**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Элементные примеси** |  | **ОФС** |
|  |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

В настоящей общей фармакопейной статье приведены основные принципы и подходы к оценке содержания предельных значений элементных примесей и методах их определения в лекарственных средствах.

Элементные примеси – это химические элементы токсикологической опасности, которые присутствуют в окружающей среде, используются при производстве лекарственных средств, но не входят в состав лекарственного средства. К элементным примесям лекарственных средств относят группу химических элементов, обладающих, как правило, свойствами металлов и значительной атомной массой или плотностью.

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на фармацевтические субстанции, полученные путем химического синтеза и произведенные на их основе лекарственные препараты. Кроме того, настоящая общая фармакопейная статья распространяется на лекарственные средства, содержащие очищенные белки и полипептиды (включая белки и полипептиды, получаемые из рекомбинантных и нерекомбинантных источников), их производные и продукты, компонентами которых они являются (например, конъюгаты), а также на лекарственные средства, содержащие синтетические полипептиды, полинуклеотиды и олигосахариды.

Настоящая общая фармакопейная статья не распространяются на:

- лекарственные средства растительного происхождения;

- радиофармацевтические лекарственные препараты;

- вакцины;

- продукты клеточного метаболизма;

- препараты ДНК;

- экстракты аллергенов;

- клетки, цельную кровь, клеточные компоненты крови или производные крови, включая плазму и производные плазмы;

- лекарственные средства, полученные на основе генов (генная терапия), на основе клеток (клеточная терапия), на основе тканей (тканевая инженерия);

- растворы для диализа, не предназначенные для введения в системный кровоток;

- лекарственные препараты для полного парентерального питания;

- лекарственные средства, в состав которых элементы включены преднамеренно для оказания терапевтического действия.

Настоящая общая фармакопейная статья не распространяется на лекарственные средства, находящиеся на этапах клинических исследований и/или разработки, но по мере развития промышленного процесса производства принципы, содержащиеся в настоящей общей фармакопейной статье, могут быть полезны для оценки элементных примесей, которые могут присутствовать в новых лекарственных средствах.

Поскольку при использовании лекарственного средства непреднамеренно добавленные или появившиеся элементные примеси не несут какой-либо терапевтической пользы, их содержание в лекарственном средстве должно подлежать контролю и не превышать допустимых пределов, установленных на основании критериев безопасности и качества. Стратегию контроля для ограничения содержания элементных примесей в лекарственных средствах необходимо разрабатывать с использованием принципов управления рисками.

Элементные примеси могут присутствовать в фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах и в лекарственных препаратах. Эти примеси могут возникать естественным образом, быть добавленными преднамеренно или внесенными самопроизвольно. К потенциальным источникам появления элементных примесей в лекарственных средствах относят катализаторы или реактивы, которые целенаправленно добавляют для использования в процессе синтеза фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ или других компонентов лекарственного средства. Элементные примеси могут быть внесены в лекарственное средство из производственного оборудования, трубопроводов, при взаимодействии с упаковочными материалами, элементами системы упаковки/укупорки и т.п.. Кроме того, элементные примеси могут потенциально присутствовать в субстанциях, вспомогательных веществах, воде и других материалах, используемых в процессе производства лекарственных средств. Наличие элементных примесей в фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществах, приводит, как правило, к обнаружению их и в лекарственных препаратах.

Каждая из элементных примесей в лекарственном средстве может присутствовать в различных химических состояниях (формах нахождения), например, в состоянии окисления, форме комплексообразования, в виде органического комплекса и/или комбинации видов. Различные формы нахождения элементных примесей могут отличаться степенью их токсического воздействия на организм человека. Особое внимание необходимо обратить на элементные примеси мышьяка и ртути из-за различной токсичности их неорганических и сложных органических форм.

**Классификация**

На основе оценки степени возможного риска для здоровья человека определены 24 элемента, примеси которых могут представлять токсикологическую опасность и присутствие которых в лекарственных препаратах наиболее вероятно. В зависимости от токсичности и вероятности наличия элементной примеси в лекарственном препарате, они классифицированы на три класса, указанные в таблице 1. Вероятность наличия элемента в лекарственном препарате определяют несколькими основными факторами, включая:

- вероятность использования в технологических процессах производства;

- вероятность того, что элемент является попутно выделяемой примесью с другими элементными примесями в материалах, используемых в технологических процессах производства;

- распространенность элемента в природе и его экологического распределения.

В настоящей общей фармакопейной статье элементом с низкой распространенностью в природе и экологическим распределением считают элемент с зарегистрированной распространенность не более 1 атома на 106 атомов кремния.

Таблица 1 ‒ Элементы, подлежащие учету при оценке рисков

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Элемент | Класс | Преднамеренное использование (для всех путей введения) | Непреднамеренное использование | | |
| при приеме внутрь | при парентеральном введении | при ингаляционном введении |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Кадмий | 1 | да | да | да | да |
| Свинец | 1 | да | да | да | да |
| Мышьяк | 1 | да | да | да | да |
| Ртуть | 1 | да | да | да | да |
| Кобальт | 2А | да | да | да | да |
| Ванадий | 2А | да | да | да | да |
| Никель | 2А | да | да | да | да |
| Таллий | 2B | да | нет | нет | нет |
| Золото | 2B | да | нет | нет | нет |
| Палладий | 2B | да | нет | нет | нет |
| Иридий | 2B | да | нет | нет | нет |
| Осмий | 2B | да | нет | нет | нет |
| Родий | 2B | да | нет | нет | нет |
| Рутений | 2B | да | нет | нет | нет |
| Селен | 2B | да | нет | нет | нет |
| Серебро | 2B | да | нет | нет | нет |
| Платина | 2B | да | нет | нет | нет |
| Литий | 3 | да | нет | да | да |
| Сурьма | 3 | да | нет | да | да |
| Барий | 3 | да | нет | нет | да |
| Молибден | 3 | да | нет | нет | да |
| Медь | 3 | да | нет | да | да |
| Олово | 3 | да | нет | нет | да |
| Хром | 3 | да | нет | нет | да |

Для обозначения предельно возможного воздействия элементных примесей установлены допустимые суточные дозы (далее *PDE ‒ Permitted Daily Exposures*) для примеси каждого элемента в лекарственных препаратах. Токсичность элементной примеси связана с биодоступностью лекарственного препарата, которая в свою очередь во многом зависит от свойств лекарственной формы лекарственного препарата. Для каждой элементной примеси определены *PDE* для одного из трех способов/путей введения и применения лекарственного препарата: для приема внутрь, для парентерального и для ингаляционного применения. Как правило, эти предельные значения основаны на длительном воздействии.

