

5.20. ПРИМЕСИ ЭЛЕМЕНТОВ

Данная общая фармакопейная статья содержит основные принципы и подходы к оценке и контролю примесей элементов токсикологического значения, которые могут присутствовать в лекарственных средствах.

Поскольку примеси элементов не обладают терапевтическим действием, их содержание в лекарственных средствах должно подлежать контролю и не превышать допустимых пределов. Стратегия контроля для ограничения содержания примесей элементов в лекарственных средствах должна разрабатываться с использованием принципов управления рисками.

Данная общая фармакопейная статья основана на нормативном документе Союза «Руководство по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях» (часть IV. Примеси элементов). Указанное руководство описывает процесс оценки данных о токсичности примесей элементов, возможных в лекарственных средствах, устанавливает значения допустимого суточного воздействия (ДСВ) элементов при различных путях введения, а также представляет подходы к определению концентраций примесей элементов в лекарственных препаратах и (или) их компонентах (активных фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах), которые гарантировали бы, что значения ДСВ для этих примесей не превышены.

Область применения

Данная общая фармакопейная статья распространяется на субстанции для фармацевтического применения, полученные путем химического синтеза, и произведенные из них лекарственные препараты. Кроме того, в область применения статьи входят лекарственные средства, содержащие очищенные белки и полипептиды (в том числе рекомбинантные и нереккомбинантные белки и полипептиды), их производные и продукты, являющиеся их компонентами (например, конъюгаты), а также лекарственные средства, содержащие синтетические полипептиды, полинуклеотиды и олигосахариды.

Требования данной статьи не распространяются на растительные лекарственные средства, радиофармацевтические лекарственные препараты, вакцины, продукты клеточного метаболизма, препараты ДНК, экстракты аллергенов, клетки, цельную кровь, клеточные компоненты крови или

производные крови, включая плазму и производные плазмы, растворы для диализа, не предназначенные для введения в системный кровоток, и элементы, преднамеренно включенные в состав лекарственного средства для оказания терапевтического действия, а также лекарственные средства, полученные на основе генов (генная терапия), клеток (клеточная терапия) и тканей методами тканевой инженерии. К этой же группе относятся лекарственные средства для ветеринарного применения и лекарственные препараты, не подлежащие регистрации.

Область применения данной статьи не включает лекарственные средства, находящиеся на этапе клинических исследований в процессе разработки. При разработке процесса производства в промышленном масштабе изложенные выше принципы и подходы могут использоваться для оценки примесей элементов, которые могут присутствовать в новых лекарственных средствах.

Возможные источники примесей элементов в лекарственных средствах

Примеси элементов в лекарственных средствах могут возникать из разных источников. Они могут представлять собой:

- остаточные примеси элементов, возникающие в результате преднамеренного использования содержащих их материалов в процессе производства субстанций для фармацевтического применения или других компонентов лекарственного препарата (например, катализаторы, реактивы);
- примеси элементов, не используемые преднамеренно в процессе производства, но присутствующие в субстанциях для фармацевтического применения, воде и других материалах, применяемых для получения лекарственного препарата;
- примеси элементов, занесенные в субстанции для фармацевтического применения и (или) лекарственный препарат в результате взаимодействия с производственным оборудованием;
- примеси элементов, занесенные в субстанции для фармацевтического применения и (или) лекарственный препарат в результате взаимодействия с материалами упаковки.

Загрязнение лекарственного средства примесями элементов может происходить как за счет отдельного источника, так и комбинации перечисленных источников. Определение общего загрязнения

лекарственного средства примесями элементов должно быть основано на оценке рисков возможного загрязнения из каждого источника.

Классификация примесей элементов в лекарственных средствах

Классификация примесей элементов в лекарственных средствах основана на оценке рисков, которая связана с их токсичностью, характеризующейся значениями ДСВ, и вероятностью присутствия в лекарственных препаратах.

Вероятность присутствия элементов в лекарственном препарате зависит от нескольких факторов, в том числе:

- вероятности использования в технологических процессах;
- вероятности того, что элемент является примесью, изолированной совместно с другими примесями элементов в материалах, используемых в технологических процессах;
- распространенности элемента в природе и его экологического распределения.

В данной общей фармакопейной статье элементом с низкой распространенностью в природе и экологическим распределением считается элемент с зарегистрированной распространенностью не более 1 атома на 10^6 атомов кремния.

