



О.А. Матвеева 
Е.Л. Ковалева 
А.А. Пономаренко 

Оценка и контроль органических примесей в лекарственных средствах: обзор

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация*

✉ **Матвеева Оксана Анатольевна;** matveeva@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Одним из основных требований к оценке качества лекарственных средств является определение примесей, поскольку их наличие может оказывать существенное влияние на качество, а также на терапевтическую эффективность лекарственных средств. Фармакопея является важнейшим научно-методическим руководством для производителей при разработке спецификаций на лекарственные средства и для экспертных органов при оценке этих спецификаций в составе регистрационного досье, в связи с чем актуальной является гармонизация национального и международного подходов.

ЦЕЛЬ. Анализ и обобщение фармакопейных требований и методических подходов к контролю органических примесей, способам их оценки и идентификации в лекарственных препаратах.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен сравнительный анализ требований отечественной и зарубежных фармакопей, руководств Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (ICH) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС) к контролю органических примесей в фармацевтических субстанциях, полученных синтетическим способом, и лекарственных препаратов из них. Отмечены различия существующих подходов, требующие дальнейшей гармонизации действующих нормативных документов. Для двухкомпонентных лекарственных препаратов проведен анализ частоты использования различных вариантов определения примесей (идентифицированных и (или) неидентифицированных примесей одного или каждого из действующих веществ), а также их преимуществ и недостатков. Показана необходимость контроля нитрозаминов и генотоксичных примесей, а также использования селективных и высокочувствительных хроматографических методов анализа.

ВЫВОДЫ. При подготовке новых фармакопейных статей на лекарственные препараты следует обратить внимание на общий подход, принятый в Фармакопее ЕАЭС, нормативных правовых актах ЕАЭС, руководстве ICH Q3B: в лекарственных препаратах не контролировать технологические примеси синтеза фармацевтических субстанций. В связи с чем в фармакопейных статьях на фармацевтические субстанции необходимо указывать, какие примеси относятся к продуктам деградации, а какие — к технологическим. В комбинированных лекарственных препаратах для обеспечения их качества и безопасности применения следует по возможности определять примеси каждого действующего вещества. Основное направление совершенствования методического подхода к контролю органических примесей заключается в использовании стандартных образцов примесей и в необходимости количественной оценки их содержания.

Ключевые слова: органические примеси; фармацевтические субстанции; лекарственные препараты; зарубежные фармакопеи; генотоксичные примеси; высокоэффективная жидкостная хроматография; ВЭЖХ; тонкослойная хроматография; ТСХ; спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях

Для цитирования: Матвеева О.А., Ковалева Е.Л., Пономаренко А.А. Оценка и контроль органических примесей в лекарственных средствах: обзор. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(2):217–227. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-217-227>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР № 124022300127-0).

Потенциальный конфликт интересов. Е.Л. Ковалева — член редакционной коллегии журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2011 года. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Oksana A. Matveeva ✉ 
Elena L. Kovaleva 
Anna A. Ponomarenko 

Assessment and Control of Organic Impurities in Medicinal Products: A Review

*Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

✉ Oksana A. Matveeva; matveeva@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. The determination of impurities is a key requirement for the quality assessment of medicines because impurities can significantly impact the quality and therapeutic effectiveness. Pharmacopoeias are the most important scientific and methodological guidelines for manufacturers developing medicinal product specifications and regulators assessing these specifications as part of registration dossiers. Therefore, it is essential to harmonise national and international approaches to impurities.

AIM. This study aimed to analyse and summarise pharmacopoeial requirements for and methodological approaches to the control, evaluation, and identification of organic impurities in medicines.

DISCUSSION. The authors compared requirements for the control of organic impurities in small-molecule medicines set forth in national and international pharmacopoeias and guidelines of the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Medicinal Products for Medical Use (ICH) and the Eurasian Economic Union (EAEU). This comparison highlighted the differences in current approaches that require further harmonisation of the existing regulatory documentation. Additionally, this study analysed the popularity, advantages, and disadvantages of different options for determining impurities in two-component combination products (i.e. identified and/or unidentified impurities in one or each of the active substances). The analysis demonstrated the need to control nitrosamines and genotoxic impurities and to use selective and highly sensitive chromatographic methods.

CONCLUSIONS. When drafting pharmacopoeial monographs for medicinal products, experts should consider the general approach set forth in the EAEU pharmacopoeia and regulations and in the ICH Q3B guideline. This approach recommends that process-related impurities of active substances should not be controlled at the medicinal product level. Therefore, pharmacopoeial monographs for active substances should distinguish degradation products from process-related impurities. Impurities should be determined for each active substance to ensure the quality and safety of fixed combination medicinal products. Priorities for improving the methodological approach to the control of organic impurities include using reference standards for impurities and acknowledging the necessity of impurity quantification.