*Класс 1*, иногда называемый «большой четверкой», включает высокотоксичные, широко распространенные элементы: кадмий, свинец, мышьяк, ртуть, которые требуют обязательного учета при оценке рисков по всем потенциальным источникам их появления и по всем путям введения. При производстве лекарственных препаратов элементы этой группы, как правило, используют очень редко, их присутствие связано с часто применяемыми материалами, например, природными минеральными веществами, выступающими в качестве вспомогательных веществ. При оценке рисков проводят проверку на вероятность загрязнения для всех возможных источников элементных примесей и всех способов/путей введения. По результатам оценки рисков определяют те компоненты, для которых может быть нужен дополнительный контроль в виде испытаний на элементы данного класса. испытания не обязательны для всех компонентов и должны быть проведены лишь в случае, если при оценке рисков они будут сочтены необходимой мерой контроля.

*Класс 2* включает элементы, токсичность которых для человека зависит от пути введения; элементы подразделяют на класс *2А* и класс *2В* в зависимости от относительной вероятности их присутствия в лекарственном средстве.

Элементные примеси класса *2 А* (кобальт, ванадий, никель) обладают достаточной токсичностью, что требует проведения оценки риска по всем потенциальным источникам и путям введения из-за их достаточно высокого относительного распространения. Элементные примеси класса *2 В* имеют более изменчивую токсичность и низкую вероятность присутствия в лекарственных средствах ввиду низкой распространенности в природе, они требуют оценки по всем их потенциальным источникам только в том случае, если намеренно добавлены в процесс производства компонентов лекарственных средств.

*Класс 3* включает элементы, обладающие относительно низкой токсичностью при приеме внутрь, характеризуются высокими значениями *PDE*, как правило, превышающими 500 мкг/сут. Такие элементы могут не включаться в оценку рисков для лекарственных препаратов для приема внутрь, если только их не используют преднамеренно в процессе производства фармацевтических субстанций или других компонентов лекарственного препарата. При парентеральном и ингаляционном путях введения, вероятность их присутствия в лекарственном препарате необходимо оценивать во время проведения оценки рисков. Исключением является случаи, когда значения *PDE* для определенного пути введения превышают 500 мкг/сут.

*Другие элементы.* В индивидуальных случаях при оценке риска элементных примесей, для которых *PDE* не установлен из-за их низкой токсичности (например, алюминий, бор, кальций, железо, калий, марганец, магний, натрий, вольфрам, цинк), но которые могут содержаться и/или преднамеренно включаться в лекарственный препарат, необходимо руководствоваться требованиями относительно допустимого содержания таких элементов и соответствующими методами их определения, указанными в соответствующих нормативных документах, при наличии.

**Оценка безопасности и установление**

**допустимых суточных доз (*PDE* ) элементных примесей**

Оценку безопасности элементных примесей, наличие которых в лекарственных препаратах возможно, проводят для установления допустимых суточных доз (*PDE* ) каждого элемента. Полученные значения *PDE* предоставляют информацию о максимально допустимом количестве элемента, которое может содержаться в максимальном количестве лекарственного препарата, принимаемом в течение суток. При оценке безопасности и установлении *PDE* элементных примесей рассматривают следующие факторы:

- вероятную степень окисления (форму нахождения) элемента в лекарственном препарате;

- данные о воздействии на организм человека и данные о безопасности, если они содержат необходимые сведения;

- наиболее релевантное исследование на животных;

- способ/путь введения лекарственного препарата;

- релевантное конечное значение(я) *PDE.*

Оценка безопасности и разработка *PDE* элементных примесей осуществлена, в основном, для каждого из трех способов/путей введения и применения: для приема внутрь, для парентерального и ингаляционного применения. Значения *PDE* элементных примесей, подлежащих учету при оценке рисков для лекарственных препаратов, указанных путей введения, установленные на основании имеющихся данных о безопасности, приведены в таблице 2. При любом пути введения для иридия, осмия, родия и рутения, *PDE* были установлены на основании их схожести с палладием.

Таблица 2 ‒ Допустимые суточные дозы элементных примесей (*PDE)* для лекарственных препаратов

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Элемент | Класс | Допустимые суточные дозы (PDE)\*, мкг/сут | | |
| при приеме внутрь | при парентеральном введении | при ингаляционном введении |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Кадмий | 1 | 5 | 2 | 3 |
| Свинец | 1 | 5 | 5 | 5 |
| Мышьяк | 1 | 15 | 15 | 2 |
| Ртуть | 1 | 30 | 3 | 1 |
| Кобальт | 2А | 50 | 5 | 3 |
| Ванадий | 2А | 100 | 10 | 1 |
| Никель | 2А | 200 | 20 | 5 |
| Таллий | 2B | 8 | 8 | 8 |
| Золото | 2B | 100 | 100 | 1 |
| Палладий | 2B | 100 | 10 | 1 |
| Иридий | 2B | 100 | 10 | 1 |
| Осмий | 2B | 100 | 10 | 1 |
| Родий | 2B | 100 | 10 | 1 |
| Рутений | 2B | 100 | 10 | 1 |
| Селен | 2B | 150 | 80 | 130 |
| Серебро | 2B | 150 | 10 | 7 |
| Платина | 2B | 100 | 10 | 1 |
| Литий | 3 | 550 | 250 | 25 |
| Сурьма | 3 | 1200 | 90 | 20 |
| Барий | 3 | 1400 | 700 | 300 |
| Молибден | 3 | 3000 | 1500 | 10 |
| Медь | 3 | 3000 | 300 | 30 |
| Олово | 3 | 6000 | 600 | 60 |
| Хром | 3 | 11000 | 1100 | 3 |
| *\*Примечание*. Для удобства практического применения значения *PDE* менее 10 имеют одну значащую цифру и округлены до ближайшего целого числа. Значения *PDE* более 10 округлены до одной или двух значащих цифр в установленном порядке | | | | |