В зависимости от значения ДСВ и вероятности присутствия в лекарственных средствах примеси элементов относят к одному из следующих классов:

Класс 1 – элементы, являющиеся наиболее токсичными для человека, например, As, Cd, Hg и Pb. Такие элементы не используются совсем или же используются с большой осторожностью при производстве лекарственных препаратов. Их присутствие в лекарственных средствах обычно связано с часто применяемыми материалами (например, природными минеральными веществами, выступающими в качестве вспомогательных веществ). При оценке рисков проводят проверку на вероятность загрязнения для всех возможных источников примесей элементов и всех путей введения. По результатам оценки рисков определяют те компоненты, для которых может понадобиться дополнительный контроль в виде испытаний на элементы данного класса. Такие испытания не обязательны для всех компонентов и должны проводиться лишь в случае, если при оценке рисков они будут сочтены необходимой мерой контроля.

Класс 2 – элементы, токсичность которых для человека зависит от пути введения. Элементы данного класса подразделяют на классы 2А и 2Б в зависимости от относительной вероятности их присутствия в лекарственном средстве.

Класс 2А – элементы, имеющие относительно высокую вероятность присутствия в лекарственном средстве, например, Со, Ni и V. Такие элементы требуют проведения оценки рисков для всех возможных источников примесей элементов и всех путей введения.

Класс 2Б – элементы, имеющие низкую вероятность присутствия в лекарственном средстве ввиду низкой распространенности в природе и слабой способности к совместной изоляции с другими материалами, например, Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se и Tl. Такие элементы могут не включаться в оценку рисков, если только их не используют преднамеренно в производстве активных фармацевтических субстанций или других компонентов лекарственного препарата.

Класс 3 – элементы, обладающие относительно низкой токсичностью при пероральном пути введения, например, Ва, Cr, Cu, Li, Мо, Sb и Sn. Они характеризуются высокими значениями ДСВ, как правило, превышающими 500 мкг/сут. Такие элементы могут не включаться в оценку рисков для перорального пути введения, если только их не используют преднамеренно в процессе производства активных фармацевтических субстанций или других компонентов лекарственного препарата. При парентеральном и ингаляционном путях введения вероятность их присутствия в лекарственном препарате следует оценивать во время проведения оценки рисков. Исключением является случай, когда значения ДСВ для определенного пути введения превышают 500 мкг/сут.

Другие элементы – элементы с неустановленными значениями ДСВ вследствие их низкой токсичности, например, Al, В, Са, Fe, К, Mg, Mn, Na, W и Zn. Такие элементы в случае присутствия или включения в состав лекарственного препарата входят в область применения других нормативных документов Союза, относящихся к определенным элементам (например, Mn и Zn для пациентов с нарушением функции печени, Al – с нарушением функции почек) или аспектам качества лекарственного препарата (например, присутствие примеси W в терапевтических белках).

В таблице Номер ОФС.-1 перечислены элементы различных классов, подлежащие учету при оценке рисков.

**Таблица Номер ОФС.-1. Элементы, подлежащие учету при оценке
рисков**

Элемент	Класс	Преднамеренное использование (для всех путей введения)	Непреднамеренное использование		
			пероральный путь введения	парентеральный путь введения	ингаляционный путь введения
Cd	1	да	да	да	да
Pb	1	да	да	да	да
As	1	да	да	да	да
Hg	1	да	да	да	да
Co	2A	да	да	да	да
V	2A	да	да	да	да
Ni	2A	да	да	да	да
Tl	2B	да	нет	нет	нет
Au	2B	да	нет	нет	нет
Pd	2B	да	нет	нет	нет
Ir	2B	да	нет	нет	нет
Os	2B	да	нет	нет	нет
Rh	2B	да	нет	нет	нет
Ru	2B	да	нет	нет	нет
Se	2B	да	нет	нет	нет
Ag	2B	да	нет	нет	нет
Pt	2B	да	нет	нет	нет
Li	3	да	нет	да	да
Sb	3	да	нет	да	да
Ba	3	да	нет	нет	да
Mo	3	да	нет	нет	да
Cu	3	да	нет	да	да
Sn	3	да	нет	нет	да
Cr	3	да	нет	нет	да

Оценка безопасности и установление ДСВ примесей элементов

Оценку безопасности примесей элементов, возможных в лекарственных препаратах, проводят для установления ДСВ каждого элемента. Полученные значения ДСВ предоставляют информацию о максимальном допустимом количестве элемента, которое может содержаться в максимальном количестве лекарственного препарата, принимаемом в сутки.

