, established on the basis of pharmacological effect and toxicokinetic modeling in dogs, allowed us to recommend 0.005 mg/m³, aerosol, hazard class 1 as the maximum permissible concentration in the air of the working area for osimertinib mesylate.*

Ethics. This study did not require the conclusion of the Ethics Committee.

Keywords: osimertinib mesylate; maximum permissible concentration (MPC); air of the working area; toxicokinetic modeling

For citation: Khamidulina Kh.Kh., Ukolov A.I., Radilov A.S., Tarasova E.V., Zamkova I.V. Scientific substantiation of the maximum permissible concentration of the pharmaceutical substance osimertinib mesylate in the air of the working area. *Med. truda i prom. ecol.* 2024; 64(9): 566–574. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-9-566-574> <https://elibrary.ru/ukywkk> (in Russian)

For correspondence: Khalidya Kh. Khamidulina, e-mail: director@rosreg.info, secretary@rosreg.info

Contribution:

Khamidulina Kh.Kh. — the concept and design of the study, writing the text, the editing;

Ukolov A.I. — data collection and processing, writing the text;

Radilov A.S. — the concept and design of the study, the editing;

Tarasova E.V. — the concept and design of the study, data collection and processing, writing the text;

Zamkova I.V. — data collection and processing, writing the text.

Gratitude. The authors are grateful to Mrs. Alla Yu. Savchenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy of the Scientific Research Nuclear University.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 17.09.2024 / Accepted: 24.09.2024 / Published: 10.10.2024

Введение. Осимертиниб — ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста 3-го поколения — единственный на сегодняшний день препарат, зарегистрированный для лечения метастатического немелкоклеточного рака лёгкого у пациентов с позитивным статусом мутации T790M [1–3]. На территории Российской Федерации планируется производство осимертиниба мезилата, в связи с чем возникла необходимость в проведении исследований по обоснованию гигиенического норматива содержания аэрозоля вещества в воздухе рабочей зоны.

Основные подходы к нормированию лекарственных средств изложены в методических указаниях МУ 1.1.726-98 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населённых мест и воде водных объектов». Проведение исследований по обоснованию предельно допустимой концентрации вещества по полной схеме требует значительных материальных и временных ресурсов, при этом использование результатов доклинических и клинических исследований, математического моделирования процессов, методологии оценки риска позволяет получить комплексную оценку

вещества, значительно сократив при этом сроки и стоимость проведения работ [5–8].

На основе результатов исследования процессов токсикокинетики химических веществ, в том числе и фармацевтических субстанций, в организме млекопитающих показана возможность использования токсикокинетических параметров для прогнозирования безопасных уровней воздействия, оценки процессов адаптации организма к воздействию химического фактора, обоснования биологических ПДК и т. д. [9–11].

Цель исследования — научное обоснование предельно допустимой концентрации фармацевтической субстанции осимертиниба мезилата в воздухе рабочей зоны с использованием данных токсикологических исследований и математического моделирования воздействия вещества на человека в производственных условиях.

Материалы и методы. В качестве материалов были использованы отечественные и международные базы данных, отчёты, протоколы исследований, научные статьи и монографии, содержащие информацию о физико-химических и токсических свойствах, фармакотерапевтический активности осимертиниба.

Результаты. Осимертиниб мезилат представляет собой лекарственную форму, действующим веществом которой является осимертиниб, определяющий фармакологический и токсикологический профиль препарата.

Гигиеническую регламентацию осимертиниба проводили с учётом данных о его токсичности, опасности, фармакотерапевтической активности, побочных, отдалённых эффектов, фармакокинетических исследований и моделирования. Основные параметры токсикометрии осимертиниба представлены в сводной **таблице 1**¹ [12–14].

По уровню средних смертельных доз осимертиниб при внутрижелудочном введении относится к 3 классу опасности (умеренно опасное вещество по ГОСТ 12.1.007-76),

¹ Определение показателей острой токсичности, раздражающего действия и кумулятивных свойств осимертиниба мезилата. Отчёт. АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ» (ВНЦ БАВ), ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ), ООО «ЦНЭИ», 2017.

при введении в брюшную полость — практически нетоксичное вещество (5 класс токсичности по классификации К.К. Сидорова).