При разработке *PDE* и оценке риска элементных примесей, присутствие которых достаточно вероятно в испытуемом лекарственном препарате, необходимо иметь определенную информацию о содержании элементных примесей в фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах, которые были использованы при производстве лекарственного препарата. Рекомендуется проводить оценку риска фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ на присутствие элементных примесей, указанных в таблице 2, с учетом следующих данных. Если известно, что в лекарственный препарат, предназначенный для любого пути введения, из указанных в таблице 2, элемент из таблицы 2 внесен преднамеренно, то соответствующая элементная примесь должна быть обязательно оценена. При оценке риска должны быть учтены элементы групп 1 и 2 А, добавленные непреднамеренно при производстве лекарственного препарата, предназначенного для любого из трех путей введения, указанных в таблице 2. Должны быть учтены при оценке рисков такие элементы, как литий, сурьма и медь, непреднамеренно добавленные в лекарственный препарат для парентерального введения, а также все элементы 3 класса, непреднамеренно добавленные в лекарственный препарат для ингаляционного введения.

Данные таблицы 2 можно использовать, если необходимо установить *PDE* элементных примесей для лекарственных препаратов, путь введения которых в этой таблице не указан, при этом полученная оценка безопасности может как снижать, так и повышать указанные в таблице 2 значения *PDE.* В качестве исходных значений для установления *PDE* элементных примесей для лекарственных препаратов, путь введения которых в таблице 2 не указан, обычно используют *PDE* элементных примесей лекарственных препаратов, предназначенных для приема внутрь, и в последующем проводят оценку вероятности возникновения местных реакций и, по возможности, биодоступности элемента при предполагаемом пути введения посредством применения поправочных коэффициентов. Также в качестве исходных значений могут быть использованы значения *PDE* элементных примесейпри парентеральном или ингаляционном пути введения лекарственного препарата.

При установлении *PDE* элементных примесейдля лекарственных препаратов для парентерального введения, максимальный суточный объем которых не превышает 2 л, можно использовать величину максимального суточного объема. Если суточный объем лекарственного препарата для парентерального введения превышает 2 л, то объем 2 л может быть использован для расчета допустимых концентраций по *PDE*.

В отдельных случаях может быть установлено значение *PDE* элементных примесей, превышающее значение, указанное в таблице 2. Такие случаи могут включать следующие ситуации, но не ограничиваться ими:

- интермиттирующий режим дозирования;

- краткосрочный прием лекарственного препарата, например, в течение 30 дней или менее;

- специфические показания к применению лекарственного препарата, например, заболевания, угрожающие жизни, редкие заболевания.

**Контроль элементных примесей**

Контроль элементных примесей является частью общей стратегии контроля лекарственных средств, обеспечивающей содержание элементных примесей в лекарственных препаратах в пределах значений *PDE*. Для оценки содержания элементных примесей используют понятие контрольного порога.

Контрольный порог ‒ предел, который применяют при оценке элементных примесей, чтобы определить, могут ли потребоваться дополнительные контрольные элементы для обеспечения того, чтобы *PDE* не превышалось в лекарственном препарате. Предел принимается как 30 % от *PDE* конкретной рассматриваемой элементной примеси. В случае превышения контрольного порога необходимо принять дополнительные меры, которые могут включать следующие подходы, в то же время, не ограничиваясь ими:

- модификация стадий процесса производства, способствующая сокращению содержания элементных примесей ниже контрольного порога посредством специфических или неспецифических стадий очистки;

- внедрение внутрипроизводственных или предварительных видов контроля, направленных на ограничение содержания концентрации элементной примеси в лекарственном препарате ниже контрольного порога;

- установление пределов содержания элементных примесей для вспомогательных веществ или материалов, например, синтетических промежуточных продуктов и др.;

- установление пределов содержания элементных примесей для фармацевтической субстанции;

- установление пределов содержания элементных примесей для лекарственного препарата;

- выбор соответствующих систем упаковки/укупорки.

В некоторых случаях может быть установлен более низкий контрольный порог содержания элементных примесей, если было показано, что их содержание хотя и ниже порогов токсичности, но оказывает влияние на качественные характеристики лекарственного препарата, например, ускоряет деградацию действующих веществ.

**Преобразование *PDE*  в предельно допустимые концентрации.**

**Варианты демонстрации соответствия требованиям**

Установленные допустимые суточные дозы (*PDE*) элементных примесей отражают максимально допустимое количество каждого элемента в микрограммах, которое может быть в общем количестве лекарственного препарата, принятого пациентом в течение суток указанным способом применения. Для оценки допускаемого содержания элементных примесей в лекарственном препарате или компонентах лекарственного препарата, значения *PDE* элементных примесеймогут быть преобразованы в соответствующие им значения предельно допустимых концентраций (ПДК) элементных примесей.

Величина ПДК представляет собой максимально допустимую концентрацию элемента в микрограммах, содержащуюся в одном грамме лекарственного препарата или его компонентах.

Установленные ПДК элементных примесей могут быть использованы:

- в качестве инструмента при оценке рисков с целью сравнения наблюдаемого и предполагаемого уровней содержания элементной примеси относительно PDE;

- при контроле со стороны поставщиков сырья на этапах, предшествующих производству лекарственного препарата, для обеспечения того, чтобы значение PDE не было превышено;

- для установления необходимых целевых концентраций при разработке внутрипроизводственного контроля в отношении элементных примесей;

- для предоставления сведений о контроле элементных примесей в соответствующие организации, включая регуляторные органы.

