

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель Министра
здравоохранения – Главный
государственный санитарный
врач Республики Беларусь



Н.П. Жукова

2018 г.

Регистрационный № 010-1217

РАСЧЕТНО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ МЕТОД УСТАНОВЛЕНИЯ
ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ (ОБУВ) И КЛАССОВ
ОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: Республиканское унитарное
предприятие «Научно-практический центр гигиены»

АВТОРЫ: к.м.н., доцент Шевчук Л.М., к.м.н. Ганькин А.Н.,
Просвирякова И.А., д.м.н., профессор Соколов С.М., к.б.н. Гриценко Т.Д.,
Пшегорода А.Е., д.б.н., доцент Дудчик Н.В., к.б.н. Емельянова О.А.

Минск, 2017

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель министра
здравоохранения — Главный
государственный санитарный врач
Республики Беларусь

_____ Н. П. Жукова
27.09.2018
Регистрационный № 010-1217

**РАСЧЕТНО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ МЕТОД УСТАНОВЛЕНИЯ
ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ (ОБУВ) И КЛАССОВ ОПАСНОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: РУП «Научно-практический центр гигиены»

АВТОРЫ: канд. мед. наук, доц. Л. М. Шевчук, канд. мед. наук А. Н. Ганькин,
И. А. Просвирякова, д-р мед. наук, проф. С. М. Соколов, канд. биол. наук
Т. Д. Гриценко, А. Е. Пшегорода, д-р биол. наук, доц. Н. В. Дудчик, канд. биол.
наук О. А. Емельянова

Минск 2017

ГЛАВА 1 НАЗНАЧЕНИЕ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) содержит метод, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на медицинскую профилактику — расчетно-аналитический метод установления гигиенических нормативов (ОБУВ), уровней экспозиции и классов опасности лекарственных средств в атмосферном воздухе, применение которого позволит:

- оптимизировать подходы к установлению ориентировочно безопасных уровней воздействия лекарственных средств в атмосферном воздухе населенных пунктов;

- организовывать и оценивать результаты мониторинга за качеством атмосферного воздуха.

2. Метод, изложенный в настоящей инструкции, допускается для применения на территории Республики Беларусь с 11.11.2018.

3. В настоящей инструкции устанавливаются общие требования к порядку установления ориентировочно безопасных уровней воздействия (ОБУВ), уровней экспозиции и классов опасности лекарственных средств в атмосферном воздухе населенных пунктов и мест массового отдыха населения.

4. Настоящая инструкция предназначена для использования в научных организациях системы здравоохранения.

ГЛАВА 2 ТЕРМИНЫ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей инструкции используются следующие термины, определения и сокращения:

- атмосферный воздух — компонент природной среды, представляющий собой естественную смесь газов атмосферы, находящуюся за пределами жилых, производственных и иных помещений;

- лекарственное средство (ЛС) — вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемые для медицинской профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или внешнего применения;

- порог острого ингаляционного действия (Lim_{ac}) — минимальная концентрация вещества, вызывающая при кратковременном (2–4-часовом) воздействии изменение определяемых показателей жизнедеятельности организма животных, выходящее за пределы физиологических отклонений (с достоверностью 95 % и более);

- порог хронического ингаляционного действия (Lim_{ch}) — минимальная концентрация вещества, вызывающая при непрерывном фиксированном по длительности воздействии (4 мес. по 4 ч 5 раз в неделю) изменение определяемых показателей жизнедеятельности организма животных, выходящее за пределы физиологических отклонений (с достоверностью 95 % и более);

- ориентировочно безопасный уровень воздействия — величина допустимых концентраций химических веществ, их смеси в атмосферном воздухе при соблюдении которых не оказывается ни прямое, ни косвенное вредное воздействие, включая отдаленные последствия, на окружающую среду и здоровье человека;

- среднесмертельная концентрация (CL_{50}) вещества ($мг/м^3$) — концентрация вещества (пар, газ, аэрозоль) в воздухе, вызывающая гибель 50 % мышей или крыс при соответственно 2 и 4-часовом воздействии и последующем 14-суточном наблюдении;

- смертельная доза (DL_{50}) вещества ($мг/кг$) — доза, вызывающая гибель 50 % мышей или крыс при однократном введении вещества и последующем 14-суточном наблюдении;

- зона острого действия (Z_{ac}) — отношение среднесмертельной концентрации к порогу острого ингаляционного действия (CL_{50}/Lim_{ac}).

ГЛАВА 3 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. В настоящей инструкции представлен расчетно-аналитический метод установления ориентировочно безопасных уровней воздействия ЛС в атмосферном воздухе, основанный на ретроспективном корреляционно-регрессионном анализе данных по ЛС, имеющим законодательно утвержденные гигиенические нормативы в других объектах окружающей среды.