Осимертиниб оказывает слабое местное раздражающее действие на слизистые оболочки глаза кроликов, признаков раздражения кожных покровов не наблюдается. Показана потенциальная способность осимертиниба к кожной сенсибилизации. При изучении кумулятивной активности осимертиниба на мышах по методу Лима и соавт. выявлена очень сильная кумулятивная активность ($K_{\text{кумуля}}=0,79$). Коэффициент материальной кумуляции осимертиниба в организме человека, установленный методом математического моделирования составляет 0,44, что хорошо согласуется с коэффициентом функциональной кумуляции.

В условиях подострого эксперимента (30 дней) при внутрижелудочном введении вещества крысам в дозах 4, 10, 40 мг/кг/день (для самцов) и 4, 10, 20 мг/кг/день (для самок) наблюдалось общетоксическое действие (изменение состава периферической крови, атрофия эпителия роговицы и языка) и репродуктивная токсичность. Все обнаруженные изменения были обратимыми и не регистрировались после восстановительного периода (4 недели) [12].

В 92-дневном эксперименте при внутрижелудочном введении осимертиниба в дозах 0–40 мг/кг/день крысам обоих полов был установлен NOEL, который составил 1 мг/кг/день. При дозах более 10 мг/кг/день выявлены уменьшение массы тела животных и потребления пищи, шелушение кожи, струпья и фолликулярное воспаление, атрофия роговицы, пищевода и языка, в семенниках обнаружено замедление созревания сперматид и дегенеративные изменения в канальцах, в эпидидимисе — замедление созревания спермы, деструктивные изменения. При воздействии на самок отмечали нарушение функционального состояния яичников (увеличение числа случаев прекращения циклирования или анэструса, дегенерация жёлтых тел), истончение эпителия в полости матки и влагалище крыс. Воздействие препаратом на беременных крыс в дозе 20 мг/кг в день в доимплантационный период вызывало увеличение эмбриональной гибели плодов, при введении препарата в период органогенеза наблюдали снижение массы плодов [12].

Таблица 1 / Table 1

Основные параметры токсикометрии осимертиниба
Key toxicometry parameters of osimertinib

Наименование параметра	Вид и пол животных	Значение параметра
DL ₅₀ , мг/кг, в/ж	Мыши самцы	1430
DL ₅₀ , мг/кг, в/б	Мыши	1210
Раздражающее действие: — на кожу — на слизистые	Кролики	Не выявлено Слабое
Кумулятивное действие	Мыши	$K_{\text{кумуля}}=0,79$ очень сильная
Сенсибилизирующее действие при контакте с кожей	Мыши	Выявлена потенциальная способность
Репродуктивная токсичность	Крысы	Обладает
Канцерогенное	Мыши	Не выявлено
Мутагенное действие	—	Не выявлено

Примечания: DL₅₀ — среднесмертельная доза; в/ж — внутрижелудочный путь поступления; в/б — внутрибрюшинный путь поступления; $K_{\text{кумуля}}$ — коэффициент кумуляции.

Note: DL₅₀ is the average lethal dose; в/ж is the intragastric route of entry; в/б is the intraperitoneal route of entry; $K_{\text{кумуля}}$ is the coefficient of accumulation.

В исследованиях на собаках при внутрижелудочном введении осимертиниба в дозах 0,5; 1,0 и 1,5 мг/кг/день в течение 180 дней гистопатологические изменения в тестикулах регистрировали при всех дозах. LOAEL составил 0,5 мг/кг/день. Таким образом, осимертиниб оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивную систему [12].

Мутагенный эффект осимертиниба в тестах *in vitro* и *in vivo* не выявлен. Препарат не вызывал мутаций на *S.typhimurium* TA1535, TA1537, TA98, TA100 и *E.coli* (WP2 *uvrA*) в дозах 0–333 мкг/чашка при тестировании в присутствии и отсутствии системы метаболической активации (S9). Не индуцировал генные мутации на клетках лимфомы мышей L7178Y при тестировании 0–5 мкМ (0–4 мкг/мл) в отсутствие системы метаболической активации (–S9) и 0–10 мкМ (0–6,5 мкг/мл) в присутствии системы метаболической активации (+S9). В тесте *in vivo* не выявил значительного увеличения образования микроядер в костном мозге крыс в дозах до 300 мг/кг при внутрижелудочном введении в течение 2 дней [12–14].