Для установления ПДК элементной примеси в лекарственном препарате или его компонентах применяют несколько вариантов расчета.

При применении любого из вариантов расчета необходимо убедиться, что дополнительное элементные примеси не могли быть непреднамеренно добавлены в процессе производства или через систему упаковки/укупорки. Если во время оценки риска определено, что системы упаковка/укупорка и производственное оборудование не вносят вклад в содержание элементных примесей в лекарственном препарате, учитывать их не требуется. Если вклад систем упаковка/укупорка и производственного оборудования имеет место, его можно учесть, вычитая оцененное ежедневное поступление элементных примесей из этих источников из PDE перед расчетом ПДК в отдельных компонентах лекарственного препарата (фармацевтической субстанции, вспомогательных веществах).

При любом варианте расчета необходима информация о количестве лекарственного препарата, принимаемого пациентом в течение суток.

Для расчета ПДК элементной примеси (С) в лекарственном препарате используют формулу:

С = (1),

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *С* | **–** | предельно допустимая концентрация (ПДК) элементной примеси, мкг/г; |
|  | *PDE* | **–** | допустимая суточная доза элементной примеси, мкг/сут; |
|  | *m* | **–** | масса (количество) лекарственного препарата, принятого пациентом в течение суток, г/сут. |

В зависимости от массы (количества) лекарственного препарата, принятого пациентом в течение суток, возможны различные варианты расчетов.

*Расчет ПДК элемента в каждом компоненте лекарственного препарата, принимаемого пациентом в количестве, не превышающем 10 г в течение суток.*

Это наиболее упрощенный вариант расчета ПДК элементной примеси для каждого компонента лекарственного препарата, который предполагает, что элементные примеси, указанные при оценке риска, так называемые *целевые элементы*, присутствуют во всех компонентах лекарственного препарата. ПДК целевого элемента рассчитывают по формуле (1), с учетом того, что масса лекарственного препарата, принятого пациентом в течение суток, составляет 10 г. Такой вариант позволяет рассчитать фиксированную общую ПДК для каждого целевого элемента. Полученные данные о ПДК для каждого элемента, подлежащего учету при оценке рисков, приведены в таблице 3. Эти показатели служат предельно допустимыми значениями концентраций элементных примесей по умолчанию для оказания помощи при решении вопроса об определении ПДК элементных примесей в лекарственных препаратах.

Таблица 3 ‒ Предельно допустимые концентрации (ПДК) элементных примесей в отдельном компоненте лекарственного препарата

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Элемент | Класс | ПДК, мкг/г | | |
| при приеме внутрь | при парентеральном введении | при ингаляционном введении |
| Кадмий | 1 | 0,5 | 0,2 | 0,3 |
| Свинец | 1 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Мышьяк | 1 | 1,5 | 1,5 | 0,2 |
| Ртуть | 1 | 3 | 0,3 | 0,1 |
| Кобальт | 2А | 5 | 0,5 | 0,3 |
| Ванадий | 2А | 10 | 1 | 0,1 |
| Никель | 2А | 20 | 2 | 0,5 |
| Селен | 2В | 15 | 8 | 13 |
| Серебро | 2В | 15 | 1,5 | 0,7 |
| Платина | 2В | 10 | 1 | 0,1 |
| Таллий | 2B | 0,8 | 0,8 | 0,8 |
| Золото | 2B | 10 | 10 | 0,1 |
| Палладий | 2B | 10 | 1 | 0,1 |
| Иридий | 2B | 10 | 1 | 0,1 |
| Осмий | 2B | 10 | 1 | 0,1 |
| Родий | 2B | 10 | 1 | 0,1 |
| Рутений | 2B | 10 | 1 | 0,1 |
| Литий | 3 | 55 | 25 | 2,5 |
| Сурьма | 3 | 120 | 9 | 2 |
| Барий | 3 | 140 | 70 | 30 |
| Молибден | 3 | 300 | 150 | 1 |
| Медь | 3 | 300 | 30 | 3 |
| Олово | 3 | 600 | 60 | 6 |
| Хром | 3 | 1100 | 110 | 0,3 |

Если ПДК целевых элементных примесей всех компонентов (фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ) лекарственного препарата, максимальная суточная доза которого составляет не более 10 г, не превышают значения ПДК соответствующих элементных примесей, указанных в таблице 3, то все эти компоненты могут быть использованы в лекарственном препарате в любом соотношении. По отдельным компонентам могут быть установлены значения ПДК, отличающиеся от указанных в таблице 3, обусловленные смягчающимися факторами.

Если значения ПДК целевых элементных примесей превышают данные таблицы 3, то можно применить следующие варианты расчетов.

*Расчет ПДК элемента в каждом компоненте лекарственного препарата, принимаемого в любом установленном количестве в течение суток*.

В первом случае для расчета ПДК целевой элементной примеси используют формулу (1), при этом учитывают фактическую массу (количество) лекарственного препарата, принятого пациентом в течение суток. Этот вариант позволяет рассчитать фиксированную общую ПДК для каждого целевого элемента. Полученные в результате расчета значения ПДК целевых элементных примесей сравнивают с данными таблицы 3. Если ПДК целевых элементных примесей всех компонентов лекарственного препарата не превышают значения ПДК соответствующих элементных примесей, указанных в таблице 3, то все эти компоненты могут быть использованы в лекарственном препарате в любом соотношении.

Второй случай предполагает расчет ПДК элементных примесей в отдельных определенных компонентах лекарственного препарата. Выбор таких компонентов лекарственного препарата должен быть основан на сведениях о распределении элементных примесей в компонентах лекарственного препарата, например, более высокие концентрации в компонентах, в которых присутствует рассматриваемый элемент.

