

М. Г. Левин, В. Н. Брицун, Р. А. Мелешко, О. Н. Терещенко,  
А. А. Гуменюк, Н. В. Останина

## Современные аспекты нормирования и контроля профиля примесей в лекарственных препаратах

Государственное учреждение «Институт общественного здоровья имени А. Н. Марзеева  
Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

*Ключевые слова: лекарственные субстанции, лекарственные препараты, фармакопея, фармацевтический анализ, контроль качества, руководства ICH, профиль примесей*

По мере развития комплекса наук о человеке и лекарствах (медицины, биологии, фармакологии, фармации и химии) разумно ужесточаются требования к примесям в лекарственных субстанциях, препаратах и сырье. Чтобы представить перспективы развития столь важной области фармацевтического анализа, как нормирование и контроль профиля сопутствующих примесей в лекарственных субстанциях и препаратах, представляется важным рассмотреть процесс развития нормативных требований к лекарствам в исторической перспективе.

История лекарств начинается с историей человечества. Однако четкие признаки их стандартизации (то есть соответствия системным объективным требованиям) появляются только в начале XIX века. В первых фармакопеях из-за отсутствия каких-либо методов химического анализа препараты, производимые аптекарями, и лекарственное сырье идентифицировали по внешнему виду, запаху или вкусу, или просто рекомендовали получать их из так называемого надежного источника [1].

Этот уровень фармацевтики и химического анализа (как и химии в целом) соответствовал состоянию младенчества [2]. Использовать тогдашние достижения аналитической химии было практически невозможно.

С середины XIX века в первом издании Британской Фармакопеи стали широко использоваться химические

тесты идентификации, предельные тесты и контроль за температурой плавления, растворимостью и плотностью [3]. Проверки под рубрикой «характерные свойства» («Characters») в монографиях этой фармакопеи практически всегда включали испытания для выявления подделки.

Итак, от середины до конца XIX века парадигма фармацевтического анализа состояла в выявлении фальсификата всеми доступными на то время средствами. Эта тенденция отвечала дальнейшему развитию и рутинизации химического анализа.

Следующий этап, длившийся примерно от начала и до середины XX века, характерен тем, что помимо качественной идентификации, для контроля соответствия медицинских препаратов стало применяться количественное определение [4]. Постепенно появлялись и совершенствовались методы контроля особо токсичных элементов (например, мышьяка и свинца), колориметрические тесты для некоторых органических примесей (например, салициловой кислоты в аспирине), начала использоваться тонкослойная хроматография (ТСХ) [4].

Данный уровень отвечал начальной фазе развития гравиметрического и объеметрического количественного химического анализа [2] и способствовал появлению современной системы стандартизации количественных методов, основанной на терминах грамм-моля, молярной и нормальной концентраций, которые впервые были введены в Британскую Фармакопею в 1914 году [4].

Можно утверждать, что парадигмой фармацевтического анализа первой половины XX века была надежная

идентификация с выявлением фальсификации и количественное определение действующих веществ в лекарственных продуктах методами тогдашней аналитической химии, что позволяло оградить потребителя не только от фальсификатов, но и от брака производства, приводившего к неправильной дозировке, и в некоторых случаях от препаратов, которые неправильно и/или слишком долго хранились.

С середины XX века от методики количественного определения стали требовать, чтобы она была достаточно избирательна, то есть, позволяла определять содержание активного компонента при наличии его родственных (структурно близких) соединений и, особенно – продуктов разложения. Такие методы контроля часто основывались на применении спектральных методов химического анализа, в особенности спектрофотометрического, сначала в видимой (колориметрия), а затем и в ультрафиолетовой области спектра [2]. Например, Британская Фармакопея в 1963 году начала использовать инфракрасную спектроскопию для идентификации лекарственных продуктов [3].

Была выработана и получила всеобщее признание концепция аналитической валидации, привнесшая такие термины, как селективность (специфичность) и робастность.

Парадигму этого периода можно сформулировать так: надежная идентификация продукта, правильное и точное количественное определение активного фармацевтического компонента посредством методики, показательной в отношении стабильности, и контроль профиля примесей настолько полно, насколько это технически возможно. Стала использоваться и развиваться химическая метрология.

Если в 1980-х годах философия (как часть парадигмы) построения спецификации для монографии на лекарственный продукт (субстанцию) была такова, что использовалось многообразие аналитических технологий для выявления и контроля примесей, а для теста «количественное определение» активного фармацевтического ингредиента была допу-

стима неселективность по отношению к родственным соединениям, как например, титрование (если родственные соединения титруются совместно с аналитом) или спектрофотометрия (если родственные соединения также имеют аналитический сигнал, например, оптическую плотность на анализируемой длине волны). Но в 1993 году Британская Фармакопея [3] рекомендовала производителям использовать высокочувствительные методики количественного определения, показательные по отношению к стабильности, такие как ВЭЖХ и ГХ. В том же 1993 году Британская Фармакопея включила использование масс-спектрометрии в сочетании с газовой хроматографией с капиллярной колонкой для выполнения предельного теста на сопутствующую примесь – сильнейший токсикант и канцероген 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-*p*-диоксин (TCDD) в монографии на гексахлорпропан. Такой подход позволил контролировать содержание этого токсина на уровне 2 миллиардных частей (ppb). Так началась эра широчайшего использования разнообразных видов хроматографии и гибридных методов, в частности, сочетания хроматографии и масс-спектрометрии, в фармацевтическом анализе [3].