Пероральное введение осимертиниба один раз в день гемизиготным (трансгенным) мышам в течение как минимум 26 недель в дозах до 10 мг/кг/день не влияло на выживаемость, не имело клинических проявлений, не влияло на общую массу тела животных, потребление пищи, не вызывало новообразований. Канцерогенное действие осимертиниба на мышах не выявлено ни на одном уровне доз.

На крысах при 104-недельном исследовании показана более высокая частота гемангиомы и ангиоматозной гиперплазии в мезентериальных лимфатических узлах при высоких дозах, превышающих терапевтическую дозу на порядок [14].

Отрицательные результаты, полученные в исследованиях по изучению мутагенной активности осимертиниба с использованием трех наиболее информативных тестов *in vitro* и *in vivo*, также свидетельствуют о малой вероятности возникновения канцерогенного эффекта.

Фармакокинетические параметры осимертиниба как лекарственного препарата изучены достаточно подробно [16–18], что позволяет использовать их для формирования токсикокинетически обоснованной модели масштабирования безопасных уровней воздействия осимертиниба как вредного химического фактора от животных к человеку в производственных условиях.

Для моделирования использованы следующие исходные медико-биологические данные [12–18]:

- NOEL 1 мг/кг/день (крысы, в/ж, 92 дня);
- NOAEL 10 мг/кг/день (мыши, в/ж, 180 дней);
- NOAEL не установлен, LOAEL 0,5 мг/кг/день (собаки);
- кинетика вещества у крыс, мышей и собак описывается моделью однофазного выведения, у человека — двухфазным;
- константы абсорбции и элиминации у крыс $0,169 \text{ ч}^{-1}$ и $0,693 \text{ ч}^{-1}$, соответственно;
- биодоступность для человека (в/ж) 69,8% [19];
- константы двухфазной модели у человека²: $k_{\text{мет}}=0,017$, $k_{12}=0,199$, $k_{21}=0,056$ и $k_{\text{экс}}=0,015 \text{ ч}^{-1}$.

Алгоритм моделирования включал:

- математическое моделирование стационарных концентраций и AUC_{0–24ч} в крови крыс, мышей и собак при многократном внутрижелудочном введении осимертиниба на уровнях NOEL, NOAEL и LOAEL;

- математическое моделирование стационарной концентрации в крови человека при многократном внутрижелудочном введении на уровне NOEL для крыс;
- математическое моделирование концентрации осимертиниба в воздухе рабочей зоны (8-часовые рабочие смены, 5-дневная рабочая неделя) при которой концентрация препарата в крови не будет превышать таковую при NOEL.

Сравнительный анализ литературных данных о действии различных доз осимертиниба на экспериментальных животных (мыши, крысы, собаки) и человека [12–19, 21] с результатами математического моделирования концентраций осимертиниба в крови приведён в **таблице 2**.

Токсикокинетическая модель позволяет экстраполировать оценку концентраций веществ в биосредах на многократное интермиттирующее ингаляционное поступление, учитывая режим работы персонала, например, в допустимых условиях труда: 8-часовая смена, 5 дней в неделю, с двумя выходными при постоянной среднесменной концентрации.

В качестве недействующих и пороговых концентраций осимертиниба в крови человека целесообразно использовать следующие значения:

- 4,5 нг/мл, соответствующий NOEL у крыс (1 мг/кг/день);
- 6,3 нг/мл, соответствующий NOAEL у мышей (10 мг/кг/день);
- 11 нг/мл, соответствующий LOAEL у собак (0,5 мг/кг/день).

Средние концентрации осимертиниба в крови персонала на уровне 4,5; 6,3 и 11 нг/мл с учётом скорости ингаляционного поступления 27,5; 38,0 и 63,0 мкг/ч будут достигаться при концентрации вещества в воздухе рабочей зоны на уровнях 22,0; 30,4 и 50,4 мкг/м³, соответственно.