Для каждого элемента, указанного в качестве потенциально присутствующего в компонентах лекарственного препарата, максимальная масса элементной примеси может быть рассчитана посредством умножения массы каждого компонента лекарственного препарата на допустимую концентрацию, которая была установлена индивидуально для каждой элементной примеси компонента, и сложением полученных результатов для всех компонентов в лекарственном препарате в соответствии с уравнением (2). При отсутствии других обоснований, значение максимальной массы не должно превышать значение *PDE* элементной примеси.

*PDE*  ≥ (2)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *PDE* | **–** | допустимая суточная доза элементной примеси, мкг/сут; |
|  | *k* | **–** | индекс для каждого из *n* компонентов в лекарственном препарате; |
|  | *Ck* | **–** | ПДК элементной примеси в компоненте *k,* мкг/г; |
|  | *Mk* | **–** | масса компонента *k* в максимальном количестве лекарственного препарата, принятая пациентом в течение суток, г/сут. |

Этот подход допускает максимально более высокую ПДК элемента в определенных компонентах лекарственного препарата, чем ПДК, установленная в первых двух случаях. Вместе с тем, высокое значение ПДК целевого элемента впоследствии должно быть компенсировано более низкими ПДК этого элемента в остальных компонентах лекарственного препарата.

Уравнение (2) можно использовать для демонстрации того, что ПДК каждой элементной примеси в каждом компоненте лекарственного препарата обеспечивают соответствие значению *PDE.*

Если при оценке рисков определено, что некоторый элемент не является потенциальной примесью в некотором компоненте, то устанавливать ПДК для такого элемента в этом компоненте лекарственного препарата не требуется.

*Анализ лекарственного препарата.* Фактическое количественное содержание элементной примеси в лекарственном препарате можно определить в ходе проведения соответствующего анализа лекарственного препарата. Полученное в результате анализа «измеренное значение» элементной примеси пересчитывают с учетом массы (количества) лекарственного препарата, принимаемого пациентом в течение суток (максимальная суточная доза) и сравнивают со значением *PDE* в таблице 2.

Суточная доза *PDE* ≥ измеренное значение (мкг/г)· максимальная суточная доза (г/сут) (3)

Измеренное количество каждой элементной примеси не должно превышать допустимую суточную дозу PDE, если в фармакопейной статье на анализируемый лекарственный препарат не указано иное.

Если производители лекарственных средств могут продемонстрировать соответствие элементных примесей в компонентах с помощью мониторинга технологического процесса производства и последующего контроля за цепочкой поставок таких лекарственных средств, то дальнейшие испытания по определению элементных примесей для них могут не потребоваться.

**Определение элементных примесей**

Для оценки уровня содержания элементных примесей в лекарственных средствах и подтверждения их соответствия установленным требованиям, могут быть использованы различные методы анализа, отличающиеся выбранной системой измерения, включая методики пробоподготовки, способы измерения и другие характеристики, обусловленные существенными различиями химической структуры испытуемых материалов и нормируемых пределов содержания элементных примесей. Результаты проведенных испытаний могут быть приняты лишь в том случае, если пригодность выбранной фармакопейной системы измерения, подтверждена. Пригодность альтернативных, не фармакопейных методик, должна быть подтверждена в рамках валидационных испытаний в соответствии с ОФС «Валидация аналитических методик».

Для определения элементных примесей могут быть применены методы фармакопейного анализа, регламентируемые требованиями ОФС: «Атомно-эмиссионная спектрометрия», «Атомно-абсорбционная спектрометрия», «Рентгеновская флуоресцентная спектрометрия», «Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой», «Масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой», «Мышьяк», «Тяжелые металлы», «Никель в полиолах» и др.

В некоторых случаях для описания методов и методик определения элементных примесей используют следующие термины и определения.

*Целевые элементы ‒* это элементы, которые должны быть определены и оценены при испытании. К целевым относят элементы, потенциально присутствующие в испытуемом материале, включая добавленные преднамеренно или в процессе производства, хранения и т.д. При испытании любых образцов к целевым элементам при обосновании, как правило, относят элементные примеси 1 класса, т.е. кадмий, свинец, мышьяк, ртуть.

*Целевое предельное значение или целевая концентрация (ПДК)* ‒ это допустимое значение оцениваемой элементной примеси. Превышение целевого предельного значения свидетельствует о том, что испытуемый материал имеет превышенное значение допустимой концентрации элементной примеси.

*J ‒* это концентрация (по массе) целевых элементов, содержащихся в целевом предельном значении, надлежащим образом доведенная до рабочего диапазона прибора. Например, если целевыми элементами являются свинец и мышьяк, то для анализа твердого лекарственного препарата для приема внутрь с суточной дозой 10 г/сут, целевое предельное значение (ПДК) в соответствии с данными таблицы 3 составит 0,5 мкг/г и 1,5 мкг/г соответственно.

*Сопоставимая матрица* ‒ это растворы, имеющие тот же состав растворителя, что и раствор испытуемого образца. В случае водных растворов сопоставимая матрица свидетельствует о том, что в обоих случаях используют те же самые кислоты одной и той же концентрации, а также стабилизатор ртути.

*Форма нахождения элементной примеси*. Выбор метода определения элементной примеси зависит от формы их нахождения в испытуемом образце. Необходимо обратить внимание на выбор метода определения мышьяка и ртути, так как предельные значения этих элементных примесей разработаны на основе их неорганических, наиболее токсичных, форм нахождения. Количественное содержание мышьяка может быть установлено с использованием методики определения общего содержания мышьяка. В этом случае исходят из предположения, что если общее содержание мышьяка ниже нормативного предела, то материал должен содержать неорганического мышьяка в количестве ниже нормативного предела, даже в том случае, если весь мышьяк в материале присутствует в виде арсенитов As (III) или арсенатов As (V). Если же общее количество мышьяка превышает *PDE*, то для количественной оценки различных форм нахождения мышьяка в материале необходимо выбрать соответствующий метод анализа.