В 1993 году Европейская Фармакопея (и все Фармакопеи стран участников Европейской Фармакопеи) анонсировала, что каждая ее новая монография будет указывать все родственные соединения, которые ею определяются, и обеспечивать достаточную полноту контроля всего профиля родственных соединений [5]. Этот подход отразил обеспокоенность фармацевтической общественности тем обстоятельством, что после истечения сроков патентной защиты новые производители могут использовать иные пути синтеза и способы очистки, то есть, тем, что новые технологии получения лекарственных субстанций генерируют профили примесей, отличных от контролируемых монографиями, разработанными, как правило, для технологий оригинальных препаратов.

Построенные на таких основах фармакопейные монографии получили

название «прозрачных» монографий и, как нам представляется, с этого момента возникла современная парадигма фармацевтического анализа. Итак, мы живем в пятом регуляторном периоде. Он начался в конце XX века, когда consistently увеличилась средняя продолжительность жизни, и многие патологические состояния стали требовать длительного или даже пожизненного приема лекарств, что привело к разработке новых подходов к нормированию сопутствующих примесей. Больше внимания начали уделять не просто лечебному действию, то есть пользе, но и побочным действиям лекарств, то есть, соотношению польза/риск. Поэтому стратегия регуляторов и производителей под воздействием общественного мнения все более стала строиться на так называемом управлении рисками. Регуляторные органы для оценки качества лекарственного препарата, кроме идентификации и специфичной методики количественного определения, стали требовать жесткого нормирования сопутствующих примесей в лекарственных субстанциях и препаратах. Более того, для получения рыночной лицензии от заявителя стали требовать полного понимания химии и технологии, связанных с лекарственным продуктом, в частности, полного знания профиля сопутствующих примесей на уровне выше некоторого (достаточно низкого) порога включения в отчет. Обязательной стала глубокая оценка производителем всего комплекса работ по разработке и производству лекарственного препарата с выявлением стадий, несущих максимальные риски, и программы экономически обоснованного понижения этих рисков.

Современная парадигма фармацевтического химического анализа (без затрагивания функциональных тестов) звучит так:

- 1) Надежная идентификация лекарственного препарата;
- 2) Правильное и точное количественное определение активного фармацевтического ингредиента/компонента посредством методики, показательной в отношении стабильности;

- 3) Как можно более полный контроль профиля примесей, основанный на современном уровне развития науки и технологий и обеспечивающий качество и безопасность продукта.

Квинтэссенцией данного подхода стали опубликованные в 1990-е годы и финализированные в начале 2000-х годов Руководства ICH – документы по примесям в новых лекарственных субстанциях [6] и препаратах [7].

ICH – аббревиатура названия международной организации «Международный совет по гармонизации технических требований для лекарств, предназначенных для человека». Участниками этой организации являются США, ЕС и Япония, а выработанные гармонизированные технические требования к лекарствам (субстанциям, препаратам и вспомогательным веществам) обязательны для лекарств, используемых на территории указанных выше участников. Так как Украина является ассоциированным членом ЕС, то эти требования имеют некоторую юридическую силу и у нас, в частности, все Постановления Минздрава и его специализированных органов, касающиеся всех аспектов качества лекарств, как правило, гармонизированы с соответствующими Руководствами ICH. По мере пересмотра старых общих статей и монографий в фармакопеех участников ICH тесты заменяются на гармонизированные в рамках ICH-процесса (то есть, на практически одинаковые), а новые уже, как правило, являются гармонизированными.

Далее под термином лекарственный продукт мы будем понимать как лекарственную субстанцию, так и лекарственный препарат.

Выпуск лекарственных препаратов и субстанций в рамках требований «Надлежащей производственной практики» (GMP, Good Manufacturing Practice) предполагает, что в них не может быть иных примесей, кроме тех, что естественным образом возникают в рамках нормального технологического процесса (так называемые сопутствующие примеси), и не может быть примесей, которые попали случайным образом,

например, из-за плохой отмывки технологического оборудования, так называемые посторонние примеси.

Следует отметить, что принцип «прозрачности» (полной доступности информации) гласит, что все примеси лекарственной субстанции, которые связаны с ее получением, то есть, исходные вещества, побочные и промежуточные продукты, общетехнологические и механические примеси, которые попадают в лекарственный препарат вместе с субстанцией и связующими добавками – известны, легко идентифицируются и контролируются.

Комплекс Руководств по качеству ICH [8] в сочетании со строгим выполнением правил GMP обеспечивает отсутствие на значимых уровнях так называемых посторонних примесей в лекарственных продуктах и гарантирует принцип «прозрачности» методов контроля данного лекарственного продукта. Это означает, что посредством этих методов выявляются и контролируются все примеси, которые попадают в продукт в результате процессов его получения и хранения.

Отметим, что принцип прозрачности методов контроля качества позволяет, в частности, использовать лекарственную субстанцию до тех пор, пока она отвечает спецификации, что чрезвычайно выгодно для фармацевтической промышленности.

Ключевой особенностью руководств ICH является то, что примеси (родственные соединения) в лекарственных препаратах в зависимости от их содержания в продукте и максимальной суточной экспозиции пациента применяются в результате приема лекарственно-

го продукта классифицируются на три категории:

- 1) примеси, включаемые в отчет;
- 2) примеси, для которых требуется идентификация;
- 3) примеси, для которых требуется квалификация.

Согласно современной классификации примесей по содержанию в лекарственных субстанциях и препаратах [6, 7] существуют три концентрационных порога в порядке возрастания: порог включения в отчет, порог идентификации и порог квалификации. Если концентрация сопутствующей примеси превышает первый из них, но меньше второго, то она включается в тот документ, который генерируется в результате тестирования продукта, то есть, учитывается в так называемой сумме примесей; если концентрация примеси превышает порог идентификации, то ее химическое строение должно быть определено, и наконец, если содержание примеси превышает порог квалификации, то должен быть определен некоторый набор ее токсикологических свойств [6]. Более детально эта классификация разъясняется при обсуждении дерева решений для идентификации и квалификации.