При оценке безопасности и установлении ДСВ примесей элементов рассматривают следующие факторы:

- вероятную степень окисления элемента в лекарственном препарате;
- воздействие на организм человека и данные о безопасности, если они содержат необходимую информацию;
- наиболее релевантное исследование на животных;
- путь введения лекарственного препарата;
- релевантное конечное значение(я) ДСВ.

Оценку безопасности и установление ДСВ примесей элементов осуществляют, в основном, для перорального, парентерального и ингаляционного путей введения лекарственного препарата. Для других путей введения в качестве исходного значения обычно используют ДСВ при пероральном пути введения и в последующем проводят оценку вероятности возникновения местных реакций и, по возможности, биодоступности элемента при предполагаемом пути введения путем применения поправочных коэффициентов. В качестве исходного значения также допускается использование ДСВ при парентеральном или ингаляционном путях введения, что требует соответствующего обоснования.

Значения ДСВ примесей элементов для различных путей введения, установленные на основании имеющихся данных о безопасности, приведены в таблице Номер ОФС.-2.

**Таблица Номер ОФС.-2. Допустимое суточное воздействие (ДСВ)
примесей элементов для лекарственных препаратов**

Элемент	Класс	ДСВ* (мкг/сут)		
		пероральный путь введения	парентеральный путь введения	ингаляционный путь введения
Cd	1	5	2	3
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1 200	90	20
Ba	3	1 400	700	300
Mo	3	3 000	1 500	10
Cu	3	3 000	300	30
Sn	3	6 000	600	60
Cr	3	11 000	1 100	3

Примечание. *Для удобства применения на практике значения ДСВ менее 10 имеют 1 значащую цифру и округлены до ближайшего целого числа. Значения ДСВ более 10 округлены до 1 или 2 значащих цифр в установленном порядке.

Контроль примесей элементов в лекарственных средствах

Контроль примесей элементов является частью общей стратегии контроля лекарственных средств, которая обеспечивает, чтобы содержание примесей элементов в лекарственных препаратах не превышало значений ДСВ. В случае превышения порога контроля принимают дополнительные меры, которые могут включать следующие:

- модификацию этапов процесса производства, способствующую сокращению содержания примесей элементов посредством специфических или неспецифических мероприятий по очистке до значений, не превышающих порога контроля;
- выполнение внутрипроизводственных и предшествующих началу производства видов контроля, разработанных с целью ограничения содержания примесей элементов в лекарственном препарате (ниже порога контроля);
- установление пределов содержания примесей элементов в спецификациях вспомогательных веществ, синтетических промежуточных продуктов и др.;
- установление пределов содержания примесей элементов в спецификации активной фармацевтической субстанции;
- установление пределов содержания примесей элементов в спецификации лекарственного препарата.

Если примеси элементов в лекарственных препаратах не превышают ДСВ, ужесточение пределов содержания примесей элементов, основанное на возможностях технологического процесса, может быть не обязательным для заявителя. Однако в некоторых случаях могут устанавливаться более низкие уровни содержания примесей элементов, если было показано, что их содержание, хотя и ниже порогов токсичности, оказывает влияние на качественные характеристики лекарственного препарата (например, если элемент ускоряет деградацию действующих веществ).

В отдельных случаях допускается более высокий уровень содержания примесей элементов относительно ДСВ. К таким случаям могут относиться следующие:

- интермиттирующий режим дозирования;
- краткосрочный прием лекарственного препарата (например, в течение 30 дней или менее);
- специфические показания к применению лекарственного препарата (например, заболевания, угрожающие жизни, и редкие заболевания).

Установление ПДК примесей элементов

Поскольку ДСВ отражает общее воздействие лекарственного препарата на организм человека, для оценки примесей элементов в лекарственном препарате или его компонентах значения ДСВ могут быть преобразованы в соответствующие им значения ПДК.

Величина ПДК выражает максимальную допустимую концентрацию элемента в микрограммах в расчете на грамм лекарственного препарата или его компонентов.

