

# Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2018

*Е. Л. Ковалева, А. И. Беланова, Л. И. Панова, А. А. Захарченко*

## СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОЦЕНКЕ ЭЛЕМЕНТНЫХ ПРИМЕСЕЙ (ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ) В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127051 Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; e-mail: belanova@expmed.ru

Одним из направлений обеспечения качества и безопасности лекарственных средств является нормирование и контроль элементных примесей (тяжелых металлов). Описаны источники и причины появления элементных примесей (тяжелых металлов) в лекарственных средствах. Показано, как менялись подходы к оценке элементных примесей в лекарственных средствах в Государственной фармакопее и ведущих зарубежных фармакопеях. Описан риск-ориентированный подход к оценке элементных примесей, который вводится в международную практику.

**Ключевые слова:** лекарственные средства; элементные примеси (тяжелые металлы); риск-ориентированный подход для оценки содержания элементных примесей; предельное допустимое суточное воздействие.

Элементные примеси — элементы, которые присутствуют в окружающей среде, а также используются или вводятся в процессе получения фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ, лекарственных препаратов (ЛП) [1].

Тяжелые металлы (ТМ) — группа химических элементов со свойствами металлов (в том числе и полуметаллы) и значительной атомной массой либо плотностью. Известно около 40 различных определений термина "тяжелые металлы", и невозможно указать на одно из них как наиболее принятое. Соответственно, список ТМ, согласно разным определениям, будет включать разные элементы. Используемым критерием может быть атомная масса свыше 50, и тогда в список попадают все металлы, начиная с V, независимо от плотности [2]. Другим часто используемым критерием является плотность, примерно равная или большая плотности Fe (8 г/см<sup>3</sup>), тогда в список попадают такие элементы, как Pb, Hg, Cu, Cd, Co, а, например, более легкий Sn выпадает из списка [3]. Существуют классификации, основанные и на других значениях пороговой плотности (например, плотность 5 г/см<sup>3</sup>) или атомной массы [4]. Некоторые классификации делают исключения для благородных и редких металлов, не относя их к тяжелым или исключают нецветные металлы (Fe, Mn).

Многие ТМ, такие как Fe, Cu, Zn, Mo, Co, участвуют в биологических процессах и в определенных количествах являются необходимыми для жизнедеятельности растений, животных и человека микроэлементами. В то же время ТМ и их соединения могут оказывать нежелательное воздействие на организм человека, способны накапливаться в тканях, вызывая ряд заболеваний. Так, Pb и Cd являются кумулятивными

ядами. Cr, Ni, Pt, Cd, V проявляют генотоксичность или обладают канцерогенным потенциалом, по крайней мере в определенной форме [5].

ТМ могут влиять на стабильность лекарственных средств (ЛС); катализировать деградацию лекарственных веществ. Многие лекарственные вещества деградируют посредством окислительного расщепления, называемого самоокислением (ионы металлов, обнаруживаемые в следовых количествах (Fe, Zn, Mn, Cu) могут катализировать этот процесс) [6]; вызывать образование недопустимых примесей; обладать собственной токсичностью, поэтому уровни их содержания в ЛС должны контролироваться и не превышать допустимых пределов.

Источниками и причиной появления элементных примесей в ЛС могут быть:

1) катализаторы, которые были целенаправленно использованы в процессе синтеза фармацевтической субстанции или вспомогательного вещества (Pt, Rh, Pd, Cd, Co, Ni, Ru и др.) [7];

2) элементы в составе соединений, используемых в качестве реагентов для проведения химических реакций синтеза фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ (соединения Cr (2+, 6+); алкиловые реактивы, содержащие Se, применяющиеся в органическом синтезе) [7];

3) производственное оборудование;

4) вода;

5) фармацевтические субстанции;

6) вспомогательные вещества;

7) упаковочные и укупочные средства.

В производстве используемого для упаковки ЛС материала "полиэтилентерефталат" применяется триок-

сид Sb ( $Sb_2O_3$ ) в качестве катализатора. Se используется как катализатор в производстве резины, Sn — в качестве стабилизатора поливинилхлорида (ПВХ), применяемого в качестве материала для первичной упаковки ЛП. Оксиды Mn и Fe присутствуют в свето-защитном стекле [6, 8, 9].

Современные экологические условия приводят к накоплению в лекарственных растениях различных экотоксикантов, среди которых одни из наиболее опасных — ТМ. Это обуславливает необходимость нормирования и контроля содержания ТМ/элементных примесей в лекарственных средствах растительного происхождения (ЛСРП).