Отметим, что отнесение к той или иной категории осуществляется с помощью таблицы 1 (приложение №1, [6]), таблицы 2 (приложение №1, [7]) и дерева решений (приложение № 3, [6]).

Сравним идентичные позиции из таблиц 1 и 2, максимальная суточная доза > 2000 мг (табл. 3).

Как видно, все пороговые содержания для лекарственного препарата

Таблица 1

*Пределы содержания примесей для лекарственных субстанций*

Максимальная суточная доза <sup>1</sup>	Предел включения в отчет <sup>2, 3</sup>	Предел идентификации <sup>3</sup>	Предел квалификации <sup>3</sup>
≤ 2 г/сутки	0,05 %	0,10 % или 1,0 мг приема в сутки (выбирается то, что меньше)	0,15 % или 1,0 мг приема в сутки (выбирается то, что меньше)
> 2 г/сутки	0,03 %	0,05 %	0,05 %

Примечание. <sup>1</sup>Количество лекарственной субстанции, получаемое пациентом за сутки (в составе лекарственного препарата). <sup>2</sup>более высокие пороги включения в отчет должны быть научно обоснованы, <sup>3</sup>более низкие пороги могут быть уместны в том случае, если примесь является необычно токсичной.

**Пределы содержания для продуктов деградации  
в новых лекарственных препаратах**

Максимальная суточная доза <sup>1</sup>	Предел включе- ния в отчет <sup>2, 3</sup>	Предел идентификации <sup>3</sup>	Предел квалификации <sup>3</sup>
≤ 1 г	0,1 %	-	-
≥ 1 г	0,05 %	-	-
≤ 1 г	-	1,0 % или 5 мкг TDI (выбрать то, которое меньше)	-
1–10 мг	-	0,5 % или 20 мкг TDI (выбрать то, которое меньше)	-
> 10–2000 мг	-	0,2 % или 2000 мкг TDI (выбрать то, кото- рое меньше)	-
> 2000 мг	-	0,1 %	-
≤ 1 мг	-	-	1,0 % или 50 мкг TDI (выбрать то, которое меньше)
1–10 мг	-	-	0,5 % или 200 мкг TDI (выбрать то, которое меньше)
> 10–2000 мг	-	-	0,2 % или 3000 мкг TDI (выбрать то, кото- рое меньше)
> 2000 мг	-	-	0,15 %

*Примечание. <sup>1</sup>Количество лекарственной субстанции, получаемое пациентом за сутки (в составе лекарственного препарата), <sup>2</sup>пороги для продуктов деградации выражаются или как процент лекарственной субстанции, или как полный суточный прием (Total Daily Intake (TDI) продукта деградации. Более низкие пороги могут быть уместны, если продукт деградации необычно токсичен, <sup>3</sup>более высокие пороги включения в отчет должны быть научно обоснованы.*

Таблица 3

**Сравнение величин пороговых содержаний примесей для максимальной  
суточной дозы более 2000 мг (для лекарственной субстанции и препарата)**

Макси- мальная суточная доза	Порог включения в отчет, %		Предел идентификации, %		Предел квалификации, %	
	субстан- ция	препарат	субстан- ция	препарат	субстан- ция	препарат
> 2000 мг	0,03	0,05	0,05	0,10	0,05	0,15

намного более либеральны. Объяснением этому служат два обстоятельства:  
1) продукты разложения, которые контролируются в лекарственном препарате, являются родственными соединениями лекарственной субстанции, то есть, предположительно имеют близкий профиль токсичности с лекарственной субстанцией;

2) продукты разложения, которые контролируются в лекарственном препарате, могут предварительно образоваться уже в субстанции до того, как она попала в препарат, то есть, допустимый уровень продуктов разложения, общих для субстанции и препарата, в препарате может быть, как правило, выше, чем в суб-

станции. Естественно, это не относится к продуктам разложения, специфичным для препарата, например, продуктам взаимодействия лекарственной субстанции и вспомогательных веществ или упаковки.

Древо решений для идентификации и квалификации примесей представлено на рисунке [6].

Из рисунка можно дать следующее представление процесса квалификации примеси: действия по квалификации примеси начинаются, если уровень содержания примеси находится выше порога идентификации. Каждая примесь, содержание которой может находиться на уровне выше порога идентификации, проверяется на наличие рисков для человека (это литературный поиск и поиск с использованием так называемой компьютерной токсикологии [9–11]). Если такой поиск не указывает на потенциальные угрозы, а уровень содержания примеси не превышает порога квалификации, то деятельность прекращается.

Если же уровень содержания примеси выше порога квалификации (и при

этом уровень содержания примеси нельзя понизить так, чтобы он был ниже порога квалификации), то в зависимости от того, какова популяция предполагаемых пациентов и какова продолжительность лечения (и максимальная суточная доза), должны быть проведены соответствующие токсикологические исследования [6].

Таким образом, в руководствах ИСН указывается, что: 1) увеличение порога возможно при надлежащем научном обосновании; 2) уменьшение может потребоваться для примесей с необычно высокой токсичностью.