ПДК примесей элементов в лекарственных препаратах и их компонентах могут использоваться:

- в качестве инструмента оценки рисков при сравнении наблюдаемого и предполагаемого уровней содержания примеси элемента относительно ДСВ;
- при контроле со стороны поставщиков сырья на этапах, предшествующих производству лекарственного препарата, для обеспечения того, чтобы значение ДСВ не было превышено;
- для установления концентраций примесей элементов при разработке их внутрипроизводственного контроля;
- для включения сведений по контролю примесей элементов в документы, предназначенные для подачи в регуляторные органы.

Для расчета ПДК элемента используют несколько подходов, выбор любого из которых основан на информации о количестве лекарственного препарата, принимаемого в сутки.

Расчет ПДК элемента (С) в лекарственном препарате проводят по формуле:

$$C \text{ (мкг/г)} = \frac{\text{ДСВ (мкг/сут)}}{a \text{ (г/сут)}}$$

где a – количество лекарственного препарата, принятое в сутки.

В зависимости от количества лекарственного препарата, принятого в сутки, возможны следующие подходы:

- расчет ПДК элемента в каждом компоненте лекарственного препарата, принимаемого в количестве не более 10 г в сутки;
- расчет ПДК элемента в каждом компоненте лекарственного препарата, принимаемого в любом установленном количестве в сутки.

Последний подход предполагает расчет ПДК элемента как во всех по отдельности компонентах лекарственного препарата, так и выборочно в любом его компоненте. Выбор компонентов лекарственного препарата должен быть основан на сведениях о распределении примесей элементов в

компонентах лекарственного препарата (например, более высокие концентрации в отдельных компонентах).

Для каждого элемента, потенциально присутствующего в компонентах лекарственного препарата, максимальная масса примеси элемента, предполагаемая в лекарственном препарате, может быть вычислена путем умножения массы каждого компонента на ПДК, установленную для каждого элемента, и сложения полученных результатов для всех компонентов. Значение максимальной массы не должно превышать значение ДСВ примеси элемента:

$$\text{ДСВ (мкг/сут)} \geq \sum_{k=1}^N C_k (\text{мкг/г}) \times M_k (\text{г/сут})$$

где k – индекс для каждого из N компонентов в лекарственном препарате;

C_k – ПДК примеси элемента в компоненте k ;

M_k – масса компонента k в максимальном количестве лекарственного препарата, принимаемого в сутки.

Приведенное выражение позволяет вычислить значение ПДК для каждой примеси элемента в каждом компоненте лекарственного препарата, которое обеспечит соответствие значению ДСВ.

Значения ПДК, необходимые для оценки содержания примесей элементов в отдельном компоненте лекарственного препарата с суточной дозой не более 10 г приводятся в таблице Номер ОФС.-3.

Концентрацию каждого элемента в лекарственном препарате можно также измерить в процессе анализа лекарственного препарата. При использовании максимального количества лекарственного препарата, принимаемого в сутки, рассчитывают максимальную допустимую концентрацию примеси элемента в лекарственном препарате.

Таблица Номер ОФС.-3. Предельная допустимая концентрация (ПДК) примесей элементов в отдельном компоненте лекарственного препарата

Элемент	Класс	ПДК (мкг/г)		
		пероральный путь введения	парентеральный путь введения	ингаляционный путь введения
Cd	1	0,5	0,2	0,3
Pb	1	0,5	0,5	0,5
As	1	1,5	1,5	0,2
Hg	1	3	0,3	0,1
Co	2А	5	0,5	0,3
V	2А	10	1	0,1
Ni	2А	20	2	0,5
Tl	2В	0,8	0,8	0,8
Au	2В	10	10	0,1
Pd	2В	10	1	0,1
Ir	2В	10	1	0,1
Os	2В	10	1	0,1
Rh	2В	10	1	0,1
Ru	2В	10	1	0,1
Se	2В	15	8	13
Ag	2В	15	1	0,7
Pt	2В	10	1	0,1
Li	3	55	25	2,5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1 100	110	0,3

Методики определения примесей элементов

Определение примесей элементов следует проводить в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи 2.4.20. *Определение примесей элементов.* При отсутствии другого обоснования испытания должны быть специфичными для каждой примеси элемента, подлежащей контролю на основе оценки рисков.