Источниками поступления ТМ/элементных примесей в ЛСРП могут быть различные природные процессы (выветривание горных пород и минералов, эрозия почв, вулканическая деятельность, тектонические сдвиги, лесные и степные пожары); антропогенное загрязнение окружающей среды (промышленные выбросы, сбросы и отходы, транспорт, загрязнение вследствие сжигания угля и нефти, применение минеральных и органических удобрений, мелиорантов, средств защиты растений, сточные воды). Из почвы поступают Cd, Cu, Zn, которые аккумулируются в тканях растений; Pb преимущественно оседает на поверхности листьев, цветков, плодов, в меньшей степени — стеблей [10].

Установлено, что содержание ТМ в лекарственном растительном сырье (ЛРС) может превышать их концентрации в пищевых продуктах [11].

Контроль содержания ТМ в ЛС в ведущих зарубежных фармакопеях (США, Европа, Япония) был основан на реакции осаждения сульфидов металлов. Интенсивность окраски осажденного сульфида сравнивается со стандартным раствором, содержащим известное количество Pb. В фармакопею США этот метод был включен в 1905 г. Обнаруживаемые этим методом элементы — Pb, Cu, Ag, Hg, Cd, Bi, Ru, Au, Pt, Pd, V, As, Sb, Sn, Mo. По способу пробоподготовки и анализа испытуемого образца статья 2.4.8. “Heavy metals” европейская фармакопея (ЕФ) включает 7 методик, статья • “Heavy metals”, фармакопея США (ФСША) — 3 методики, в статье “Heavy metals limit test” японской фармакопеи (ЯФ) — 4 методики [12, 13, 14]. Наряду с тиоцетамидным реактивом, в ЕФ и ФСША предусмотрена возможность использования натрия сульфида, в ЯФ XVII применяется только натрия сульфид. Этот визуально-колориметрический метод применим при содержании ТМ более 0,0005 %, только методика Е в ЕФ позволяет оценивать количество ТМ до 0,000005 %.

Контроль ТМ в ведущих зарубежных фармакопеях предусмотрен в фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах, инфузионных ЛП, ЛРС, настойках, маслах жирных растительных, упаковочных материалах (табл. 1).

В руководстве по разработке монографий на фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества для ЕФ “Technical guide for the elaboration of monographs [15, 16] впервые были приведены критерии включения показателя “Тяжелые металлы” в монографии на фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, установлены пределы содержания ТМ в фармацевтических субстанциях, исходя из способа применения, максимальной суточной дозы ЛП, произведенного из данной субстанции, и длительности его возможного применения (табл. 2).

Как правило, пределы содержания ТМ не превышали 0,001 или 0,002 % (10 и 20 мг/кг соответственно).

Многочисленными исследованиями установлено, что традиционный колориметрический метод определения ТМ имеет ряд ограничений и может использоваться только для элементов, которые образуют окрашенные сульфидные осадки; метод неспецифичен; не позволяет идентифицировать отдельные элементы; требуется значительное количество образца ЛС (например, около 1 г образца для предела чувствительности 0,5 мкг/мл); при определении ТМ в зольном остатке органических ЛС требуется трудозатратное озоление образца ЛС при высоких температурах, что может приводить к потере элементов [2, 17, 18, 19]. Показано, что при озолении степень выделения Se, Sb, Sn, Ru составляет существенно менее 10 %, Hg вообще не выделяется из-за высокой летучести.

В сентябре 2008 г. Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) опубликовало руководство по спецификации остаточных количеств металлических катализаторов или металлсодержащих реактивов “Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents” (руководство ЕМА) [5], которое содержало рекомендации по максимально допустимым концентрациям в ЛС для 14 элементов металлов: Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Cu, Mn, Fe, Zn.

Вводимые допустимые пределы основывались на максимальной суточной дозе ЛП; продолжительности лечения; пути введения ЛП; предельно допустимой суточной дозе/предельно допустимом суточном воздействии (PDE) для каждого элемента.

Были выделены 3 класса металлов по их потенциальному риску для здоровья человека.

Таблица 1

**Контроль содержания тяжелых металлов в ФСША 39, ЕФ 9.0, ЯФ XVII**

Фармакопея	Фармацевтические субстанции	Вспомогательные вещества	Инфузионные ЛП	ЛРС	Настойки	Экстракты	Масла жирные растительные	Упаковочные материалы
ФСША 39	+	+	+	+	–	–		+
ЕФ 9.0	+	+	не описаны	+	+	+		+
ЯФ XVII	+	+	не описаны	+	+	+		+

Класс 1. Pt, Pd, Ir, Ru, Rh, Os, Mo, Ni, Cr, V — элементы, для которых установлена канцерогенность или возможны другие проявления значительной токсичности.

Класс 2. Cu, Mn — элементы с низким токсическим потенциалом.

Класс 3. Fe, Zn — металлы без выраженной токсичности.

Установлены PDE и допустимые пределы содержания для каждого элемента в зависимости от способа применения: пероральный прием, парентеральное или ингаляционное введение ЛП.