Такой уровень регуляторных требований соответствует массовому применению и рутинизации хроматографических и электрокинетических методов разделения, таких как высокоэффективная жидкостная и газовая хроматографии (ВЭЖХ и ГХ), масс-спектрометрия, тонкослойная хроматография (ТСХ) и капиллярный электрофорез [2, 12]. То есть, эти методы с конца XX столетия стали постоянно применяться как при разработке, так и контроле качества лекарственных препаратов.





Разработка и использование методик на основе указанных методов получили некоторую формальную основу в виде требований к валидации аналитических методик [13] и их рутинному использованию в рамках надлежащих лабораторных и производственных практик (GLP и GMP соответственно) [14, 15]. В результате появились учебники, посвященные теоретическим основам метода и разработке методик на его основе. Например, в случае ВЭЖХ, нельзя не упомянуть монографии, написанные Л. Снайдером и соавторами [16–18].

Из рисунка видно, что регуляторный подход к нормированию сопутствующих примесей в зависимости от их токсичности (то есть смещение центра тяжести парадигмы от «качества» к «безопасности») постепенно формировался в рамках ИСН. Первый раз в развернутом виде он был представлен в виде Руководства по остаточным растворителям в лекарственных продуктах [19]. Это Руководство, появившееся в виде проекта в середине 1990-х годов и завершенное в 2011 году, дает нормировку для примерно 50 самых распространенных растворителей, которые могут использоваться при производстве лекарственных продуктов, и как следствие, остаточные количества которых в продукте могут подлежать нормированию и контролю.

Руководство [19] подразделяет все органические растворители на три класса в зависимости их токсичности следующим образом:

1) первый класс – растворители, которых следует избегать. К ним отно-

сятся вещества, в отношении которых имеются существенные подозрения в канцерогенности для человека и те соединения, которые представляют большую угрозу для окружающей среды. Если нет возможности избежать применение вещества из этого класса, то его остаточное количество очень жестко регламентируется;

2) второй класс – растворители с умеренной токсичностью, содержание которых в продукте должно быть ограничено;

3) третий класс – соединения с низкой токсичностью.

Для растворителей первых двух классов используются индивидуальные пределы содержания, которые вычисляются на основе предельных суточных экспозиций человека (специфичных для каждого растворителя) и принятой предельной суточной дозы продукта (10 г). Диапазон допустимых концентраций в продукте растворителей первого и второго классов простирается от 2 (бензол) до 3880 (циклогексан) миллионных долей (ppm). Все растворители третьего класса нормируются единообразно, не более 5000 ppm. Всего нормировано 59 растворителей, для 10 указано отсутствие адекватных токсикологических данных. Ограничения концентраций некоторых растворителей приведены в таблицах 4–7 [19].

Фактически руководство [19] заменило тест «потеря в массе при высушивании», позволявший суммарно определять все летучие компоненты, на

Таблица 4

*Растворители класса 1 в лекарственных продуктах  
(растворители, которых следует избегать)*

№ п/п	Растворитель	Предел концентрации (ppm)	Причина опасности
1	Бензол	2	Канцероген
2	Четыреххлористый углерод	4	Токсичен и опасен для окружающей среды
3	1,2-Дихлорэтан	5	Токсичен
4	1,1-Дихлорэтан	8	Токсичен
5	1,1,1-Трихлорэтан	1500	Опасен для окружающей среды

*Растворители класса 2 в лекарственных продуктах*

№ п/п	Растворитель	Предельная суточная экспозиция, мг/сутки	Предел концентрации (ppm)
1	Ацетонитрил	4,1	410
2	Хлорбензол	3,6	360
3	Хлороформ	0,6	60
4	Кумен	0,7	70
5	Циклогексан	38,8	3880
6	1,2-дихлорэтилен	18,7	1870
7	Дихлорметан	6,0	600
8	1,2-Диметоксиэтан	1,0	100
9	N,N-диметилацетамид	10,9	1090
10	N,N-диметилформамид	8,8	880
11	1,4-диоксан	3,8	380
12	2-Этоксиэтанол	1,6	160
13	Этиленгликоль	6,2	620
14	Формаамид	2,2	220
15	Гексан	2,9	290
16	Метанол	30,0	3000
17	2-Метоксиметанол	0,5	50
18	Метилбутилкетон	0,5	50
19	Метилциклогексан	11,8	1180
20	N-метилпирролидон	5,3	530
21	Нитрометан	0,5	50
22	Пиридин	2,0	200
23	Сульфолан	1,6	160
24	Тетрагидрофуран	7,2	720
25	Тетралин	1,0	100
26	Толуол	8,9	890
27	1,1,2-Трихлорэтилен	0,8	80
28	Ксилол	21,7	2170

прямое газохроматографическое определение отдельных остаточных растворителей и их нормирование с учетом токсичности каждого из них.

Отметим, что регуляторный успех Руководства ICH основан на двух аспектах: первый – аналитический, второй – токсикологический.

Аналитический аспект связан с тем, что метод ГХ в варианте использования капиллярных колонок и метода

парофазной экстракции (Head Space) к началу 2000-х годов дал возможность посредством выбора сочетания всего трех процедур пробоподготовки и двух наборов хроматографических условий робастно контролировать практически все возможные примеси остаточных растворителей, представленные в данном Руководстве. Такой подход позволил ввести общие статьи «Остаточные растворители» участниками ICH в свои



*Растворители класса 2 в лекарственных продуктах, для которых применяется единый предел концентрации 5000 ppm (0,5%)*

№ п/п	Растворитель	№ п/п	Растворитель
1	Уксусная кислота	14	Гептан
2	Ацетон	15	Изобутилацетат
3	Анизол	16	Изопропилацетат
4	1-Бутанол	17	Метилацетат
5	2-Бутанол	18	3-Метил-1-бутанол
6	Бутил ацетат	19	Метилэтилкетон
7	Трет-Бутилметиловый эфир	20	Метилизобутилкетон
8	Диметилсульфоксид	21	2-Метил-1-пропанол
9	Этанол	22	Пентан
10	Этил ацетат	23	1-Пентанол
11	Этиловый эфир	24	1-Пропанол
12	Диэтилформиат	25	2-Пропанол
13	Муравьиная кислота	26	Пропилацетат

Фармакопеи (USP [20], EP [21], JP [22]). Из Европейской Фармакопеи эта статья пришла и в Государственную Фармакопею Украины [23]. Токсикологический аспект обеспечен концепцией ограничения суточной экспозиции человека примесью в результате приема максимальной суточной дозы препарата.