Keywords: organic impurities; active substances; medicinal products; foreign pharmacopoeias; genotoxic impurities; high-performance liquid chromatography; HPLC; thin-layer chromatography; TLC; ultraviolet and visible spectrophotometry

For citation: Matveeva O.A., Kovaleva E.L., Ponomarenko A.A. Assessment and control of organic impurities in medicinal products: a review. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(2):217–227. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-2-217-227>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00026-24-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D registration No. 124022300127-0).

Disclosure. Elena L. Kovaleva has been a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2011. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Контроль чистоты является одним из ключевых требований, предъявляемым к качеству лекарственных средств (ЛС), поскольку присутствие примесей в ЛС не только снижает их терапевтическую эффективность, но и может влиять на их безопасность. Профиль посторонних (химических) примесей в ЛС включает примеси органической природы, остаточных органических растворителей и неорганических соединений. В данной статье рассмотрены подходы к оценке органических (родственных) примесей, так как данный класс примесей характерен для подавляющего большинства ЛС. Уровень содержания органических примесей (технологических примесей и продуктов деструкции действующего вещества) в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах (ЛП) зависит от процесса производства (синтеза фармацевтических субстанций, включая стадии кристаллизации и очистки), качества исходного сырья, используемого в процессе производства, процессов деструкции действующего вещества (ДВ), возможности взаимодействия ДВ со вспомогательными веществами и материалом первичной упаковки и др. [1].

В Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ XIV¹, ГФ РФ XV²) включены фармакопейные статьи (ФС) на фармацевтические субстанции и лекарственные препараты: 532 фармакопейных статьи (ГФ РФ XV) на фармацевтические субстанции синтетического происхождения и 164 ФС на ЛП (ГФ РФ XIV). Поскольку в настоящее время для следующих изданий ГФ РФ осуществляется разработка ФС для всей номенклатуры ЛС, включенных в Государственный реестр лекарственных средств, определение методологических подходов к контролю органических

примесей в ЛС, включая комбинированные ЛП, является актуальным.

Цель работы – анализ и обобщение фармакопейных требований и методических подходов к контролю органических примесей, способам их оценки и идентификации в лекарственных средствах.

Задачи исследования:

- провести сравнительный анализ требований ведущих зарубежных фармакопей, руководств Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) и ГФ РФ к контролю родственных примесей в фармацевтических субстанциях;
- провести сравнительный анализ требований ведущих зарубежных фармакопей, руководств ICH и ГФ РФ к контролю родственных примесей в ЛП;
- обобщить методические подходы к выбору методов анализа и способам оценки родственных примесей в ЛС, принятые в ведущих зарубежных фармакопеях и ГФ РФ.

Исследование было проведено информационно-аналитическим методом.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Согласно руководству ICH Q3A³, требованиям Европейской фармакопеи (Ph. Eur.)⁴, Фармакопеи США (USP)⁵, Британской фармакопеи (BP)⁶, а также ГФ РФ⁷ в фармацевтических субстанциях контролируют органические примеси: технологические примеси, обусловленные технологией производства, и продукты деструкции ДВ [2, 3]. Согласно Ph. Eur., USP и ГФ РФ⁸ контроль

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

² Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³ ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances. CPMP/ICH/2737/99.

⁴ European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

⁵ United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2023.

⁶ British Pharmacopoeia. London; 2023.

⁷ ОФС.1.1.0006 Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

⁸ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

примесей осуществляют в соответствии с требованиями монографий и ФС на фармацевтические субстанции, пределы содержания контролируемых примесей в фармацевтических субстанциях не должны превышать нормы, установленные в соответствующих частных монографиях и ФС.

При отсутствии монографии на фармацевтическую субстанцию или в случае обнаружения новой примеси в субстанции используют подход, предполагающий расчет допустимого количества органической примеси на основании максимальной суточной дозы и длительности применения пациентом ЛП⁹. Пороговые значения для регистрации (информирования), идентификации и квалификации (подтверждения безопасности) примесей установлены в руководстве ICH Q3A, в Ph. Eur. и ГФ РФ XV¹⁰, таким образом в Российской Федерации требования к идентификации, контролю и квалификации примесей в фармацевтических субстанциях гармонизированы с международными.

Проведенный нами анализ монографий Ph. Eur. и USP на 350 химических (синтетических) фармацевтических субстанций показал, что в USP определение примесей предусмотрено только в 75% монографий, тогда как в Ph. Eur. органические примеси подлежат контролю согласно требованиям 98% монографий. Только около 15% фармацевтических субстанций, описанных как в Ph. Eur., так и в USP, имеют схожий профиль органических примесей, и соответствующие монографии содержат схожие методики проведения испытаний. Кроме того, требования обеих фармакопей¹¹ различаются подходом к оценке примесей и выбору аналитических методов для их контроля в фармацевтических субстанциях различных солевых форм, например для бетаметазона, хлорамфеникола и др. (табл. 1). Указанные различия зачастую обусловлены тем, что разработчиками разных солевых форм ДВ являются различные производители ЛС. Сопоставление профиля примесей одного ДВ, описанного в нескольких фармакопеях, в некоторых случаях затруднительно, так как в Ph. Eur. и USP буквенные обозначения и химические названия одной

и той же идентифицированной примеси нередко различаются, а в монографиях USP не указаны структурные формулы примесей.