*PDE* ртути разработаны на основе неорганического окисленного состояния ртути Hg (II). Форма метилртути, которая является более токсичной, редко обнаруживается в лекарственных средствах, хотя до настоящего времени имеет место использование тиомерсала как антимикробного консерванта в вакцинах. *PDE* для лекарственных средств, которые потенциально могут содержать метилртуть, например, вещества, полученные из рыбы, рекомендуется указывать в фармакопейной статье и/или нормативной документации.

***Пробоподготовка***

Выбор способа подготовки образцов для определения элементных примесей является важным моментом, так как многие методики, не использующие прямое измерение, в значительной степени зависят от переноса образца. Если в фармакопейной статье и/или нормативной документации не указан способ пробоподготовки образца, то может быть использована любая надлежащим образом валидированная методика пробоподготовки из перечисленных ниже. В тех случаях, когда для получения сигнала приемлемой интенсивности в испытуемый образец необходимо ввести стандартную добавку, те же определяемые элементы следует добавить в контрольный образец, используя, по возможности, тот же раствор. Стандартные растворы могут содержать несколько определяемых элементных примесей. Все жидкие образцы должны быть взвешены.

При использовании системы атомизации наиболее распространенным способом введения образца является распыление раствора. Если исследуемый образец представляет собой жидкость, то испытание можно проводить без растворения или иной подготовки образца лекарственного средства. Некоторые методики определения элементных примесей также позволяют исследовать нерастворенные образцы. Но, как правило, твердые образцы необходимо предварительно растворить в подходящем растворителе.

Если образец растворим в водном растворителе, то используют прямое растворение образца в воде или водных растворах разведенной азотной кислоты ввиду минимальных мешающих факторов по сравнению с другими растворителями. В установленных случаях для растворения образца могут быть применены другие кислоты различных концентраций: хлористоводородная, фтористоводородная, хлорная, серная, а также разведенные основания, пероксид водорода, комбинации кислот и оснований и др. Вязкость серной кислоты выше, чем у других кислот, что необходимо учитывать из-за ее влияния на текучесть раствора. Используемые кислоты, основания и пероксид водорода должны быть высокой чистоты; для приготовления водных растворов необходимо использовать воду дистиллированную деионизированную.

Если образец растворим в органическом растворителе, то используют прямое растворение, растворяя образец непосредственно в органическом растворителе, возможно использование комбинации органических растворителей. Поскольку не всегда возможно получение органических растворителей, не содержащих элементных примесей, следует применять органические растворители наиболее высокой чистоты в отношении испытуемых элементных примесей. При использовании методов, особенно методов с использованием индуктивно связанной плазмы, в которых образцы вводят в плазму путем распыления растворов, важно учитывать возможное влияние матрицы и мешающих факторов, исходящих от растворителя.

Если образец не растворим ни в водных, ни в органических растворителях, то могут быть применены разнообразные способы его высокотемпературного разложения и озоления, например, кислотное разложение и др. Полное извлечение элементной примеси в виде, например, ионов металла, является предпочтительным при выборе способа подготовки образца для последующего растворения и получения косвенного (опосредованного) раствора. Схема пробоподготовки образца должна обеспечить получение достаточного количества пробы для количественного определения предельного значения каждого целевого элемента.

Разложение образца может быть проведено в открытой или закрытой емкости в зависимости от природы образца, исследуемой элементной примеси и её концентрации. Если элементная примесь является летучей, то применять разложение образца в открытой емкости не рекомендуется. Методику разложения образца считают пригодной, если полученный раствор является прозрачным.

Примером пробоподготовки образцов в закрытой емкости является разложение образца в концентрированной кислоте в закрытой системе, позволяющей минимизировать потерю летучих элементных примесей. Для пробоподготовки может быть пригодна любая концентрированная кислота, но для каждой из них характерны свои риски, поэтому в любом случае необходимо соблюдать соответствующие меры безопасности. При отсутствии других указаний, можно использовать следующую методику пробоподготовки. Для предварительного обезвоживания, разложения к 0,5 г испытуемого образца прибавляют 5 мл концентрированной кислоты и в неплотно закрытой емкости помещают в вытяжной шкаф на 30 мин, затем прибавляют еще 10 мл концентрированной кислоты и подвергают дальнейшему разложению в системе закрытого типа до завершения разложения или экстракции. При необходимости процедуру разложения повторяют, прибавив дополнительно 5 мл концентрированной кислоты.

В качестве альтернативного варианта пробоподготовки допускают экстракцию элементных примесей выщелачиванием, если это обосновано результатами научных исследований конкретной элементной примеси в лекарственном средстве.

Все реактивы, используемые для подготовки образцов и стандартных растворов, не должны содержать определяемые элементные примеси.

Важно учитывать выбор типа, материала конструкции, предварительную обработку и очистку аналитического лабораторного оборудования, используемого в анализе элементных примесей. Материал должен быть инертным и, в зависимости от конкретного применения, устойчивым к щелочам, кислотам и/или органическим растворителям. Некоторые анализы, особенно в случае ультраследовых количеств элементных примесей, необходимо проводить с осторожностью для предотвращения адсорбции элементных примесей на поверхности сосуда. Химическая контаминация раствора образца примесями элементов и ионами, извлекаемыми из материала сосуда, также может привести к искажению результата определения.

Допускается использование мерной посуды из стекла, не отвечающего требованиям класса А, если валидация методики, предусматривающей использование такой посуды, или испытание на пригодность системы экспериментально подтверждают пригодность методики для предполагаемой цели.

При использовании реакционных сосудов высокого давления и микроволнового лабораторного оборудования необходимо соблюдать требования инструкции по технике безопасности и эксплуатации производителя.

***Измерение***

Выбор методики, способа измерения зависит, в основном, от матрицы испытуемого образца, характеристик и пределов содержания определяемого элемента(ов). Определение проводят в соответствии с инструкциями производителя используемого прибора в отношении программы и длины волны.

*Пригодность системы*. Испытание на пригодность системы необходимо проводить в день выполнения анализа для обеспечения приемлемости пробоподготовки и системы измерения.

*Критерии приемлемости для испытуемого раствора:* полученный в ходе пробоподготовки испытуемый раствор должен быть прозрачным.