Следующая группа сопутствующих примесей, которая была подвергнута стратификации по токсичности, представляет собой так называемые элементные примеси, которым посвящено Руководство ICH [24]. Этот сборник требований, заверченный в 2014 году, позволил заменить контроль так называемой суммы тяжелых металлов раз-

дельным контролем некоторых химических элементов. Данное Руководство ICH выделяет из всех химических элементов три класса, для которых следует учитывать токсичность. Остальные элементы сознательно выведены из области применения этого руководства.

Первый класс – мышьяк, кадмий, ртуть и свинец (самые токсичные химические элементы из тех, которые реально могут встретиться в лекарственных продуктах).

Элементы второго класса имеют меньший потенциал токсичности и, в свою очередь, делятся на два класса: 2А и 2В. К классу 2А относятся элементы, для которых вероятность попасть в лекарственный продукт отно-

Таблица 7

*Растворители, для которых не найдено адекватных токсикологических данных*

№ п/п	Растворитель	№ п/п	Растворитель
1	1,1-Диэтоксипропан	6	Метилизопропилкетон
2	1,1-Диметоксиметан	7	Метилтетрагидрофуран
3	2,2-Диметоксипропан	8	Петролейный эфир
4	Изооктан	9	Трихлоруксусная кислота
5	Изопропиловый эфир	10	Трифторуксусная кислота

сительно высока (кобальт, никель и ванадий), а к классу 2В – элементы, для которых вероятность попасть в лекарственный продукт относительно низка (серебро, золото, платиновые металлы, селен и таллий).

Элементы третьего класса имеют относительно низкую токсичность, это барий, хром, медь, литий, молибден, сурьма и олово.

Для каждого из элементов 1–3 классов, в зависимости от способа приема препарата, в котором они могут содержаться, даны предельные суточные экспозиции, которые для конкретного препарата можно пересчитать в предельно допустимые концентрации в ppm (мкг/г). В Руководстве ICH представлены результаты такого пересчета на максимальную суточную дозу приема в 10 г (так и в руководстве по остаточным растворителям). Диапазон предельно допустимых концентраций для элементов 1–3 классов весьма широк от 0,1 (Hg, ингаляционно) до 1100 ppm (Cr, орально). Установленные предельные суточные экспозиции для некоторых элементов в зависимости от способа приема представлены в таблице 8 [24].

Появление Руководства ICH [24] связано с тем, что текущий уровень чувствительности и селективности оборудования, качество методологий определения элементов стал приемлемым для разработки робастных рутинных методик контроля элементных примесей в таких сложных смесях, как лекарственные продукты. Несомненным лидером по частоте использования пока что остается атомно-адсорбционная спектроскопия (ААС), но на смену ей в скором будущем, вероятно, придет атомно-эмиссионная с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП), а масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой будет доминирующим методом обеспечения исследования и разработки. Отметим, что и в этом направлении имеются превосходные обзоры [25–27] и учебники [28].

Все вышесказанное позволило ввести общие статьи для контроля элементных примесей в Фармакопеи участников ICH (USP [20], <232> Elemental Impurities Limits, <233> elemental

impurities testing, screening and quantification of toxic metals in pharmaceutical products), EP [21] (в виде общих статей, 2.2.23. Atomic absorption spectrometry, 2.2.22. Atomic emission spectrometry, 2.2.57. Inductively coupled plasma-atomic emission, 2.2.58. Inductively coupled plasma-mass spectrometry, 2.4.20. Determination of metal catalyst or metal reagent residues, 5.20. Metal catalyst or metal reagent residues spectrometry), JP [22] (в виде общих статей на методы определения Atomic Absorption Spectrometry, 2.23 и 2.63 Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry and Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry).

В том же 2014 году было завершено Руководство ICH [29], выделяющее группу родственных органических примесей, контролю которых следует уделить особое внимание, так как они вызывают самый опасный вид токсичности – генотоксичность, потенциально ведущий к раку и иным тяжелейшим заболеваниям. Если в случае остаточных органических растворителей и элементных примесей Руководства имеют дело с ограниченными множествами токсикантов (практически для каждого из которых известен профиль токсичности), то в случае генотоксичных примесей – наблюдается более сложная ситуация.

Генотоксичные примеси могут попадать в лекарственный продукт самыми различными путями. Например, быть реактивами, используемыми при получении субстанции или одного из вспомогательных веществ, побочными продуктами синтеза, продуктами деградации лекарственной субстанции или лекарственного препарата, компонентами растительных лекарственных средств [30], токсинами-загрязнителями растительного лекарственного сырья, которые вырабатываются микроорганизмами, микотоксинами (например, афлатоксины [31]). Более того, разные технологии получения одного и того же продукта могут приводить к различным профилям генотоксичных примесей.