При разработке и подготовке ФС на фармацевтические субстанции для включения в ГФ РФ за основу были взяты подходы, принятые в Ph. Eur., поэтому в подавляющем большинстве отечественных ФС требования по контролю примесей соответствуют Ph. Eur.

Согласно руководству ICH Q3B¹² и USP¹³ в ЛП предусмотрено определение и нормирование только тех примесей, которые являются продуктами деструкции ДВ или продуктами взаимодействия ДВ со вспомогательными веществами или с материалом первичной упаковки и укупорочных средств. В руководстве ICH Q3B и ГФ РФ¹⁴ приведена таблица пороговых значений регистрации, идентификации и квалификации органических (родственных) примесей в ЛП с учетом максимальной суточной дозы ДВ. Следует отметить, что пороговые значения идентификации и квалификации устанавливают либо по содержанию примеси (%), либо по количеству ее суточного потребления в зависимости от того, какое из этих значений меньше. Например, при максимальной суточной дозе ДВ 50 мг предел квалификации указан как 0,5% или 200 мкг (что окажется меньше), в этом случае он будет составлять 0,4% (что соответствует содержанию примеси 200 мкг) вместо 0,5% (соответственно – 250 мкг), исходя из суточного потребления примеси.

В ВР¹⁵ принят иной подход к контролю органических примесей – помимо продуктов деструкции ДВ в ЛП необходимо контролировать и технологические примеси, обусловленные процессом производства фармацевтической субстанции. В руководстве Всемирной организации здравоохранения по надлежащей фармакопейной практике¹⁶ указано, что если технологические примеси в ЛП превышают уровень неспецифицируемых примесей, то их содержание следует контролировать.

Проведенный анализ показал, что определение органических примесей в однокомпонентных

⁹ ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances. CPMP/ICH/2737/99. European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁰ ОФС.1.1.0006 Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹¹ European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024. United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2023.

¹² ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products. CPMP/ICH/2738/99.

¹³ United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2023.

¹⁴ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

¹⁵ British Pharmacopoeia. London; 2022.

¹⁶ Good pharmacopoeial practices. WHO Technical Report Series 996, Annex 1. World Health Organization; 2016.

Таблица 1. Профиль органических (родственных) примесей в субстанциях бетаметазона и хлорамфеникола различных солевых форм и методы их определения согласно требованиям Европейской фармакопеи¹⁷ и Фармакопеи США¹⁸

Table 1. Organic impurities (related substances) of betamethasone and chloramphenicol active substances in salt form and the applicable test methods according to the European Pharmacopoeia¹⁷ and the United States Pharmacopoeia¹⁸

Наименование монографии <i>Monograph title</i>	Европейская фармакопея <i>European Pharmacopoeia</i>		Фармакопея США <i>United States Pharmacopoeia</i>	
	Метод анализа <i>Test method</i>	Профиль примесей <i>Impurity profile</i>	Метод анализа <i>Test method</i>	Профиль примесей <i>Impurity profile</i>
Бетаметазон <i>Betamethasone</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	10 идентифицированных примесей, сумма примесей <i>10 specified impurities, total impurities</i>	Определение примесей не предусмотрено <i>No test requirements for related substances</i>	
Бетаметазона ацетат <i>Betamethasone acetate</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	4 идентифицированные примеси, сумма примесей <i>4 specified impurities, total impurities</i>	Определение примесей не предусмотрено <i>No test requirements for related substances</i>	
Бетаметазона бензоат <i>Betamethasone benzoate</i>	Монография отсутствует <i>No monograph</i>		ТСХ <i>TLC</i>	Неидентифицированные примеси <i>Unidentified impurities</i>
Бетаметазона дипропионат <i>Betamethasone dipropionate</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	7 идентифицированных примесей, неспецифицируемые примеси, сумма примесей <i>7 specified impurities, unspecified impurities, total impurities</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	Неидентифицированные примеси, сумма примесей <i>Individual impurities, total impurities</i>
Бетаметазона натрия фосфат <i>Betamethasone sodium phosphate</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	Неидентифицированные примеси, сумма примесей <i>Unidentified impurities, total impurities</i>	СФ <i>SP</i>	1 идентифицированная примесь <i>1 identified impurity</i>
Бетаметазона валерат <i>Betamethasone valerate</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	6 идентифицированных примесей, неспецифицируемые примеси, сумма примесей <i>6 specified impurities, unspecified impurities, total impurities</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	Неидентифицированные примеси, сумма примесей <i>Individual impurities, total impurities</i>
Хлорамфеникол <i>Chloramphenicol</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	1 идентифицированная примесь, неспецифицируемые примеси, сумма примесей <i>1 identified impurity, unspecified impurities, total impurities</i>	ТСХ <i>TLC</i>	Неидентифицированные примеси, сумма примесей <i>Individual impurities, total impurities</i>
Хлорамфеникола пальмитат <i>Chloramphenicol palmitate</i>	СФ <i>SP</i>	1 идентифицированная примесь <i>1 identified impurity</i>	СФ <i>SP</i>	1 идентифицированная примесь <i>1 identified impurity</i>
	ТСХ <i>TLC</i>	2 идентифицированные примеси, неидентифицированные примеси <i>2 identified impurities, unidentified impurities</i>		
Хлорамфеникола натрия сукцинат <i>Chloramphenicol sodium succinate</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	2 идентифицированные примеси <i>2 identified impurities</i>	ВЭЖХ <i>HPLC</i>	1 идентифицированная примесь <i>1 identified impurity</i>