С учётом того, что по опубликованным экспериментальным данным, собаки являются наиболее чувствительным видом, оценку ПДК целесообразно проводить с использованием результатов, полученных на этом виде. Согласно рекомендациям, при использовании LOAEL вместо NOAEL, фактор неопределённости следует умножить на 10, что приводит к рекомендуемой величине 0,005 мг/м³ [22–24].

Уровни безопасных концентраций осимертиниба также были рассчитаны с использованием минимальной суточной терапевтической дозы согласно МУ 1.1.726-98.

В **таблице 3** приведены безопасные концентрации осимертиниба в воздухе рабочей зоны, установленные различными методами.

Обсуждение. Схема обоснования предельно допустимой концентрации осимертиниба мезилата в воздухе рабочей зоны представлена на **рисунке**.

На первом этапе на основе анализа литературных данных был составлен токсикоологический профиль вещества, в том числе собраны данные по острой и хронической токсичности, кумулятивности, специфическим и отдаленным эффектам (мутагенность, канцерогенность, репротоксичность). Для обоснования величины ПДК использованы следующие реперные точки:

- NOEL 1 мг/кг/день (крысы, в/ж, 92 дня);
- LOAEL 0,5 мг/кг/день (собаки, в/ж, 180 дней);
- NOAEL 10 мг/кг/день (мыши, в/ж, 180 дней).

Стоит отметить, что величины NOAEL осимертиниба, используемые для обоснования величины ПДК в воздухе

² Собственные расчёты по [20].

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ наблюдаемых эффектов действия осимертиниба и результатов математического моделирования

Comparative analysis of the observed effects of osimertinib and the results of mathematical modeling

Доза осимертиниба, в/ж	Расчетная концентрация в крови и AUC _{0-24ч}	Эффект
Крысы		
1 мг/кг/день, 92 дня	4,5±1,9 нг/мл (82 нг×ч/мл)	Отсутствует (NOEL)
3 мг/кг/день, 180 дней	7,6±4,0 нг/мл (182 нг×ч/мл)	Дегенерация волокон хрусталика наблюдалась при дозе ≥ 3 мг/кг/день у обоих полов
5 мг/кг/день, 180 дней	13±7 нг/мл (303 нг×ч/мл)	Гистопатологические изменения кожи, роговицы, пищевода, языка, гардериевой железы, слезной железы, селезенки и лимфатических узлов при дозе 5 мг/кг/день и выше, а также в почках, молочной железе у самцов
10 мг/кг/день, 92 дня	25±13 нг/мл (607 нг×ч/мл)	
20 мг/кг/день, 180 дней	51±27 нг/мл (1215 нг×ч/мл)	Увеличение частоты ранней эмбриональной гибели, снижение прироста массы тела. Изменения в предстательной железе, семенниках, матке, влагалище, надпочечниках, костном мозге, легких и тимусе
1070 мг/кг, однократно	2600±1400 нг/мл (62 000 нг×ч/мл)	16% гибель (DL ₅₀)
1430 мг/кг, однократно	5200±2700 нг/мл (124 000 нг×ч/мл)	50% гибель (DL ₅₀)
Мыши		
10 мг/кг/день, 42 дня	6,3±3,6 нг/мл (151 нг×ч/мл)	Отсутствуют негативные эффекты (NOAEL)
>10 мг/кг/день, 42 дня	>9,6±5,5 нг/мл (231 нг×ч/мл)	Проявления на коже и веках: пустулы, эпидермальная гиперплазия и гиперкератоз, воспаление, фолликулярная дисплазия
45 мг/кг/день	43±25 нг/мл (1040 нг×ч/мл)	Атрофия эпителия роговицы, изъязвление роговицы и воспаление
75 мг/кг/день, 14 дней	67±39 нг/мл (1600 нг×ч/мл)	Атрофия эпителия пищевода и языка, атрофия ворсинок в подвздошной кишке
100 мг/кг/день 14 дней	96±55 нг/мл (2300 нг×ч/мл)	Уменьшение массы тела
Собаки		
0,5 мг/кг/день, 180 дней	11±1 нг/мл (260 нг×ч/мл)	Гистопатологические изменения присутствовали в тестикулах при всех уровнях от 0,5–1,5 мг/кг/день (NOAEL не установлен, LOAEL — 0,5 мг/кг/день)
1 мг/кг/день, 180 дней	22±2 нг/мл (523 нг×ч/мл)	
1,5 мг/кг/день, 180 дней	33±3 нг/мл (786 нг×ч/мл)	
6 мг/кг/день, 270 дней	187±19 нг/мл (4500 нг×ч/мл)	Просветление и помутнение роговицы при офтальмологическом обследовании
Человек		
0,3 мг/кг/день, (20 мг табл.), от 15 до 759 дней	93±15 нг/мл (18 600 нг×ч/мл)	Минимальная терапевтическая доза
0,6 мг/кг/день, (40 мг табл.), от 15 до 759 дней	186±30 нг/мл (37 300 нг×ч/мл)	Терапевтическая доза
0,8 мг/кг/день, (55 мг табл.)	259±42 нг/мл (52 000 нг×ч/мл)	Расчётная доза, соответствующая порогу нежелательных эффектов (259 нг/мл в крови)
1,2 мг/кг/день, (80 мг табл.), от 15 до 759 дней	372±60 нг/мл (75 000 нг×ч/мл)	Терапевтическая доза
3,6 мг/кг/день, (240 мг табл.), 22 дня	1120±180 нг/мл (224 000 нг×ч/мл)	Высшая терапевтическая доза
100 мг/кг, однократно	32000±5300 нг/мл (6 500 000 нг×ч/мл)	50% гибель (DL ₅₀), согласно оценке