Предложен способ оценки содержания ТМ в ЛП:

1. Если суточная доза ЛП не превышает 10 г в день, а все компоненты в составе ЛП содержат примеси ТМ в количествах, разрешенных руководством ЕМА, то все компоненты могут использоваться для производства ЛП и контроль ТМ не требуется.

2. Если суточная доза ЛП > 10 г, оценка допустимого содержания остаточных количеств металла производится, исходя из суточной дозы ЛП, PDE для данного металла и содержания остаточных количеств металла во всех компонентах ЛП. Максимальные уровни содержания остаточных количеств металла в некоторых компонентах могут быть выше установленных пределов, но они должны быть компенсированы более низкими их количествами в других компонентах.

В 2013 г. в ЕФ появилась общая статья 5.20 “Metal catalyst or metal reagent residues” и введена статья 2.4.20 “Determination of metal catalyst or metal reagent residues”. В статье 2.4.20 указано, что для контроля содержания остатков металлов могут применяться все способы пробоподготовки и методы анализа, описанные в статьях: 2.2.22 “Atomic emission spectrometry” (Атомно-эмиссионная спектрометрия (АЭС)); 2.2.23 “Atomic absorption spectrometry” (Атомно-абсорбционная спектрометрия (ААС)); 2.2.37 “x-ray fluorescence spectrometry” (Рентгенофлуоресцентная спектрометрия); 2.2.57 “Inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry” (Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП)); 2.2.58 “Inductively coupled plasma-mass spectrometry” (Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (МС-ИСП)); 2.4.2 “Arsenic”; 2.4.8 “Heavy metals”; 2.4.9. “Iron”; 2.4.10 “Lead in sugars”; 2.4.15 “Nickel in

polyols”; 2.4.31 “Nickel in hydrogenated vegetable oils”. В статье 2.4.20 “Determination of metal catalyst or metal reagent residues” даны рекомендации и приведено дерево решений по выбору пробоподготовки и метода определения металлов.

В ФСША включены статьи <232> “Elemental impurities — limits” и <233> “Elemental impurities — procedures” [12]. В статье <232> “Elemental impurities limits” приведены допустимые суточные дозы элементных примесей и пределы их содержания в компонентах ЛП, если максимальная суточная доза ЛП не превышает 10 г. В статье <233> “Elemental impurities-procedures” описаны в общем виде методики определения элементных примесей методами АЭС-ИСП, МС-ИСП и приведены требования к валидации методик.

Для ЛРС в ФСША 39, 40 в статье <561> “Articles of botanical origin” приведены пределы по содержанию As (неорг.), Cd, Pb, Hg (суммарное и отдельно метилртути) [12, 20] (табл. 3).

Требования к оценке примесей в ФСША 39 и ЕФ 9.2 были различны. Статья 5.20. “Metal catalyst or metal reagent residues” ЕФ распространялась на 14 элементов, являющихся металлами, тогда как в ФСША 39 подлежали контролю 15 элементов, в том числе As, при этом в статье ЕФ не была предусмотрена оценка Pb, Cd, Hg, а в ФСША — Mo, Fe, Zn. Для одних и тех же элементов были определены разные PDE и, соответственно, нормы по предельному содержанию их в компонентах ЛП, которые в некоторых случаях отличались существенно [12, 13].

Различия в нормах и требованиях ведущих зарубежных фармакопей не способствуют обеспечению единых требований при регистрации ЛП. В связи с чем ИСН (Международный совет по гармонизации технических требований к ЛП для медицинского применения) подготовил руководство по элементным примесям Q3D “Guideline for elemental impurities” (руководство ИСН Q3D) [5]. Применение принципов руководства ИСН Q3D ко всем ЛП вводится с 16 декабря 2017 г.

В руководстве ИСН Q3D приведена оценка данных о токсичности потенциальных элементных примесей, PDE для каждого элемента, представляющего токсикологическую опасность, приведена классификация элементов, предложен подход, основанный на оценке рисков. В руководстве ИСН Q3D пересмотрены классы металлов потенциального риска для здоровья человека по сравнению с руководством ЕМА, а также для некоторых элементов пересмотрены PDE (так, например, для цинка PDE была снижена при пероральном пути введения с 250 до 200 мкг/день, при парентеральном пути введения — с 25 мкг/день до 20 мкг/день). В представленной ниже таблице приведены изменения, которые были внесены в классификацию элементов (табл. 4).