Таблица составлена авторами по данным нормативных документов / The table is prepared by the authors using regulatory standards

Примечание. ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография; ТСХ — тонкослойная хроматография; СФ — спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра.

Note. HPLC, high-performance liquid chromatography; TLC, thin-layer chromatography; SP, ultraviolet and visible spectrophotometry.

ЛП согласно USP¹⁹ предусмотрено менее чем в половине из 600 монографий. В ВР более 85% из 300 монографий на однокомпонентные ЛП содержат требования по проведению испытаний на родственные примеси.

До выхода ГФ РФ XIV в Российской Федерации отсутствовали нормативные документы, определяющие подходы к оценке органических примесей в ЛП. Так, ОФС.1.4.1.0001.15²⁰ содержала только указание, что в случае возможного

¹⁷ European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁸ United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2023.

¹⁹ Там же.

²⁰ ОФС.1.4.1.0001.15 Лекарственные формы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 2. М.; 2015.

наличия примесей в составе ЛП необходимо контролировать их содержание по показателю «Родственные примеси». С целью гармонизации подходов к оценке примесей в ЛП в российской и международной практике в ГФ РФ XIV²¹ были включены требования к контролю, идентификации и квалификации органических примесей в ЛП аналогичные нормам, указанным в руководстве ICH Q3B. В ГФ РФ XV обновлена ОФС.1.1.0023²² без изменения подходов к оценке примесей в ЛС. Во всех ФС на синтетические ЛП ГФ РФ XIV предусмотрен контроль родственных примесей.

Следует отметить, что по требованиям ЕАЭС²³ при оценке примесей в фармацевтических субстанциях и ЛП используются подходы руководств ICH. Исключением является установление критериев приемлемости для неспецифицируемых (неидентифицированных) примесей в спецификации «существующей»²⁴ (воспроизведенной) активной фармацевтической субстанции не выше порога идентификации, даже если в фармакопеях указано более высокое значение нормы²⁵. Из этого следует, что в ЕАЭС положения национальных фармакопей государств-членов и ведущих зарубежных фармакопей не имеют силы в отношении требований к контролю неспецифицируемых примесей в фармацевтических субстанциях, что кажется парадоксальным.

В настоящее время в медицинской практике широко применяются комбинированные лекарственные препараты, содержащие два и более ДВ, и с каждым годом их количество увеличивается. Применение комбинированных ЛП позволяет снизить количество и частоту приема препарата, уменьшить риск развития побочных эффектов, что является неоспоримым преимуществом по сравнению с терапией монокомпонентными ЛП.

Ранее нами было проведено информационно-аналитическое исследование требований USP и BP к комбинированным ЛП, содержащим два ДВ [4]. Из 80 монографий BP для двухкомпонентных ЛП в 60% предусмотрено определение

примесей, тогда как в USP среди 250 таких монографий определение примесей описано только в одной трети из них. Можно выделить четыре основных методических подхода, предусмотренных в USP и BP, к оценке органических примесей в комбинированных ЛП (табл. 2).

Наиболее объективным способом оценки профиля примесей в двухкомпонентных препаратах является определение примесей каждого из ДВ. Однако данный способ оценки примесей предусмотрен не более чем в трети монографий USP и BP от общего числа монографий, содержащих требования по определению примесей. Это обусловлено техническими сложностями контроля и разделения неидентифицированных примесей разных действующих веществ. Наихудшими вариантами оценки примесей являются определение только идентифицированных примесей каждого ДВ и примесей только одного ДВ. В этих случаях возможны наибольшие риски, так как может не учитываться значительная часть примесей. При определении неидентифицированных примесей по одному ДВ возможна некорректная их оценка. Так, если все примеси отнесены к ДВ с наибольшим содержанием, то результат анализа для примесей от ДВ с наименьшей дозировкой окажется заниженным.