Итак, каждая триада (сырье, продукт, технология) может иметь свой

*Предельно допустимые суточные экспозиции для элементных примесей*

№ п/п	Элемент	Класс	Предельно допустимые суточные экспозиции для различных способов приема препарата, мкг/сутки		
			оральный	парентеральный	ингаляционный
1	Cd	1	5	2	2
2	Pb	1	5	5	5
3	As	1	15	15	2
4	Hg	1	30	3	1
5	Co	2A	50	5	3
6	V	2A	100	10	1
7	Ni	2A	200	20	5
8	Tl	2B	8	8	8
9	Au	2B	100	100	1
10	Pd	2B	100	10	1
11	Ir	2B	100	10	1
12	Os	2B	100	10	1
13	Rh	2B	100	10	1
14	Ru	2B	100	10	1
15	Se	2B	150	80	130
16	Ag	2B	150	10	7
17	Pt	2B	100	10	1
18	Li	3	550	250	25
19	Sb	3	1200	90	20
20	Ba	3	1400	700	300
21	Mo	3	3000	1500	10
22	Cu	3	3000	300	30
23	Sn	3	6000	600	60
24	Cr	3	11000	1100	3

собственный профиль генотоксичных примесей. Для любой генотоксичной примеси (кроме так называемой группы особо опасных веществ [29], к которой относятся афлатоксиноподобные, N-нитрозо-, и алкилазоксисоединения) табулирована не требующая никаких обоснований предельная суточная экспозиция, она составляет 1,5 мкг. Это концептуально соответствует предельным суточным экспозициям для растворителей первого класса (табл. 4) [19] и многих химических элементов (табл. 8) [24].

Вышеупомянутые растворители и элементы – хорошо охарактеризованные химические сущности, для определения которых имеются фармакопейные [20] (Ph. Eur. method 2.4.24 Residual Solvents), иные компендиальные методики [32] или методики, опубликованные в научных журналах [33]. Количество органических растворителей, которые используются при производстве лекарственных субстанций, несколько больше 50, а токсичных химических элементов – примерно в два раза меньше.

Однако количество всевозможных сочетаний лекарственных продуктов и технологий их получения, по нашему мнению, измеряется пятизначными, а то и шестизначными числами, что чревато огромным множеством и широчайшим разнообразием получающихся родственных соединений, многие из которых могут оказаться генотоксинами. Генотоксины, как правило, не имеют пороговой экспозиции, ниже которой их можно считать безопасными, и обладают кумулятивным эффектом. Очевидно, что работа по выявлению, нормированию и контролю генотоксичных примесей качественно более сложна как в методологическом, так и в чисто аналитическом плане, чем аналогичная работа с обычными родственными соединениями, остаточными органическими растворителями и элементными примесями. Авторы считают, что генотоксичные примеси заслуживают рассмотрения в отдельной публикации.

Таким образом, фармацевтам, фармакологам, медикам и химикам, которые работают в области регуляции, контроля, разработки и выпуска лекарственных средств, следует осваивать современные методологические подходы к нормированию и контролю профиля примесей в них. Менеджменту фармацевтических предприятий следует понимать, что адекватный

контроль примесей становится более затратным и требует приобретения современного оборудования. Химикам-аналитикам следует овладевать новыми аналитическими технологиями (в частности, атомно-адсорбционной и атомно-эмиссионной спектроскопией), а регуляторам следует использовать современные Руководства и проекты Руководств, посвященные нормированию профиля примесей в лекарственных средствах (как в субстанциях, так и в препаратах).

## Выводы

В обзоре проведен исторический экскурс и проанализировано развитие требований к лекарственным субстанциям и препаратам за последние 200 лет. Основной акцент сделан на развитие регуляторных аспектов контроля примесей. Показано, что эти требования коррелируют с усовершенствованием методов исследования аналитической, физической и органической химии.

Вкратце рассмотрены нормы руководств ИСН по нормированию сопутствующих примесей: общетехнологических, механических, остатков растворителей и токсичных химических элементов, которые могут присутствовать в лекарственных препаратах, субстанциях и сырье.

1. The Pharmacopoeia of the United States of America: Facsimile of the First Edition (1820), Madison, Wisc.: American Institute of History of Pharmacy, 2005. – 272 p.
2. Золотов Ю. А. История и методология аналитической химии: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / Ю. А. Золотов, В. И. Вершинин. – Москва : Издательский центр «Академия», 2007. – 464 с.
3. Cartwright A. British Pharmacopoeia, 1864 to 2014 / A. Cartwright // Ashgate Publishing company. – 2015. – 266 p.
4. A Century of United States Pharmacopoeia, 1820–1920. The Galenical Oleoresins. – University of Wisconsin, 1917. – 288 p.
5. Procedure for the certification of suitability of monographs of the European Pharmacopoeia // EDQM Materials, 2016. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/1710\\_1525\\_fml\\_certification\\_of\\_suitability\\_procedure\\_the\\_edqm\\_inscription\\_programme.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/1710_1525_fml_certification_of_suitability_procedure_the_edqm_inscription_programme.pdf)
6. ICH Harmonised tripartite Guideline. Impurities in new drug substances Q3A (R2), 2006. – 11 p. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3A\\_R2/Step4/Q3A\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf)
7. ICH Topic Q 3 B (R2). Impurities in new drug products, 2006. – 14 p. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002676.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002676.pdf)
8. ICH Quality Guidelines [www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html](http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html)
9. Ekins S. Progress in computational toxicology / S. Ekins // J. Pharm. Toxicol. Methods. – 2014. – V. 69. – P.115–140.
10. Fowler B. Computational Toxicology: methods and applications for risk assessment / B. Fowler. – Academic Press, 2013. – 274 p.