2. Для установления ориентировочно безопасного уровня ЛС в атмосферном воздухе необходима следующая информация:

- сведения о его химическом строении;
- данные о физико-химических характеристиках;
- данные об условиях производства и поступления в окружающую среду;
- информация о фармакологической активности и токсических свойствах.

ГЛАВА 4 УСТАНОВЛЕНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО БЕЗОПАСНЫХ УРОВНЕЙ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

1. Для установления ОБУВ ЛС в атмосферном воздухе необходимы сведения о величинах CL_{50} , Lim_{ch} , кумулятивном эффекте, характере

действия вещества на кожу и слизистые оболочки глаз, сенсibiliзирующем влиянии, значениях терапевтических доз.

2. Установление ОБУВ (мг/м^3) ЛС в атмосферном воздухе проводится путем расчета:

- по параметрам токсикометрии (CL_{50} , Lim_{ch});
- по установленным в законодательном порядке гигиеническим нормативам (ПДК) для воздуха рабочей зоны.

3. Для расчета ОБУВ в атмосферном воздухе неорганических паров, газов, аэрозолей используют формулы 1–3:

$$\text{ОБУВ} = (0,112 + 0,0268 \text{ ПДК}_{\text{врз}} (\text{мг/м}^3)), \quad (1)$$

$$\text{ОБУВ} = (0,07 + 0,017 \text{ Lim}_{\text{ch}} (\text{мг/м}^3)), \quad (2)$$

$$\text{ОБУВ} = (0,162 + 0,127 \text{ CL}_{50} (\text{мг/л})), \quad (3)$$

4. Необходимая информация о физико-химических свойствах включает сведения: о молекулярной массе, плотности (г/см^3), температуре кипения ($^{\circ}\text{C}$), температуре плавления ($^{\circ}\text{C}$), максимальной насыщающей концентрации вещества в воздухе при 20°C , упругости пара при 20°C (мм рт. ст.) стабильности вещества в обычных условиях, а также о чистоте продукта и (при наличии) примеси, их количественной и качественной характеристике.

Для твердых порошкообразных веществ необходимы сведения о дисперсности аэрозоля, форме частиц.

5. Насыщающая воздух концентрация паров вещества при 20°C может быть рассчитана по формуле 4:

$$C_{20} (\text{мг/дм}^3) = P \cdot M / 18,271, \quad (4)$$

где C_{20} — концентрация, насыщающая воздух при 20°C ;
 P — упругость пара в мм рт. ст. при 20°C ;
 M — молекулярная масса;
18,271 — константа.

6. Для других температурных условий расчет ведется по следующей формуле 5:

$$C_t (\text{мг/дм}^3) = 6,05 \cdot P_t \cdot M / (273,1+t), \quad (5)$$

где P_t — упругость пара при данной температуре, равной t .

Данная формула используется для веществ с температурой кипения в пределах от 30 до 200°C .

7. Молекулярная масса (в интервале от 32 до 600°C) и температура кипения при 760 мм рт. ст. (в интервале температур от 20 до 315°C)

находятся в логарифмической зависимости с величиной ОБУВ ЛС в атмосферном воздухе.

8. Для расчета среднесмертельных доз (DL_{50} при введении вещества в желудок) синтезируемых и малоизученных соединений может быть рекомендована к использованию $T_{\text{кип}}$. — температура кипения в °К (формула 6):

$$\lg DL_{50} = 6,0 - 0,006T_{\text{кип}}, \quad (6)$$

9. Для повышения надежности результатов и оценки химической экспозиции следует проводить расчет ингаляционных доз поступления.

При моделировании взаимодействия веществ на границе двух сред (т. е. процесса перехода химических веществ между средами, находящимися в разных агрегатных состояниях) уравнение имеет следующий вид:

$$\frac{\partial C_m(x,t)}{\partial t} = D_m \frac{\partial^2 C_m(x,t)}{\partial x^2}, \quad (7)$$

при $C_m(0,t) = C_a(t)$,

где C_T — концентрация вещества в материале ($\text{мг}/\text{м}^3$);

D_m — коэффициент диффузии ($\text{м}^2/\text{с}$);

C_a — приповерхностные концентрации вещества в воздухе ($\text{мг}/\text{м}^2$).