В BP²⁶ не включены указания о способах оценки органических примесей в комбинированных ЛП.

USP в рамках программы по модернизации монографий обновляет целую главу по оценке примесей в ЛС. В июле 2014 г. на Фармакопейном форуме (Pharmacopeial Forum, PF) USP была опубликована для обсуждения пересмотренная монография 1086 «Примеси в лекарственных субстанциях и лекарственных препаратах»²⁷ и впервые представлена монография 476 «Органические примеси в лекарственных субстанциях и лекарственных препаратах»²⁸. В пересмотренной монографии 1086 рекомендовалось в ЛП, содержащих два и более ДВ, в случае если отнесение неидентифицированных примесей к одному или другому ДВ затруднено, проводить их оценку относительно ДВ

²¹ ОФС.1.1.0023.18 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

²² ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²³ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

²⁴ Там же.

²⁵ ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

²⁶ Supplementary chapter 1A. Control of impurities. British Pharmacopoeia. London; 2022.

²⁷ (1086) Impurities in drug substances and drug products. United States Pharmacopeia. PF 45(1).

²⁸ (476) Control of organic impurities in drug substances and drug products. United States Pharmacopeia. PF 45(1).

Таблица 2. Подходы к оценке органических (родственных) примесей в двухкомпонентных лекарственных препаратах, используемые в Британской фармакопее²⁹ и Фармакопее США³⁰

Table 2. Approaches to the assessment of organic impurities (related substances) in two-component combination products according to the British Pharmacopoeia²⁹ and the United States Pharmacopoeia³⁰

Подходы к оценке примесей <i>Impurity assessment options</i>	Количество монографий в Британской фармакопее, %* <i>Percentage of monographs in the British Pharmacopoeia, %*</i>	Количество монографий в Фармакопее США, %** <i>Percentage of monographs in the United States Pharmacopoeia, %**</i>
Определение примесей каждого из действующих веществ (ДВ) <i>Determination of impurities in each active substance</i>	29,5	35
Определение идентифицированных примесей для каждого из ДВ и неидентифицированных — только по одному ДВ <i>Determination of identified impurities in each active substance and unidentified impurities in one active substance</i>	15,5	17,5
Определение только идентифицированных примесей каждого ДВ <i>Determination of identified impurities in each active substance</i>	6	4,5
Определение примесей только одного из ДВ <i>Determination of impurities in one active substance</i>	49	43

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

* От количества монографий Британской фармакопее на двухкомпонентные лекарственные препараты, в которых предусмотрено определение примесей, n = 51.

** От количества монографий Фармакопее США на двухкомпонентные лекарственные препараты, в которых предусмотрено определение примесей, n = 68.

* Of the British Pharmacopoeia monographs for two-component combination products that stipulate for the determination of impurities, n = 51.

** Of the United States Pharmacopoeia monographs for two-component combination products that stipulate for the determination of impurities, n = 68.

с наименьшим содержанием. Но в 2015 г. данный подход был пересмотрен и предложено оценивать неидентифицированные примеси уже относительно ДВ с наибольшим содержанием. Осенью 2017 г. на Фармакопейном форуме опубликованы пересмотренные монографии 1086 и 476, согласно последней продукты деструкции в ЛП, содержащих несколько ДВ, необходимо контролировать отдельно для каждого из ДВ. С 2021 г. в USP³¹ была включена монография 476 «Контроль органических примесей в лекарственных субстанциях и лекарственных препаратах», в которой для ЛП, содержащих несколько ДВ, указано, что следует контролировать продукты деструкции каждого ДВ.

Согласно ОФС.1.1.0023³² оценку неидентифицированных примесей в ЛП, содержащем несколько ДВ, рекомендуется проводить относительно ДВ с наименьшим содержанием. Однако контроль органических примесей в комбиниро-

ванных ЛП, содержащих три и более ДВ, является особенно проблематичным [4].

Применение современных методов анализа с высокой разрешающей способностью позволило выявить ранее не обнаруживаемые примеси даже в тех соединениях, которые были хорошо изучены, к таким примесям относятся генотоксичные (мутагенные) примеси [5]. Контроль и мониторинг генотоксичных примесей в ЛС является важнейшим вопросом при разработке и производстве ЛС, поскольку данные примеси могут инициировать генетические мутации, хромосомные разрывы, перестройку хромосом и способны провоцировать у человека возникновение онкологических заболеваний.

За рубежом основным документом, определяющим международные подходы к классификации, контролю и токсикологической оценке риска потенциальных генотоксичных примесей в ЛС, является руководство ICH M7³³ по оценке

²⁹ British Pharmacopoeia. London; 2022.

³⁰ United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2023.

³¹ Там же.

³² ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³³ ICH M7 (R2) Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. EMA/CHMP/ICH/83812/2013.