Критерии приемлемости для системы измерения: измеренная концентрация стандартного раствора элемента в диапазоне концентраций на используемой калибровочной кривой не должна отличаться от фактической концентрации более чем на 20 %.

*Расчет*. Для расчета содержания целевых элементов используют значение, полученное для контрольного образца и учитывающее загрязнение используемых реактивов. После завершения анализа концентрацию целевого элемента в образце вычисляют с помощью программного обеспечения прибора по концентрации элемента в испытуемом растворе. При отсутствии программного обеспечения или указаний для расчета в общей фармакопейной статье на соответствующий метод испытания концентрация целевого элемента в образце может быть рассчитана по концентрации элемента в растворе по следующему выражению:

С = А ·· (4)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *C* | **–** | концентрация элемента в анализируемом образце, мкг/г; |
|  | *А* | **–** | концентрация элемента в растворе, определенная по показаниям прибора, мкг/мл; |
|  | *m* | **–** | масса образца, используемого для приготовления исходного раствора, г; |
|  | *V1* | **–** | объем исходного раствора, мл; |
|  | *V2* | **–** | общий объем раствора, приготовленного разведением исходного раствора, мл; |
|  | *V3* | **–** | объем исходного раствора, используемого для разведения, мл. |

***Особенности определения элементных примесей методами оптической эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ОЭС-ИСП) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП)***

Эти методы позволяют определить любые указанные элементные примеси в рамках одного многоэлементного измерения, при этом метод ИСП-МС, несомненно, обладает лучшими показателями линейности и чувствительности.

В день выполнения испытания необходимо провести стандартизацию и оценку пригодности системы с использованием надлежащих стандартных образцов.

При расчете показателя *J* необходимо учитывать не только ПДК целевой примеси (таблица 3), на также исходить из линейного динамического диапазона используемого прибора. Например, ПДК для целевых элементов свинца и мышьяка для лекарственного препарата для приема внутрь согласно таблицы 3 составляет 0.5 мкг/г и 1,5 мкг/г соответственно. При использовании метода МС-ИСП для этих элементов установлен линейный динамический диапазон от 0,01 нг/мл до 0,1 мкг/мл, поэтому для того, чтобы анализ был проведен в линейном динамическом диапазоне прибора, требуется взять коэффициент разведения не менее 1:100. Таким образом, при прибавлении коэффициента разведения величина *J* будет равна 5 нг/мл и 15 нг/мл для свинца и мышьяка соответственно.

При определении элементных примесей методами ОЭС-ИСП и МС-ИСП в случаях, когда правильность и прецизионность не достаточны, используют подходящий внутренний стандарт и/или стандартную матрицу, соответствующую испытуемым образцам. В любом случае при подборе подходящего внутреннего стандарта следует учитывать определяемый целевой элемент(ы), его энергию ионизации, длины волн или массу, а также природы матрицы образца.

Определение проводят в соответствии в рекомендациями производителя: в отношении выбора программы и длины волны для метода ОЭС-ИСП, в отношении выбора программы и *m|z* для метода МС-ИСП. Должны быть приняты необходимые меры по корректировке интерференций, вызываемых матрицей, например, наложения длин волн в ОЭС-ИСП или интерференции хлорида аргона при определении мышьяка в методе МС-ИСП.

Готовят необходимые растворы.

*Стандартный раствор 1.* 1,5 *J* целевых элементов в сопоставимой матрице.

*Стандартный раствор 2. 0*,5 *J* целевых элементов в сопоставимой матрице.

*Исходный испытуемый раствор.* Готовят раствор испытуемого образца в соответствии с пробоподготовкой, при необходимости раствору дают остыть. При определении ртути к испытуемому раствору добавляют соответствующий стабилизатор.

*Рабочий испытуемый раствор.* Исходный испытуемый раствор разбавляют соответствующим растворителем до получения конечной концентрации целевых элементов не более 1,5 *J.*

*Контрольный раствор.* Сопоставимая матрица.

*Методика.* Настраивают параметры соответствующих приборов для определения методом МС-ИСП или ОЭП-ИСП согласно рекомендациям производителя, стандартизуют приборы с помощью стандартного раствора 1, стандартного раствора 2 и контрольного раствора.

Измеряют рабочий испытуемый раствор и получают результат количественного определения.

Измеряют стандартный раствор 1.

*Проверка пригодности системы.* Сравнивают результаты измерения стандартного раствора 1 до и после измерения рабочего испытуемого раствора.

*Критерии пригодности системы*. Не более 20 % для каждого целевого элемента. Если испытуемый образец содержит большое количество элементов, то перед его введением необходимо тщательно промыть систему для минимизации переноса веществ из предыдущей пробы.

*Обработка данных.* Полученные результаты испытания пересчитывают на исходный испытуемый раствор образца.

***Требования к валидации альтернативных методик***

Если приведенные в настоящей общей фармакопейной статье и фармакопейных статьях на лекарственные средства методики не отвечают потребностям конкретной области применения по определению элементных примесей, то может быть разработана альтернативная методика. Альтернативные методики необходимо валидировать и подтверждать их пригодность, руководствуясь требованиями ОФС «Валидация аналитических методик». Объем валидации, необходимый для обеспечения приемлемости альтернативной методики, зависит от того, предназначена ли она для определения предельного содержания элементных примесей или дл\ количественного определения элементной примеси. Любая альтернативная методика, которая была валидирована и отвечает нижеуказанным критериям приемлемости, считается пригодной для применения.

***Валидационные требования к методикам для определения предельного содержания элементных примесей****.* Выполнение этих требований должно быть продемонстрировано в рамках эксперимента с использованием соответствующей методики определения пригодности системы и стандартных материалов.

Пригодность метода должна быть определена путем проведения исследований с исследуемым материалом или смесью с добавлением известных концентраций каждого целевого элемента в соответствующей предельной концентрации. Перед выполнением любых этапов подготовки образца в испытуемый материал или смесь должны быть добавлены целевые элементы.