10. Для низких уровней загрязнения среды содержание веществ на поверхности не достигнет насыщения, и концентрация адсорбированных загрязнений линейно связана с концентрацией в среде, при этом используется подход, основанный на балансе масс (формула 8):

$$\frac{dM}{dt} = k_a C_a - k_d M, \quad (8)$$

где M — масса адсорбированного вещества на единицу площади поверхности ($\text{мг}/\text{м}^2$);

k_a — коэффициент адсорбции ($\text{м}/\text{ч}$);

C_a — приповерхностные концентрации вещества в воздухе ($\text{мг}/\text{м}^2$);

k_d — коэффициент десорбции (ч^{-1}).

11. Для расчета ингаляционной дозы используются модели, учитывающие изменения концентраций ЛС в атмосферном воздухе, при расчете дозы следует учитывать возраст, массу, физическую активность, индивидуальные физиологические особенности.

Метод расчета ингаляционной дозы основан на расчете доз через осреднение концентраций в первично и вторично загрязненных средах.

Осреднение концентрации осуществляется по времени экспозиции (часто посуточно) (формула 9):

$$C_i = \int_a^b C_i(t) dt, \quad (9)$$

где C_i — осредненная концентрация;

$C_i(t)$ — функция изменения концентрации во времени для i -го индивида;

a, b — границы временного периода.

12. Формула для расчета величины поступления химического вещества из атмосферного воздуха, при вдыхании, имеет следующий вид (формула 10):

$$D = \frac{C \times CR \times ED}{BW}, \quad (10)$$

где C — средняя концентрация вещества во вдыхаемом воздухе ($\text{мг}/\text{м}^3$);

CR — величина контакта, количество вдыхаемого загрязненного воздуха в единицу времени ($\text{м}^3/\text{ч}$);

ED — продолжительность воздействия (ч);

BW — масса тела (средняя масса тела в период экспозиции, кг).

ГЛАВА 5

УСТАНОВЛЕНИЕ КЛАССА ОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

1. При установлении класса опасности ЛС в атмосферном воздухе вычисляется интегральный показатель опасности (ИПО).

2. Определение ИПО проводится на основе комплексного учета наиболее часто используемых токсикометрических параметров реальной опасности ЛС: средняя смертельная концентрация, средняя смертельная доза, зона острого действия, зона хронического действия, зона биологического действия, зона специфического действия, порог хронического действия, максимальная недействующая концентрация. Определение вышеуказанных параметров позволяет наиболее полно классифицировать химические соединения по 5 классам опасности с учетом соотношений параметров токсикометрии, их количественных и качественных характеристик.

3. На основании расчета величины ИПО определяется класс опасности ЛС в атмосферном воздухе — чрезвычайно опасные (1), высоко опасные (2), умеренно опасные (3), малоопасные (4).

4. Определение класса опасности вещества с использованием ИПО возможно только с помощью не менее 4 параметров токсикометрии, причем один из параметров должен иметь весовой коэффициент не менее единицы.

ИПО рассчитывается по формуле 11:

$$\hat{E}I\hat{I} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N v_i Y_i, \quad (11)$$

где N — число токсикометрических параметров;

i — порядковый номер параметра;

v_i — весовой коэффициент параметра;

Y_i — приведенное значение параметра, определяемое по формулам;

V — нормировочный множитель, рассчитываемый путем суммации отдельных весовых коэффициентов используемых токсикометрических параметров.

Классификация веществ в атмосферном воздухе по параметрам ИПО: 1 класс опасности — параметры ИПО $>0,72$; 2 класс опасности — параметры ИПО $0,72 > 0,55$; 3 класс опасности — параметры ИПО $0,55 > 0,38$; 4 класс опасности — параметры ИПО $<0,38$.

ГЛАВА 6 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТОКСИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Описание материалов и оборудования, приготовления питательных сред, приготовления растворов исследуемых веществ, подготовки штаммов микроорганизмов и положительные/отрицательные контроли приведены в приложении.

2. Процедура исследования. Нижний селективный агар расплавляют на водяной бане, разливают по 15 мл в чашки Петри и дают застыть при комнатной температуре. Верхний голодный полужидкий агар расплавляют на водяной бане до 43–45 °С и разливают в стерильные пробирки по 2 мл. В пробирки с верхним полужидким голодным агаром вносят 0,1 мл суспензии тест-штамма *Salmonella*; 0,1 мл раствора исследуемого вещества в необходимой концентрации и 0,5 мл микросомальной активирующей смеси (либо 0,5 мл стерильного фосфатного буфера 0,1 мМ для варианта тестирования без метаболической активации). В положительных контролях вместо исследуемого вещества добавляют мутагены в соответствии с таблицей приложения. В отрицательные контроли вносят растворитель без исследуемого вещества. Содержимое пробирки перемешивают и быстро выливают на нижний селективный агар, круговыми движениями распределяя по поверхности чашки Петри. После застывания верхнего голодного полужидкого агара чашки Петри переворачивают, помещают в термостат и инкубируют при 37 °С в течение 48 ч. Эксперимент выполняют в 3 повторностях.