Сводная таблица безопасных концентраций осимертиниба, установленных различными методами
Summary table of safe concentrations of osimertinib established by various methods

Метод расчёта	Безопасная концентрация осимертиниба в воздухе рабочей зоны
Определение ПДК по общетоксическому действию с учётом NOEL, установленного на крысах	0,035 мг/м ³
Определение ПДК по общетоксическому действию с учётом LOAEL, установленного на собаках	0,05 мг/м ³
Определение ПДК по фармакологическому эффекту с учётом NOEL, установленного на мышах	0,005 мг/м ³
Масштабирование безопасных концентраций на клиренс препарата из плазмы крови человека с учётом NOEL на крысах	0,17 мг/м ³
Согласно МУ 1.1.726-98 с использованием минимальной суточной терапевтической дозы	0,1 мг/м ³
Определение уровня минимального риска осимертиниба с учётом NOEL на крысах	0,035 мг/м ³
Токсикокинетическое моделирование концентрации в организме человека в производственных условиях с использованием NOAEL для мышей	0,03 мг/м ³
Зарубежный норматив (TWA) в воздухе рабочей зоны	0,0036 мг/м ³
Токсикокинетическое моделирование концентрации вещества в организме человека в производственных условиях с использованием NOEL для крыс	0,02 мг/м ³
Токсикокинетическое моделирование концентрации вещества в организме человека в производственных условиях с использованием LOAEL для собак	0,005 мг/м ³



Рисунок. Схема обоснования предельно допустимой концентрации осимертиниба мезилата в воздухе рабочей зоны
Figure. The scheme of justification of the maximum allowable concentration of Osimertinib mesylate in the air of the working area

Таблица 4 / Table 4

Сравнительная таблица значений NOAEL (NOEL) и зарубежных гигиенических нормативов для осимертиниба и аналогов

Comparative table of the NOAEL (NOEL) values and foreign hygienic standards for osimertinib and analogues

Вещество	Зарубежные гигиенические нормативы	Максимальные недействующие дозы
Дакомитиниб ³	TWA 0,01 мг/м ³	0,1 мг/кг/день, собаки, 270 дней (NOAEL) 0,5 мг/кг/день, крысы, 180 дней (NOEL)
Осимертиниб ⁴	TWA 0,0036 мг/м ³	1,0 мг/кг/день, крысы 92 дня (NOEL) 10,0 мг/кг/день, мыши, 180 дней (NOAEL)
Эрлотиниб ⁵	OEL 0,05 мг/м ³	1,0 мг/кг/день, крысы, 180 дней (NOAEL)
Гефитиниб ⁶	TWA 0,1 мг/м ³	1,0 мг/кг/день, собаки, 180 дней (NOAEL) 10,0 мг/кг/день, крысы, 180 дней (NOEL)

Примечания: TWA — средневзвешенная во времени концентрация вещества, определяемая для 8 ч рабочего дня и 40 ч рабочей недели, ежедневное воздействие которой не вызывает каких-либо неблагоприятных реакций у большинства работающих; OEL — максимально допустимая концентрация опасного вещества в воздухе рабочей зоны.

