

*Матвеева О.А.*

## **Контроль генотоксичных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах**

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия*

В последние годы за рубежом большое внимание уделяется определению и нормированию генотоксичных примесей в лекарственных средствах (ЛС), которые оказывают крайне негативное влияние на здоровье человека, так как даже в незначительных количествах (в концентрации 1 ppm) могут инициировать генетические мутации, хромосомные разрывы, перестройку хромосом и способны провоцировать возникновение онкологических заболеваний [1]. Повреждения молекулы ДНК приводят к таким явлениям, как канцерогенез, мутагенез, тератогенез и цитотоксичность.

Цель работы – анализ нормативно-правовых документов, регламентирующих подходы к оценке и контролю генотоксичных мутагенных примесей в лекарственных препаратах (ЛП) и активных фармацевтических субстанциях (АФС), принятых в рамках Евразийского экономического союза.

Источники органических генотоксичных примесей в ЛС: исходные материалы, побочные продукты, промежуточные продукты, продукты деградации и реагенты. К потенциальным генотоксичным (канцерогенным) соединениям относятся вещества, содержащие функциональные группы – ароматические, алкильные, группы гетероатомов [2].

Руководство по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска (Руководство по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска, Решение № 23) применимо как для новых АФС и новых ЛП, находящихся на этапе клинической разработки или в процессе регистрации, так и для зарегистрированных ЛП в определенных случаях [3]. Оценка потенциального канцерогенного риска, связанного с мутагенными примесями, в зарегистрированных ЛП проводится при изменении:

- химических свойств, процесса производства и контроля качества АФС;
- состава, процесса производства, лекарственной формы ЛП;
- области клинического применения или показания к применению ЛП и в других случаях, указанных в Руководстве [3].

В данном Руководстве безопасной для пожизненного применения считается допустимая доза мутагенной примеси, основанная на пороге токсикологической угрозы и составляющая 1,5 мкг в день. Предусмотрено установление предельных норм содержания мутагенных примесей путем оценки типоспецифического риска на основании расчетов с использованием канцерогенной активности и линейной экстраполяции либо с использованием подхода, основанного на установлении дозы, не приводящей к развитию наблюдаемых эффектов, или на расчете разрешенной дневной экспозиции примеси. Данные подходы к оценке риска мутагенных примесей одинаковы для всех путей введения ЛП [3].

Руководством установлены единые допустимые дозы мутагенных примесей для ЛС, предназначенных для клинических исследований, представляемых с целью регистрации и ранее зарегистрированных, не предназначенных для пожизненного применения, для которых возможно установление более высоких доз мутагенных примесей. Дополнительно приведены допустимые дозы для ЛС, содержащих несколько мутагенных примесей. При определении суточной дозы для нескольких мутагенных примесей учитываются только примеси класса 2 и класса 3, указанные в спецификации на АФС (ЛП) и не учитываются примеси, относящиеся к классу 1. Кроме того, содержание

продуктов деградации следует контролировать в индивидуальном порядке, на них не распространяются приведенные допустимые дозы.

Для контроля мутагенных технологических примесей в АФС предложено четыре потенциальных варианта разработки стратегии контроля примесей. Первый вариант предусматривает рутинный или периодический контроль мутагенных примесей в АФС. Периодический контроль может применяться, только если будет доказано, что содержание мутагенных примесей в АФС составляет менее 30% от допустимого предела содержания примесей не менее чем в 6 последовательных опытно-промышленных или 3 последовательных промышленных сериях субстанции. Второй и третий варианты предполагают контроль мутагенных примесей в исходном сырье или промежуточных продуктах, при этом нормативные требования могут быть установлены на уровне или ниже допустимого предела, или выше допустимого предела содержания примесей. Последний вариант не предусматривает проведение дополнительных аналитических исследований и подходит для нестабильных по своей природе примесей или примесей, появляющихся на начальных стадиях синтеза, которые в дальнейшем эффективно удаляются [3].

Контроль мутагенных примесей, которые являются продуктами деградации, должен быть включен в Спецификации на АФС или ЛП.

Таким образом, Руководство [3] является документом, в котором определены подходы к классификации, квалификации, контролю и токсикологической оценке риска потенциальных генотоксичных примесей в ЛС в рамках Евразийского экономического союза.

#### Список источников

1. McGovern T., Jacobson-Kram D. Regulation of genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and products. *TrAC Trends Anal Chem.* 2006;25(8):790–5. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2006.06.004>

2. Müller L., Mauthe R.J., Riley C.M., Andino M.M., de Antonis D., Beels C, et al. A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006;44(3):198–211. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2005.12.001>

3. 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». [https://docs.eaeunion.org/pd/ru-ru/0102856/pd\\_10052018](https://docs.eaeunion.org/pd/ru-ru/0102856/pd_10052018)