3. Учет результатов. После 48 ч инкубации подсчитывают число колоний *Salmonella*, выросших на чашках Петри. Для каждой исследуемой концентрации вещества и контролей рассчитывают среднее значение числа колоний, а также стандартное отклонение.

4. Интерпретация результатов. Рост колоний на питательных средах, содержащих минимальное количество гистидина, обусловлен обратными мутациями тест-штаммов *Salmonella typhimurium* от ауксотрофности к прототрофности по гистидину. В норме в отрицательном контроле наблюдается небольшое количество спонтанных мутаций бактерий к прототрофности. Если исследуемое вещество и/или его метаболит являются генотоксичным в отношении тест-штамма, оно будет индуцировать значительно большее количество мутаций по сравнению со спонтанным уровнем в отрицательном контроле. Количество колоний на чашках с исследуемым веществом будет превышать таковое в отрицательном контроле.

Если среднее значение колоний на чашках Петри с исследуемым образцом не превышает в 2 раза количество колоний-ревертантов на чашках с отрицательным контролем, делают вывод о том, что в использованном варианте тестирования не выявлена генотоксичность исследуемого образца в тестируемой концентрации.

Если среднее значение колоний на чашках Петри с исследуемым образцом в 2 раза и более превышает количество колоний-ревертантов на чашках с отрицательным контролем, делают вывод о том, что в использованном варианте тестирования выявлена генотоксичность исследуемого образца в тестируемой концентрации.

Материалы и оборудование

Для проведения теста Эймса требуется стандартное оборудование и материалы микробиологической лаборатории, в т. ч.:

- анализатор потенциометрический (рН-метр);
- баня водяная с терморегулятором;
- вата или гигроскопическая марля;
- весы, обеспечивающие взвешивание до $\pm 0,01$ г;
- дозаторы автоматические с переменным объемом дозирования от 2 до 1000 мкл;
- наконечники для дозаторов 2–20 и 100–1000 мкл;
- ножницы;
- пинцеты;
- пробирки стеклянные и пластиковые стерильные;
- стандарты мутности по McFarland;
- стерилизатор паровой, обеспечивающий поддержание температуры 121 ± 2 °С и давления 103 ± 5 кПа;
- счетчик колоний;
- термостат электрический с диапазоном рабочих температур от 28 до 55 °С с погрешностью ± 1 °С;
- центрифуги со скоростью вращения ротора до 12000 об/мин;
- чашки Петри стерильные диаметром 90–100 мм;
- шкафы ламинарные.

Приготовление питательных сред

1. Солевой концентрат:

- вода дистиллированная — 1000,0 мл;
- $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ — 10,0 г;
- кислота лимонная моногидрат — 100,0 г;
- K_2HPO_4 — 500,0 г;
- $\text{Na}_2\text{NH}_2\text{PO}_4 \times 4\text{H}_2\text{O}$ — 175,0 г.

Растворить компоненты. Стерилизация автоклавированием при температуре 121 ± 1 °С в течение 30 мин. Хранить при комнатной температуре в темноте.

2. Раствор глюкозы 10 %:

- глюкоза — 100,0 г;
- вода дистиллированная — 1000,0 мл.

Растворить глюкозу в 1000,0 мл дистиллированной воды. Стерилизация на водяной бане 30 мин при 100 °С. Хранить при температуре 4 ± 2 °С.

3. Нижний селективный агар:

- агар порошок — 15,0 г;
- вода дистиллированная — 900,0 мл.

Добавить агар порошок в дистиллированную воду, кипятить до полного растворения. Отфильтровать, довести pH до 7,2. Стерилизация автоклавированием при температуре 121 ± 1 °C в течение 30 мин. Охладить в течение 45 мин до 65 °C. Добавить:

- солевой концентрат (см. п. 1) — 20,0 мл;
- раствор глюкозы 10 % (см. п. 2) — 50,0 мл.

Разлить в чашки Петри по 25 мл. Оставить до полного застывания.

Хранить при температуре 5 ± 3 °C не более 7 сут.

4. Раствор гистидина и биотина:

- дистиллированная вода — 100,0 мл;
- L-гистидин гидрохлорид — 9,6 мг;
- D-биотин — 12,4 мг.

Растворить компоненты в воде. Стерилизация на водяной бане 20 мин при 100 °C. Хранить при температуре 4 ± 2 °C в стеклянной посуде.