11. Computational Systems Toxicology; Edited by J. Hoeng, M. C. Peitsch. – Academic Press, 2015. – 436 p.
12. *Boyd R.* Trace Quantitative Analysis by Mass Spectrometry / R. Boyd, C. Basic, R. Bethem. – Wiley & Sons, 2008. – 735 p.
13. ICH Harmonised tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). – 2005. – 13 p. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf)
14. *Konieczka P.* Quality Assurance and quality control in the analytical chemical laboratory: a Practical Approach / P. Konieczka, J. Namiesnik. – CRC Press, 2009. – 232 p.
15. Annex 7 WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. WHO Technical Report Series. – 2011. – № 961. – P. 285–309. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TransferTechnologyPharmaceuticalManufacturingTRS961Annex7.pdf)
16. *Snyder L. R.* Practical HPLC Method Development / L. R. Snyder, J. J. Kirkland, J. L. Glajch. – 2<sup>nd</sup> Edition. – Wiley & Sons, 1997. – 800 p.
17. *Snyder L. R.* High-performance gradient elution. The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model / L. R. Snyder, J. W. Dolan. – Wiley & Sons, 2007. – 512 p.
18. *Snyder L. R.* Introduction to modern liquid chromatography / L. R. Snyder, J. J. Kirkland, J. W. Dolan. – Wiley & Sons, 2010. – 958 p.
19. ICH Harmonised Guideline. Impurities: Guideline for residual solvents Q3C. – 2016. – 34 p. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C\\_R6\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C_R6_Step_4.pdf)
20. The United States Pharmacopoeia <http://www.usp.org/>
21. The European Pharmacopoeia <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-8th-edition-1563.html>
22. Japanese Pharmacopoeia <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>
23. Державна Фармакопея України, Т.1. – Харків : Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2015. – 1128 с.
24. ICH Harmonised Guideline. Guideline for elemental impurities Q3D. – 2014. – 73 p. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf)
25. *Balaram V.* Recent advances in the determination of elemental impurities in pharmaceuticals – Status, challenges and moving frontiers / V. Balaram // Trends in Analytical Chemistry. – 2016. – V. 80. [https://www.researchgate.net/publication/298329086\\_Recent\\_advances\\_in\\_the\\_determination\\_of\\_elemental\\_impurities\\_in\\_pharmaceuticals\\_-\\_Status\\_challenges\\_and\\_moving\\_frontiers](https://www.researchgate.net/publication/298329086_Recent_advances_in_the_determination_of_elemental_impurities_in_pharmaceuticals_-_Status_challenges_and_moving_frontiers)
26. Flow injection combined with ICP-MS for accurate high throughput analysis of elemental impurities in pharmaceutical products according to USP<232>/<233> / L. Fischer, B. Zipfel, G. Koellensperger [et al.] // Pharm. Biomed. Anal. – 2014. – V.95. – P. 121–129.
27. *Liba A.* Proposed new ICH and USP methods for elemental impurities: The application of ICP-MS and ICP-OES for pharmaceutical analysis / A. Liba, E. McCurdy, R. Ashdown // Agilent Technologies, 2014 [http://www.agilent.com/cs/library/whitepaper/public/5990-9382EN\\_WhitePaper\\_ICP-MS\\_ICP-OES\\_Pharma.pdf](http://www.agilent.com/cs/library/whitepaper/public/5990-9382EN_WhitePaper_ICP-MS_ICP-OES_Pharma.pdf)
28. *Caroli S.* The determination of chemical elements in food: applications for atomic and mass spectrometry. – Wiley & Sons, 2007. – 750 p.
29. ICH Harmonised tripartite Guideline. Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential Carcinogenic risk M7, 2014. – 26 p. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7\\_Step\\_4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf)
30. *Rosenquist T.* Mutational signature of aristolochic acid: Clue to the recognition of a global disease / T. Rosenquist, A. Grollman // DNA Repair. – 2016. – V. 44. – P. 205–211.
31. *Groopman J. D.* Aflatoxin: A Global Public Health Problem / J. D. Groopman, G. N. Wogan // Encyclopedia of Food and Health. – 2016. – P. 68–72.
32. *Latimer G. W.* Official Methods of Analysis of AOAC International / G. W. Latimer, 20<sup>th</sup> Edition. – 2016. – 3172 p.
33. *Pengfei J.* Determination of 20 trace elements and arsenic species for a realgar-containing traditional Chinese by direct inductively coupled plasma–mass spectrometry / J. Pengfei, L. Xiaoli, X. Lufeng // J. Trace Elements in Medicine and Biology. – 2016. – V. 33. – P. 73–80.

**М. Г. Левін, В. М. Брицун, Р. А. Мелешко, О. М. Терещенко,  
О. А. Гуменюк, Н. В. Останіна**  
**Сучасні аспекти нормування та контролю профілю домішок  
у лікарських засобах**

В оглядовій роботі проведено історичний експурс розвитку фізико-хімічних тестів забезпечення якості ліків з початку XIX століття до наших днів.

Мета дослідження – розглянути історію та перспективи розвитку вимог до нормування та контролю профілю домішок у лікарських субстанціях і препаратах.

Показано, що рівень аналітичних методів, що використовуються в контролі якості ліків, тісно пов'язаний з загальним рівнем розвитку аналітичної хімії, токсикології та фармакології.

Потреби в оцінці відповідності якості ліків вимогам часу, в свою чергу, є одним з найважливіших стимулів розвитку аналітичної хімії.