и контролю ДНК реактивных (мутагенных) примесей в ЛС для ограничения потенциального канцерогенного риска. Следует отметить, что руководство ICH M7 применимо не только для оценки примесей в ЛС, которые представляются с целью регистрации и проведения клинических исследований, но и для пересмотра требований к уже зарегистрированным ЛС, например при изменении процесса производства фармацевтических субстанций или ЛП. На основании руководства ICH M7 в рамках ЕАЭС подготовлено аналогичное Руководство по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска³⁴.

В июле 2018 г. стало известно о наличии в фармацевтической субстанции валсартана производства «Чжэцзян Хуахай Фармасьютикал Ко. Лтд» (Китай) потенциальной канцерогенной примеси – 5-нитрозодиметиламина (*N*-nitrosodimethylamine, NDMA)³⁵, и это привлекло внимание со стороны зарубежных регуляторных органов и производителей ЛС к необходимости контроля примеси NDMA в фармацевтических субстанциях и ЛП. В дальнейшем были проведены исследования по установлению механизмов возникновения примеси, что привело к обнаружению других примесей нитрозаминов в различных группах ЛС [6, 7]. Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранению (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM)³⁶ и Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)³⁷ разработаны методики по определению нитрозаминов в ЛС, содержащих различные ДВ. Впервые в ГФ РФ включена ОФС.1.2.2.2.0031, в которой описаны методики контроля примесей нитрозаминов с использованием высокоэффективной

жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и газовой хроматографии (ГХ) с масс-спектрометрическим детектированием³⁸.

Ранее также было установлено, что при использовании спиртов (метанола, этанола, изопропанола) на стадии очистки фармацевтических субстанций, представляющих собой соли метансульфоновой, толуолсульфоновой и бензолсульфоновой кислот, образуются метиловый, этиловый и изопропиловый эфиры данных кислот, которые являются технологическими генотоксичными примесями. Для определения генотоксичных сложных эфиров метансульфоновой, толуолсульфоновой и бензолсульфоновой кислот согласно Ph. Eur.³⁹ и Фармакопее ЕАЭС⁴⁰ используют метод парофазной ГХ с квадрупольным масс-спектрометром в качестве детектора. В монографиях Ph. Eur. на указанные фармацевтические субстанции предусмотрена оценка генотоксичных примесей – сложных эфиров кислот со спиртами, образующихся в процессе получения фармацевтических субстанций, и даны ссылки на соответствующие методики определения (табл. 3).

В Фармакопее ЕАЭС включены общие фармакопейные статьи (ОФС) для определения метил-, этил- и изопропилсульфатов в активных фармацевтических субстанциях (ОФС 2.1.4.35), в метансульфоновой кислоте, являющейся исходным материалом для синтеза субстанций (ОФС 2.1.4.34) и метансульфонилхлорида в метансульфоновой кислоте (ОФС 2.1.4.36)⁴¹.

В соответствии с руководствами ICH Q3A⁴² и ICH Q3B⁴³ для оценки примесей в ЛС должны использоваться специфические и селективные методы, позволяющие определять профиль заявленных примесей. Согласно Техническому руководству по разработке монографий Европейской фармакопеи⁴⁴ предпочтительным методом контроля органических примесей в фармацевтических

³⁴ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 06.08.2019 № 23 «О Руководстве по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска».

³⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>

³⁶ <https://www.edqm.eu/en/ad-hoc-projects-of-the-omcl-network?>

³⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>

³⁸ ОФС.1.2.2.2.0031 Примеси N-нитроаминов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. М.; 2023.

³⁹ European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

⁴⁰ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.08.2020 № 100 (ред. от 25.10.2022) «О Фармакопее Евразийского экономического союза».

⁴¹ Там же.

⁴² ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances. CPMP/ICH/2737/99.

⁴³ ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products. CPMP/ICH/2738/99.

⁴⁴ Technical guide for the elaboration of monographs. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM; 2022.

Таблица 3. Перечень фармацевтических субстанций, для которых согласно требованиям Европейской фармакопеи⁴⁵ предусмотрено определение генотоксичных примесей

Table 3. List of active substances that should be tested for genotoxic impurities according to the European Pharmacopoeia⁴⁵