5. Полужидкий голодный агар:

- дистиллированная вода — 900,0 мл;
- агар порошок — 6,0 г;
- NaCl — 6,0 г.

Добавить агар и хлористый натрий в воду. Кипятить 10 мин при 100 °C до полного растворения. Стерилизация автоклавированием при температуре 121 ± 1 °C в течение 30 мин. Добавить:

- раствор гистидина и биотина (см. п. 4) — 100,0 мл.

Хранить при температуре 5 ± 3 °C не более 3 недель. Перед использованием расплавить на водяной бане или в микроволновой печи.

6. Фосфатный буфер 0,1 М pH 7,4:

- приготовить раствор № 1: $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ — 13,8 г + вода дистиллированная — 1000,0 мл;

- приготовить раствор № 2: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ — 14,2 г + вода дистиллированная — 1000,0 мл;

- готовый фосфатный буфер: раствор № 1 — 120,0 мл + раствор № 2 — 880,0 мл.

Стерилизация автоклавированием при температуре 121 ± 1 °C в течение 30 мин. Хранить при комнатной температуре.

7. Микросомальная активирующая смесь:

- дистиллированная вода — 900,0 мл;
- D-глюкоза-6-фосфат — 1,6 г;
- НАДФ — 3,5 г;
- MgCl — 1,8 г;
- KCl — 2,7 г;
- $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ — 12,8 г;
- $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ — 2,8 г.

По очереди растворить все ингредиенты в дистиллированной воде. Стерилизовать фильтрацией (диаметр пор 0,45 мкм). Разлить в стеклянные емкости по 7 мл. В каждую добавить:

- 3 мл S-9 фракции печени грызунов.

Хранить при температуре -20 °С.

8. Триптон-соевый бульон (ТСБ) — готовят из сухой среды в соответствии с рекомендациями изготовителя. Стерилизация автоклавированием при температуре 121 ± 1 °С в течение 30 мин.

Приготовление растворов исследуемых веществ

Исследуют 5 концентраций вещества. Рекомендуемая максимальная концентрация — 5 мг/чашку или 5 мкл/чашку. В качестве растворителя используют дистиллированную воду, если вещество не растворимо в воде — диметилсульфоксид.

Растворы исследуемых веществ готовят непосредственно перед экспериментом с соблюдением мер предосторожности! Если продукт обладает летучими свойствами, растворы готовят в ламинарном боксе.

Хранение исследуемых веществ осуществляют в соответствии с рекомендациями изготовителя.

Подготовка штаммов микроорганизмов

Для оценки генотоксичности химических веществ в тесте Эймса используются следующие тест-штаммы микроорганизмов:

- *Salmonella typhimurium* TA100;

- *Salmonella typhimurium* TA 98;

- *Salmonella typhimurium* TA 1535;

- *Salmonella typhimurium* TA 97;

- *Salmonella typhimurium* TA 102.

Каждый штамм должен быть проверен на ауксотрофность по гистидину, чувствительность к кристаллическому фиолетовому и устойчивость к ампициллину, поскольку эти штаммы содержат плазмиду ркМ101, кодирующую устойчивость к ампициллину.

Накануне исследования культуры тест-штаммов микроорганизмов засевают петлей на скошенный триптон-соевый агар и инкубируют 15–18 ч при 37 ± 1 °С. В день испытания культуры тест-штаммов извлекают из термостата, петлей переносят в 10 мл ТСБ и подрачивают еще 2–4 ч при 37 ± 1 °С. Затем культуры центрифугируют 10 мин при 2150 g, супернатант разводят до плотности $1-2 \times 10^9$ КОЕ/мл в стерильном физиологическом растворе с использованием стандартов мутности.

Положительные и отрицательные контроли

Эксперимент сопровождают положительными и отрицательными контролями. В качестве отрицательного контроля используют растворитель (воду дистиллированную или диметилсульфоксид).

В качестве положительного контроля используют вещества с уже известными генотоксическими свойствами. Список положительных контролей приведен в таблице.

Таблица — Рекомендуемые концентрации положительных контролей

Вариант тестирования	Тест-штамм	Вещество (мкг/чашку)
Без метаболической активации	<i>Salmonella typhimurium</i> ТА 1535, ТА 100	Азид натрия (1,5–5)
	<i>Salmonella typhimurium</i> ТА 98	2-нитрофлуарен (2,5)
	<i>Salmonella typhimurium</i> ТА 97	9-аминоакридин (50–100)
	<i>Salmonella typhimurium</i> ТА 102	Митомицин С (0,5)
С метаболической активацией	Все штаммы	2-аминоантрацен