Note: TWA is the time-weighted average concentration of a substance determined for 8 hours of the working day and 40 hours of the working week, daily exposure to which does not cause any adverse reactions in most workers.

³ Dacomitinib. Safety Data Sheet. Revision date: 12-Sep-2018.

⁴ Osimertinib. Safety Data Sheet. Revision Date: 10-Aug-2017.

⁵ TARCEVA(R) Tablets (25 mg). Material Safety Data Sheet.

⁶ Gefitinib. Safety Data Sheet. Revision Date: 19-Mar-2020.

рабочей зоны, хорошо согласуются с аналогичными величинами, полученными для соединений близких по структуре, физико-химическим свойствам и биологическому действию (*табл. 4*).

Согласно *таблице 4*, препараты группы ингибиторов эпидермального фактора роста по показателям гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны можно отнести к веществам I-го класса опасности (чрезвычайно опасные) согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

На втором этапе проанализированы данные по фармакологическому действию вещества. Рекомендуемая доза осимертиниба составляет 40–80 мг один раз в сутки, минимальная суточная терапевтическая доза — 20 мг, высшая суточная терапевтическая доза — 80 мг. Лечение останавливают в случае прогрессирования рака или при возникновении непереносимых побочных эффектов. Показано, что дозы 160 мг и 240 мг один раз в сутки являются менее переносимыми, чем доза 80 мг, без заметного улучшения эффективности (отмечено увеличение частоты и степени выраженности побочных эффектов, в первую очередь, диареи и кожной сыпи).

Атрофические изменения, затрагивающие эпителий множества тканей, включая кожу, глаза, язык и желудочно-кишечный тракт, наблюдаемые в токсикологических исследованиях повторных доз вещества на крысах и собаках, считаются следствием его фармакологического действия в качестве ингибитора рецептора эпидермального фактора роста.

Изменения также сопровождались вторичными дегенеративными и/или воспалительными процессами. Предполагается, что большинство патологий в кроветворной и лимфоретикулярной системах представляют собой реактивную реакцию на атрофию эпителия и вторичные дегенеративные и воспалительные изменения, особенно затрагивающие слизистые оболочки кожи и желудочно-кишечного тракта. Аналогичные результаты были получены

в отношении других соединений, близких по механизму действия, включая гефитиниб и эрлотиниб.

Значение NOEL по фармакологическому эффекту (регрессии опухоли) установлен на уровне 0,25 мг/кг/день в экспериментах на гемизиготных (трансгенных) мышах.

На третьем этапе обобщены данные фармакокинетических исследований, выполненных на животных и людях, которые позволили разработать токсикокинетически обоснованную модель масштабирования безопасных уровней воздействия осимертиниба как вредного химического фактора от животных к человеку в производственных условиях. Для построения модели целесообразно использовать данные, полученные как при внутрижелудочном, так и внутривенном поступлении вещества, которое практически эквивалентно ингаляционному поступлению (для нелетучих соединений).

Разработанная модель позволила на четвёртом этапе экстраполировать оценку концентраций веществ в крови на многократное интермиттирующее ингаляционное поступление.

На заключительном этапе обоснования гигиенического норматива были рассчитаны безопасные концентрации осимертиниба в воздухе рабочей зоны различными методами.