Розглянуто деякі специфічні вимоги керівництв ІСН щодо обмеження супутніх домішок у лікарських субстанціях і препаратах, а саме споріднених сполук, залишкових розчинників, елементних і генотоксичних домішок.

Зроблено припущення, що в найближчому майбутньому будуть підвищуватися вимоги до характеристик аналітичної якості методик контролю домішок як наслідок системи управління ризиками щодо всіх аспектів розробки, виробництва та тестування лікарських препаратів. Крім того, від виробників готових лікарських засобів, субстанцій і сировини буде вимагатися глибоке розуміння всіх аспектів, пов'язаних з виробництвом конкретного продукту й жорсткого аналітичного контролю тих стадій, які загрожують появою токсичних домішок. Тобто, розвиток і розумне посилення вимог належних практик, пов'язаних з лікарськими препаратами, обов'язково призведе до розвитку аналітичної хімії, зокрема, до рутинізації високоефективних гібридних методів аналізу, що поєднують передові досягнення хроматографії, мас-спектрометрії, ядерного магнітного резонансу, а також різних варіантів спектрометрії в спектральному діапазоні електромагнітного випромінювання від далекого інфрачервоного до вакуумного ультрафіолету.

*Ключові слова: лікарські субстанції, лікарські препарати, фармакопея, фармацевтичний аналіз, контроль якості, керівництва ІСН, профіль домішок*

**М. Г. Левин, В. Н. Брицун, Р. А. Мелешко, О. Н. Терещенко,  
А. А. Гуменюк, Н. В. Останина**

### **Современные аспекты нормирования и контроля профиля примесей в лекарственных препаратах**

В обзорной работе проведен исторический экскурс развития физико-химических тестов обеспечения качества лекарств с начала XIX века до наших дней.

*Цель исследования* – рассмотреть историю и перспективы развития требований к нормированию и контролю профиля примесей в лекарственных субстанциях и препаратах.

Показано, что уровень аналитических методов, используемых в контроле качества лекарств, тесно связан с общим уровнем развития аналитической химии, токсикологии и фармакологии. Потребность в контроле качества лекарств, в свою очередь, является одним из важнейших стимулов развития аналитической химии.

Рассмотрены некоторые специфические требования Руководств ІСН в отношении ограничения сопутствующих примесей в лекарственных субстанциях и препаратах, а именно, родственных соединений, остаточных растворителей, элементных и генотоксичных примесей.

Сделаны предположения, что в ближайшем будущем будут повышаться требования к характеристикам аналитического качества методик контроля примесей, как следствие системы управления рисками в отношении всех аспектов разработки, производства и тестирования лекарственных препаратов. Кроме того, от производителей готовых лекарственных средств, субстанций и сырья будет требоваться глубокое понимание всех аспектов, связанных с производством конкретного продукта и жесткого аналитического контроля тех стадий, которые чреватые появлением токсичных примесей. То есть, развитие и разумное ужесточение требований в рамках надлежащих практик, связанных с лекарственными препаратами, обязательно приведет к развитию аналитической химии, в частности к рутинизации высокоэффективных гибридных методов анализа, сочетающих передовые достижения хроматографии, масс-спектрометрии, ядерного магнитного резонанса, а также различных вариантов спектрометрии в спектральном диапазоне электромагнитного излучения от дальнего инфракрасного до вакуумного ультрафиолета.

*Ключевые слова: лекарственные субстанции, лекарственные препараты, фармакопея, фармацевтический анализ, контроль качества, руководства ІСН, профиль примесей*

**M. G. Levin, V. N. Britsun, R. A. Meleshko, O. M. Tereschenko,  
O. A. Humenyk, N. V. Ostanina**

### **Modern aspects of rationing and control of the impurity profile in medicines**

The history of development of chemical tests and assays application for ensuring quality of pharmaceuticals from the beginning of 19 century till nowadays was discussed in this review.

*The purpose of the review* is to provide a history and perspective for the development of requirements for rationing and controlling the profile of impurities in medicinal substances and preparations.

It is shown that general level of analytical technics used in quality control of pharmaceuticals closely related to general level of analytical chemistry, toxicology and pharmacology development. Vice versa need for control of pharmaceuticals are one of the main engines for analytical chemistry and its instrumentation development.



---

There were examined and discussed a few specific requirements of ICH Guidelines concerning limitation of impurities in drug substances and preparations as to related substances, residual solvents, elemental impurities and genotoxic impurities.

It is assumed that in the near future the requirements to the characteristics of the analytical quality of impurity control techniques will increase, as a result of the stepwise development of the risk management system for all aspects of development, manufacturing and testing of drugs. In addition, from the manufacturer of the finished medicinal products as well as all its components will be required a thorough understanding of all aspects related to the production of a specific product and rigorous analytical control of those stages that are fraught with the emergence of toxic impurities. Therefore the development and reasonable tightening of requirements in the framework of appropriate drug-related practices will necessarily lead to the development in the field of analytical chemistry, in particular the routinization of highly effective hybrid analysis methods combining advanced achievements of chromatography, mass spectrometry, nuclear magnetic resonance, and various spectrometry options in spectral range of electromagnetic radiation from far infrared to vacuum ultraviolet.

*Key words: drug substances, drug preparations, Pharmacopoeias, pharmaceutical analysis, quality control, ICH Guidelines, impurity profile*

---

*Надійшла: 19 червня 2018 р.*

**Контактна особа:** Левін Михайло Григорович, доктор хімічних наук, Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості лікарських засобів, ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», буд. 50, вул. Попудренка, м. Київ, 02660.  
Тел.: + 38 0 44 559 7711. Електронна пошта: mglevinmg@gmail.com