Генотоксичные (мутагенные) примеси <i>Genotoxic (mutagenic) impurities</i>	Наименования субстанций <i>Substance name</i>	Наименования монографий по анализу генотоксичных примесей <i>Monograph on testing for genotoxic impurities</i>
Метил-, этил- и изопропилметан сульфонаты <i>Methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonates</i>	Бетагистина мезилат Бромокриптина мезилат Кодергокрин мезилат Дабигатрана этексилата мезилат Дефероксамин мезилат Дигидроэргокристина мезилат Дигидроэрготамина мезилат Доксазозина мезилат Иматиниба мезилат Пефлоксацина мезилата дигидрат Перголида мезилат Фентоламина мезилат Саквинавира мезилат Зипрасидона мезилата тригидрат <i>Betahistine mesylate</i> <i>Bromocriptine mesylate</i> <i>Co-dergocrine mesylate</i> <i>Dabigatran etexilate mesylate</i> <i>Deferoxamine mesylate</i> <i>Dihydroergocristine mesylate</i> <i>Dihydroergotamine mesylate</i> <i>Doxazosin mesylate</i> <i>Imatinib mesylate</i> <i>Pefloxacin mesylate dihydrate</i> <i>Pergolide mesylate</i> <i>Phentolamine mesylate</i> <i>Saquinavir mesylate</i> <i>Ziprasidone mesylate trihydrate</i>	2.5.38. Methyl, ethyl and isopropyl methanesulfonate in active substances
Метил-, этил- и изопропилбензолсульфонаты <i>Methyl, ethyl and isopropyl benzenesulfonates</i>	Амлодипина безилат Атракурия безилат Цисатракурия безилат Клопидогрела безилат <i>Amlodipine besylate</i> <i>Atracurium besylate</i> <i>Cisatracurium besylate</i> <i>Clopidogrel besylate</i>	2.5.41. Methyl, ethyl and isopropyl benzenesulfonate in active substances
Метил-, этил- и изопропилтолуолсульфонаты <i>Methyl, ethyl and isopropyl toluenesulfonates</i>	Сультамициллина тозилата дигидрат Сорафениба тозилат <i>Sultamicillin tosylate dihydrate</i> <i>Sorafenib tosylate</i>	2.5.40. Methyl, ethyl and isopropyl toluenesulfonate in active substances

Таблица составлена авторами по данным нормативных документов / The table is prepared by the authors using regulatory documents

субстанциях является ВЭЖХ, в некоторых случаях — ГХ и капиллярный электрофорез. Применение менее точных методов анализа, например тонкослойной хроматографии (ТСХ), должно быть соответствующим образом обосновано. Перспективное использование метода ТСХ предполагается только для контроля специфицированных примесей, которые невозможно определить методами ВЭЖХ, капиллярного электрофореза и ГХ⁴⁶. Во всех остальных случаях метод ТСХ подлежит постепенной замене

на более чувствительные и селективные хроматографические методы. USP также планирует исключение метода ТСХ и других неспецифических методов (спектрофотометрических, качественных реакций и т.д.) из монографий на фармацевтические субстанции и ЛП.

Проведенный сравнительный анализ показал, что монографиями Ph. Eur.⁴⁷, USP⁴⁸ и BP⁴⁹ предусмотрены следующие способы идентификации органических примесей как в фармацевтических субстанциях, так и в ЛП:

⁴⁵ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.08.2020 № 100 (ред. от 25.10.2022) «О Фармакопее Евразийского экономического союза».

⁴⁶ Technical guide for the elaboration of monographs. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM; 2022.

⁴⁷ European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

⁴⁸ United States Pharmacopoeia. USP–NF. Rockville, MD; 2023.

⁴⁹ British Pharmacopoeia. London; 2022.

- с использованием стандартных образцов каждой примеси или смеси, включающей несколько примесей;
- по относительным временам удерживания пиков примесей;
- с применением метода искусственного разложения стандартного образца ДВ (преимущественно в USP) или фармацевтической субстанции (преимущественно в Ph. Eur.) с целью получения примесей.

Самым достоверным и наиболее часто используемым способом идентификации примесей является применение соответствующих стандартных образцов примесей или смеси примесей. Идентификация примесей по относительным временам удерживания имеет ограничения — не используется при градиентном элюировании⁵⁰. Метод искусственного разложения как способ идентификации примесей позволяет избежать использования дорогостоящих стандартных образцов примесей, но зачастую пригоден только для идентификации продуктов деградации (образуются при разложении ДВ) и не подходит для определения технологических примесей. Данный способ встречается реже, чем остальные способы идентификации примесей.

Для количественной оценки родственных примесей методами ВЭЖХ и ГХ в фармацевтических субстанциях и ЛП используют метод внешнего стандарта или метод внутренней нормализации. В качестве внешнего стандарта могут применяться либо раствор стандартного образца примеси (предпочтительный вариант), либо раствор фармацевтической субстанции (или стандартного образца действующего вещества)⁵¹. В USP применяется метод внешнего стандарта и реже — метод внутренней нормализации. Оценка содержания органических примесей может быть проведена следующими способами:

- сравнение площадей пиков примесей (полуколичественный способ);
- расчет числового значения содержания примесей (количественный способ).