Заключение. Наиболее жёсткие показатели безопасных уровней воздействия, установленные на основе фармакологического эффекта и токсикокинетического моделирования на собаках, позволили рекомендовать в качестве ПДК средней величины в воздухе рабочей зоны для осимертиниба мезилата величину 0,005 мг/м³, аэрозоль, 1 класс опасности. Рекомендуемая величина ПДК обеспечена аналитическим методом контроля МУК 4.1.3709-21 «Методика измерений массовой концентрации N-[2-[[2-(диметиламино)этил] метиламино]-4-метокси-5-[[4-(1-метил-1H-индол-3-ил)-2-пиримидинил]амино]фенил]-2-пропенамида мезилата (1:1) соли (ОСИМЕРТИНИБА МЕЗИЛАТ) в воздухе рабочей зоны методом высокoeffективной жидкостной хроматографии» (нижний предел измерения — 0,001 мг/м³).

Список литературы (пп. 1–3, 5–21, 24 см. References)

4. Авилова Г.Г., Карпухина Е.А., Каютина С.В., Курляндская Т.В., Мальцева Н.М., Ткачева Т.А. Исследование процессов токсикокинетики химических соединений для обоснования безопасных уровней воздействия на организм. *Токсикологический вестник*. 1997; 6: 17–20.
 22. Уколов А.И., Радиллов А.С. О развитии идей биологического контроля производственного воздействия вредных химических веществ (дискуссия). *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(11): 740–746. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-740-746>
 23. *Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду*. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004 г.
-
1. Planchard D., Jänne P.A., Cheng Y., Yang J.C.-H. et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 2023; 389(21): 1935–1948 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2306434>
 2. van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S.B., Badrising S.K., Burgers S.N. Osimertinib with chemotherapy in EGFR-mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2024; 390(5): 478. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2314600>
 3. Ramalingam S.S., Vansteenkiste J., Planchard D., Cho B.C. et al. Overall survival with osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced NSCLC. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(1): 41–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>
 4. Avilova G.G., Karpukhina E.A., Kayutina S.V., Kurlandskaya T.V., Maltseva N.M., Tkacheva T.A. Investigation of the processes of toxicokinetics of chemical compounds to substantiate safe levels of exposure to the body. *Toksikologicheskij vestnik*. 1997; 6: 17–20 (in Russian).
 5. Nielsen G.D., Ovrebo S. Background, approaches and recent trends for setting health-based occupational exposure limits: a minireview. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2008; 51(3): 253–69. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.04.002>
 6. Armstrong T.W., Caldwell D.J., Verma D.K. Occupational exposure limits: an approach and calculation aid for extended work schedule adjustments. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2005; 2(11): 600–607. <https://doi.org/10.1080/15459620500340822>
 7. Reichard J.F., Maier M.A., Naumann B.D. et al. Toxicokinetic and toxicodynamic considerations when deriving health-based exposure limits for pharmaceuticals. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016; 79(1): 67–78. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.05.033>
 8. Gould J.C., Kasichayanula Sr., Shepperly D.C., Boulton D.W. Use of low-dose clinical pharmacodynamic and pharmacokinetic data to establish an occupational exposure limit for dapagliflozin, a potent inhibitor of the renal sodium glucose co-transporter 2. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2013; 67(1): 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.07.002>
 9. Gould J.C., Carvajal I., Davidson T. et al. Bioavailability of protein therapeutics in rats following inhalation exposure: Relevance to occupational exposure limit calculations. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2018; 100: 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.10.003>
 10. Pastino G.M., Kousba A.A., Sultatos L.G., Flynn E.J. Derivation of occupational exposure limits based on target blood concentrations in humans. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2003; 37(1): 66–72. [https://doi.org/10.1016/s0273-2300\(02\)00028-4](https://doi.org/10.1016/s0273-2300(02)00028-4)
 11. Ahuja V., Krishnappa M. Approaches for setting occupational exposure limits in the pharmaceutical industry. *J Appl Toxicol.* 2022; 42(1): 154–167. <https://doi.org/10.1002/jat.4218>
 12. Tagrisso assessment report. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medical Agency, 2015: 134. <https://clck.ru/3DTV2R> (Accessed 17.09.2024).
 13. Product Monograph including patient medication information Tagrisso® osimertinib tablets. Tablets, 40 mg and 80 mg osimertinib (as osimertinib mesylate). <https://www.astrazeneca.ca/en> (Accessed 17.09.2024).
 14. Tagrisso (osimertinib) table. <https://clck.ru/3DTV7X> (Accessed 17.09.2024).
 15. Yuan Z., Yu X., Wu S. et al. Instability Mechanism of Osimertinib in Plasma and a Solving Strategy in the Pharmacokinetics Study. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 928–983. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.928983>
 16. Dickinson P.A., Cantarini M.V., Collier J. et al. Metabolic Disposition of Osimertinib in Rats, Dogs, and Humans: Insights into a Drug Designed to Bind Covalently to a Cysteine Residue of Epidermal Growth Factor Receptor. *Drug Metab. Dispos.* 2016; 44(8): 1201–1212. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.069203>
 17. Vishwanathan K., Sanchez-Simon I., Keam B. et al. A multicenter, phase I, pharmacokinetic study of osimertinib in cancer patients with normal renal function or severe renal impairment. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2020; 8(4). <https://doi.org/10.1002/prp2.613>
 18. Planchard D., Brown K.H., Kim D.-W. et al. Osimertinib Western and Asian clinical pharmacokinetics in patients and healthy volunteers: implications for formulation, dose, and dosing frequency in pivotal clinical studies. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2016; 77(4): 767–776. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-2992-z>
 19. Vishwanathan K., So K., Thomas K., et al. Absolute Bioavailability of Osimertinib in Healthy Adults. *Clin. Pharmacol. Drug. Dev.* 2019; 8(2): 198–207. <https://doi.org/10.1002/cpdd.467>
 20. Shargel L., Wu-Pong S., Yu A.C. eds. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 6e. McGraw Hill: 2022: 811. <https://clck.ru/3DTVAD>
 21. Agema B.C., Veerman G.D.M., Steendam C.M.J., Lanser D.A.C., Preijers T., et al. Improving the tolerability of osimertinib by identifying its toxic limit. *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2022. <https://doi.org/10.1177/17588359221103212>
 22. Ukolov A.I., Radilov A.S. On the development of ideas of biological control of industrial exposure to harmful chemicals (discussion). *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(11): 740–746. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-740-746> (in Russian).
 23. *Guidance on public health risk assessment of exposure to environmental chemicals*. M.: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2004 (in Russian).
 24. Zou P., Yu Y., Zhend N. et al. Applications of human pharmacokinetic prediction in first-in-human dose estimation. *AAPS Journal*. 2012; 14(2): 262–281. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9332-y>