***Предел обнаружения*** (только в случае определения предельного содержания элементных примесей). Определяют наименьшую концентрацию, для которой аналитический сигнал четко отличается от аналитического сигнала контрольного раствора э

*Стандартный раствор целевых элементов.* Готовятраствор целевого элемента(ов) в целевой концентрации.

*Испытуемый раствор 1 с целевыми элементами.* Готовят раствор испытуемого образца с добавлением известного количества стандартного раствора целевых элементов в целевой концентрации, подготовленных в соответствии с подразделом «Пробоподготовка».

*Испытуемый раствор 2 с целевыми элементами.* Готовят раствор испытуемого образца с добавлением известного количества стандартного раствора целевых элементов в концентрации 80 % от целевой концентрации для целевых элементов, подготовленных в соответствии с подразделом «Пробоподготовка».

*Испытуемый раствор без целевых элементов.* Раствор испытуемого образца, растворенный или расщепленный в соответствии с подразделом «Пробоподготовка».

*Критерии приемлемости для неинструментальных методик*. Испытуемыйраствор 1 с целевыми элементамидолжен давать сигнал или иметь интенсивность, равную или превышающую значение сигнала или интенсивности стандартного раствора с целевыми элементами*.* Испытуемый раствор 2 с целевыми элементами должен давать сигнал или иметь интенсивность меньшую, чем испытуемый раствор 1 с целевыми элементами.

Сигнал или интенсивность любого испытуемого раствора, содержащего целевые элементы, должен быть более интенсивным, чем сигнал испытуемого раствора без целевых элементов.

*Критерии приемлемости для инструментальных методик*. Среднее значение трех повторных измерений испытуемого раствора 1 с целевыми элементами должен находиться в диапазоне±15 % от среднего значения повторных измерений стандартного раствора целевых элементов. Среднее значение повторных измерений испытуемого раствора 2 с целевыми элементами должно быть меньше среднего значения стандартного раствора целевых элементов. Значения, полученные для каждого из испытуемых растворов с целевыми элементами корректируют, используя испытуемый раствор без добавления целевых элементов.

***Прецизионность (повторяемость) инструментальных методик***

*Испытуемый образец****.*** Готовят шесть независимых образцов испытуемого материала с добавлением соответствующих стандартных растворов целевых элементов в установленной целевой концентрации.

*Критерии приемлемости.* Относительное стандартное отклонение должно быть не более 20 % для каждого целевого элемента.

*Прецизионность неинструментальных методик* демонстрируют выполнением требований по показателю «Предел обнаружения».

***Специфичность.*** Специфичность представляет собой способность аналитической методики (пробоподготовка, измерение) обеспечивать достоверное определение элемента(ов) в присутствии предполагаемых компонентов, например, газа-носителя, примесей, матрицы.

*Критерии приемлемости*. Методика должна давать однозначные результаты для каждого целевого элемента в присутствии предполагаемых компонентов, включая другие элементные примеси, компоненты матрицы и других мешающих факторов. Специфичность подтверждают соответствием требованию для правильности определения элемента(ов).

***Валидационные требования к методикам для количественного определения элементных примесей.*** Выполнение требований необходимо подтверждать в рамках эксперимента с использованием соответствующей методики испытания пригодности системы и стандартных образцов. Выполнение требований свидетельствует об эквивалентности такой фармакопейной методики в отношении количественного определения целевых элементов.

***Правильность.***

Правильность подтверждают с помощью стандартного образца или выполнением испытания на открываемость.

Открываемость может быть определена на образце испытуемой субстанции, в который добавлено известное количество стандартного образца целевого элемента.

*Стандартные растворы.* Готовят растворы с целевыми элементами в концентрациях в диапазоне 50-150 % от значения *J*, используя соответствующие стандартные материалы.

*Испытуемые образцы.* Готовят испытуемые образцы с добавлением соответствующих стандартных материалов перед любым этапом подготовки образцов (разложением или растворением) в концентрациях в диапазоне 50-150 % от значения *J* для каждого целевого элемента.

*Критерии приемлемости.* Степень извлечения добавленных целевых элементов: 70-150 % от среднего значения трех параллельных измерений образца в каждой концентрации.

***Прецизионность (повторяемость).***

*Испытуемые образцы:* Готовят шесть отдельных образцов испытуемого вещества (взятых из одной партии), в которые добавляют соответствующий стандартный образец целевых элементов в установленной концентрации.

*Критерии приемлемости.* Относительное стандартное отклонение должно быть не более 20 % (*n* = 6) для каждого целевого элемента.

***Промежуточная прецизионность.*** Должно быть установлено влияние случайных факторов (внутрилабораторное варьирование) на аналитическую прецизионность методики. Испытания включают повторение анализа либо в другой день (разные дни), либо на другом оборудовании, либо с привлечением другого специалиста, либо при условии всего вышеперечисленного. Прибавляют результаты данного анализа к результатам анализа повторяемости, чтобы общее количество анализов равнялось 12.

*Критерии приемлемости.* Относительное стандартное отклонение должно быть не более 25 % (*n*= 12) для каждого целевого элемента.

***Специфичность.*** Специфичность представляет собой способность аналитической методики (пробоподготовка, измерение) обеспечивать достоверное определение элемента(ов) в присутствии предполагаемых компонентов, например, газа-носителя, примесей, матрицы.

*Критерии приемлемости*. Методика должна давать однозначные результаты для каждого целевого элемента в присутствии предполагаемых компонентов, включая другие элементные примеси, компоненты матрицы и других мешающих факторов. Специфичность подтверждают соответствием требованию для правильности определения элемента(ов).

***Предел количественного определения.*** Используют результаты определения правильности. Определяют наименьшую концентрацию, соответствующую критериям приемлемости.

*Критерии приемлемости.* Предел количественного определения элементных примесей должен быть ниже предела, указанного в фармакопейной статье и/илм нормативной документации.

***Диапазон применения методики и линейность****.* Валидационные требования демонстрируется за счет соответствия требованию для значения правильности (открываемости).