Установлено, что в ВР практически во всех монографиях на ЛП использован полуколичественный

способ для оценки примесей (методы ВЭЖХ и ГХ), тогда как в USP преимущественно применяется количественный способ. Ph. Eur. при пересмотре монографий осуществляет переход от полуколичественной оценки к количественной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При подготовке фармакопейных статей на лекарственные препараты для ГФ РФ в части определения содержания органических примесей следует обратить внимание на общий подход, принятый в Фармакопее ЕАЭС, нормативно-правовых актах ЕАЭС, руководстве ICH Q3B — в лекарственных препаратах не контролировать технологические примеси синтеза фармацевтических субстанций. В связи с чем возникает необходимость указания в фармакопейных статьях на фармацевтические субстанции на характер примесей — какие примеси относятся к продуктам деструкции, а какие — к технологическим.

В комбинированных лекарственных препаратах для обеспечения их качества и безопасности применения следует определять примеси каждого действующего вещества, однако такой подход имеет ограничения и не часто реализуется для лекарственных препаратов, включенных в ведущие зарубежные фармакопеи.

Установлена необходимость включения в ГФ РФ методик контроля генотоксичных примесей: сложных эфиров метансульфоновой, толуолсульфоновой и бензолсульфоновой кислот со спиртами, которые образуются при получении фармацевтических субстанций в виде соответствующих солей.

Основное направление совершенствования методического подхода к контролю органических примесей заключается в использовании стандартных образцов примесей и в необходимости количественной оценки их содержания. Поскольку фармакопейные статьи на фармацевтические субстанции ГФ РФ гармонизируются с Ph. Eur., становятся актуальными вопросы подготовки стандартных образцов примесей, в том числе содержащих несколько примесей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Misra B, Thakur A, Mahata PP. Pharmaceutical impurities: a review. *Int J Pharm Chem*. 2015;5(7):232–9.
2. Олефир ЮВ, Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Сенченко СП, Зайцев СА, Бармин АВ. Стандартизация фармацевтиче-

ских субстанций по разделу «Чистота». *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(8):56–60.

<https://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-8-56-60>

Olefir YuV, Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Senchenko SP,

⁵⁰ Technical guide for the Elaboration of monographs European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM; 2022.

⁵¹ ICH Q3B (R2) Impurities in new drug products. CPMP/ICH/2738/99.

- Zaitsev SA, Barmin AV. Standardization of drug substances according to the Purity section. *Pharm Chem J*. 2018;52(8):744–8.
<https://doi.org/10.1007/s11094-018-1891-5>
3. Bhavyasri K, Vishnumurthy KM, Rambabu D, Sumakanth M. ICH guidelines – “Q” series (quality guidelines) – a review. *GSC Biol Pharm Sci*. 2019;6(3):89–106.
<https://doi.org/10.30574/gscbps.2019.6.3.0034>
4. Матвеева ОА, Ковалева ЕЛ. Определение органических примесей в комбинированных лекарственных препаратах. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(2):30–3.
<https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-2-30-33>
Matveeva OA, Kovaleva EL. Determination of organic impurities in combination drugs. *Pharm Chem J*. 2017;51(2):126–9.
<https://doi.org/10.1007/s11094-017-1570-y>
5. Ковалева ЕЛ. Стандартизация фармацевтических субстанций и препаратов в лекарственной форме «таблетки». М.: Гриф и К; 2012.
Kovaleva EL. *Standardisation of active substances and medicinal products in tablet form*. Moscow: Grif i K; 2012 (In Russ.). EDN: UVDXJD
6. Хорольский МД, Чапленко АА, Власов АМ, Масленникова НВ, Раменская ГВ. Примеси нитрозаминов в лекарственных препаратах: пути образования и механизмы токсического действия. *Медицина*. 2019;7(4):12–24.
Khorolskiy MD, Chaplenko AA, Vlasov AM, Maslennikova NV, Ramenskaya GV. Nitrosamine impurities in drugs: pathways of formation and mechanisms of toxic action. *Medicine*. 2019;7(4):12–24 (In Russ.).
<https://doi.org/10.29234/2308-9113-2019-7-4-12-24>
7. Snodin DJ. Mutagenic impurities in pharmaceuticals: a critical assessment of the cohort of concern with a focus on N-nitrosamines. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2023;141:105403.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105403>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: О.А. Матвеева – написание и редактирование текста рукописи, ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей рукописи; Е.Л. Ковалева – разработка концепции исследования, критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации; А.А. Пономаренко – систематизация и анализ нормативных требований.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Oksana A. Matveeva drafted and edited the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work and its integrity. Elena L. Kovaleva conceptualised the study, critically revised the manuscript, and approved the final version of the manuscript for publication. Anna A. Ponomarenko collated and analysed the regulatory requirements.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Матвеева Оксана Анатольевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Пonomаренко Анна Александровна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3829-6225>

Поступила 02.10.2023

После доработки 05.02.2024

Принята к публикации 12.02.2024

Oksana A. Matveeva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Anna A. Ponomarenko

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3829-6225>

Received 2 October 2023

Revised 5 February 2024

Accepted 12 February 2024