Сведения об авторах:

- Хамидулина Халидя Хизбулаевна директор филиала РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора; заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д-р мед. наук, профессор.
E-mail: director@rosreg.info
<https://orcid.org/0000-0001-7319-5337>
- Уколов Антон Игоревич заведующий отделом токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, канд. хим. наук.
E-mail: AntonUkolov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2911-1260>
- Радилов Андрей Станиславович и. о. директора ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, д-р мед. наук, проф.
E-mail: radilov@rihophe.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6223-8589>
- Тарасова Елена Владимировна заместитель директора филиала РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, канд. хим. наук.
E-mail: secretary@rosreg.info
<https://orcid.org/0000-0002-4020-3123>
- Замкова Ирина Валентиновна врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям филиала РПОХБВ ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора.
E-mail: secretary@rosreg.info
<https://orcid.org/0000-0002-7959-7246>

About the authors:

- Khalidya Kh. Khamidulina Director of the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances — Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene; Head of the Department of Hygiene of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Dr. of Sci. (Med.). Professor.
E-mail: director@rosreg.info
<https://orcid.org/0000-0001-7319-5337>
- Anton I. Ukolov Head of the Department of Toxicology of the Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Cand. of Sci. (Chem.).
E-mail: AntonUkolov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2911-1260>
- Andrey S. Radilov Acting Director of the Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Dr. of Sci. (Med.), Professor.
E-mail: radilov@rihophe.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6223-8589>
- Elena V. Tarasova Deputy Director of the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances — Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene, Cand. of Sci. (Chem.).
E-mail: secretary@rosreg.info
<https://orcid.org/0000-0002-4020-3123>
- Irina V. Zamkova Doctor of Sanitary and Hygienic Laboratory Research of the Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances — Branch of F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene.
E-mail: secretary@rosreg.info
<https://orcid.org/0000-0002-7959-7246>