

## **Оценка и контроль элементных примесей в лекарственных препаратах**

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

Гармонизация нормативно-правовой базы ЕАЭС с ведущими мировыми практиками как часть непрерывного процесса по совершенствованию подходов к обеспечению качества лекарственных средств требует от заявителей предоставления детализированных сведений обо всех потенциальных примесях лекарственных препаратов (ЛП), включая примеси элементов.

Предоставляемые в регистрационном досье данные должны содержать не столько констатацию наличия того или иного элемента в ЛП, сколько результаты риск-ориентированной оценки возможности контаминации ЛП элементными примесями, начиная с поиска потенциальных источников примесей, заканчивая перечнем мер, направленных на совершенствование текущих процессов мониторинга.

Загрязнение ЛП примесями элементов может происходить за счет отдельных источников, а также их комбинаций. Основные примеси элементов:

- примеси, возникающие в результате преднамеренного использования в процессе производства;
- примеси, не используемые в процессе производства преднамеренно, но присутствующие в исходных материалах;
- примеси, занесенные в результате взаимодействия с производственным оборудованием и в результате взаимодействия с материалами упаковки [1].

Определение общего загрязнения ЛП элементными примесями и составление итогового обзора должно быть основано на оценке рисков возможного загрязнения из каждого источника с учетом токсичности элемента, характеризующейся значениями допустимого суточного воздействия при определенном пути введения, и вероятности присутствия этого элемента в ЛП.

Элементы делятся на три категории в зависимости от их токсичности и вероятности присутствия в ЛП. На вероятность присутствия элементов влияют следующие факторы:

- вероятность использования в фармацевтических процессах;
- вероятность того, что элемент является соизолированной примесью с другими примесями элементов в используемых материалах;
- наблюдаемая распространенность элемента в природе и его экологическое распределение.

Наиболее токсичны для человека мышьяк, кадмий, ртуть и свинец. В связи со статусом этих четырех элементов в процессе оценки рисков необходимо проводить проверку на вероятность контаминации для всех потенциальных источников примесей элементов и всех путей введения.

При разработке методов контроля элементных примесей в ЛП следует учитывать принципы управления рисками при обеспечении качества, изложенные в Правилах надлежащей производственной практики [2]. Оценка рисков должна основываться на научных знаниях и принципах, объединять вопросы безопасности для пациентов, понимание природы ЛП и процесса его производства.

Выделяют три основных этапа процесса оценки рисков по содержанию элементных примесей в ЛП [3]:

- первый этап – идентификация известных и потенциальных источников примесей;
- второй этап – анализ наличия определенной примеси элемента в ЛП и сравнение его с установленным допустимым суточным воздействием;

– третий этап – обобщение и документирование данных оценки рисков, а также анализ приемлемости используемых мер контроля или определение дополнительных мер контроля, которые могли бы использоваться для ограничения содержания примесей элементов в лекарственных средствах.

При оценке рисков заявитель должен использовать информацию о потенциальных элементных примесях, предоставленную поставщиками активной фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, материалов систем упаковки/укупорки и производственного оборудования. Кроме того, следует учитывать ряд факторов, которые также могут влиять на уровень содержания потенциальных примесей в ЛП, например, эффективность удаления примесей элементов на дальнейших этапах обработки.

Подробные принципы многофакторного анализа, применяемого для оценки рисков по содержанию элементных примесей, приведены в общей фармакопейной статье 2.3.10.0 «Примеси элементов» [4], введенной в действие Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 № 150 «О внесении изменений в фармакопею Евразийского экономического союза». Итогом проведенной работы по оценке рисков является общий отчет как часть раздела 3.2.P.5.5 «Характеристика примесей», включающий в себя сведения об элементных примесях, их источниках и критериях приемлемости.

#### **Список источников**

1. ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities. Step 2b, 2020. EMA/CHMP/ICH/353369/2013. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3d-elemental-impurities-scientific-guideline#current-effective-version-section>

2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» (с изменениями на 14.07.2021). <https://docs.cntd.ru/document/456026099>

3. Руководство по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях (проект). <https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/414/Rukovodstvo-po-izucheniyu-primesevy.pdf>

4. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.10.2022 № 150 «О внесении изменений в Фармакопею Евразийского экономического союза». <https://docs.cntd.ru/document/352073417>