В руководстве ИСН Q3D в зависимости от токсичности и вероятности наличия в ЛС элементы разделены на 3 класса. Вероятность наличия элементов в фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществ

Таблица 2

**Критерии нормирования допустимого содержания ТМ в фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществах**

Суточная доза, г/день	Длительность лечения, дни	Введение показателя “Тяжелые металлы” и устанавливаемый предел, ppm
> 0,5	< 30	Вводится показатель “Тяжелые металлы”, предел — 20
> 0,5	> 30	Вводится показатель “Тяжелые металлы”, предел — 10
< 0,5	> 30	Вводится показатель “Тяжелые металлы”. Если субстанция предназначена для производства парентеральных ЛП, то предел — 10, в других случаях — 20
< 0,5	< 30	Показатель “Тяжелые металлы” не вводится

Таблица 3  
Пределы содержания элементных примесей в ЛРС в ФСША 40 и ЕФ 9.2 (в мкг/г)

Элементная примесь	Пределы содержания элементных примесей, мкг/г	
	ФСША <561> "Articles of botanical origin"	ЕФ "Herbal drugs"
As неорганический	2*	—
Cd	0,5	1
Pb	5	5
Hg (суммарно)	1	0,1
Метилртуть в пересчете на Hg	0,2**	

\* Если содержание As > 2 мкг/г, то должен использоваться специфический метод определения As;  
\*\* Если содержание Hg ≤ 0,2 мкг/г, то определять метилртуть не требуется.

вах зависит от нескольких факторов: возможность использования в технологических процессах и материалах; распространенность элемента в природе и его экологическое распределение.

Система классификации предназначена для того, чтобы при оценке рисков особое внимание уделялось тем элементам, которые являются наиболее токсичными [1].

К классу 1 отнесены элементы, которые являются наиболее токсичными для человека и обычно намеренно не используются. Токсичность элементов для человека, выделенных во 2-й класс, зависит от пути введения ЛП. Элементы подразделяются на два подкласса — 2А и 2В — в зависимости от вероятности их наличия в ЛП.

Элементы 2А класса имеют относительно высокую вероятность присутствия в ЛП и поэтому требуют проведения оценки рисков для всех путей введения. Элементы 2В класса имеют низкую вероятность присутствия в ЛП ввиду их низкой распространенности. Если элементы не используются намеренно в синтезе фармацевтических субстанций, в производстве вспомогательных веществ, то оценку рисков можно не проводить. Элементы 3 класса обладают относительно низкой токсичностью при пероральном пути введения (PDE, как правило, более 500 мкг/день) и, если они не используются намеренно, то включать их в оценку рисков не требуется. Для ЛП, предназначенных для парентерального и ингаляционного пути введения,

Таблица 4  
Классификационные группы элементных примесей в руководствах ЕМА и ICH Q3D

Руководство ЕМА "Guideline on the specification limit for residues of metal catalysts or metal reagents"	Руководство ICH Q3D "Guideline for elemental impurities"
Класс 1А: Pt, Pd Класс 1В: Ir, Rh, Ru, Os Класс 1С: Mo, Ni, Cr, V (металлы со значительным фактором опасности)	Класс 1: As, Cd, Hg, Pb
Класс 2: Cu, Mn (металлы с низким фактором опасности)	Класс 2А: Co, Ni, V Класс 2В: Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se, Ti
Класс 3: Fe, Zn (металлы с минимальным фактором опасности)	Класс 3: Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn

следует оценивать вероятность присутствия данных элементов и, в случае, когда PDE превышает 500 мкг/день. При оценке рисков для контроля элементных примесей следует учитывать путь введения ЛП, класс токсичности элемента и потенциальную возможность его присутствия в фармацевтической субстанции, вспомогательном веществе, ЛП (табл. 5).

Для определения фактического уровня содержания элементной примеси используется контрольное значение предельного содержания, которое составляет 30 % от PDE, установленной для ЛС. В случае, если заявителем в материалах регистрационного досье представлены данные по содержанию элементных примесей, полученные на 3 промышленных или 6 опытно-промышленных сериях фармацевтической субстанции, вспомогательного вещества, подтверждающие содержание элементной примеси в пределах менее 30 % PDE, и приведен валидированный метод контроля элементных примесей, то не требуется дополнительно контролировать содержание элементной примеси. Если по результатам оценки рисков уровень содержания элементных примесей превышает 30 % от PDE, установленной для ЛС, следует предусмотреть в нормативной документации определение содержания элементной примеси.

Если суточная доза (общее количество) ЛП не превышает 10 г и элементные примеси, возможное присутствие которых установлено при проведении оценки рисков в каждом из компонентов ЛП, не превышают пределы, заявленные в руководстве (табл. 6), то все компоненты могут использоваться в составе ЛП. Если содержание элементной примеси в одном из компо-

Таблица 5  
Элементы, которые следует учитывать при оценке рисков для принятия решения о необходимости контроля элементных примесей в ЛС (ICH Q3D)

Элемент	Класс	Используются в технологии получения ЛС (для всех путей введения)	Не используются в технологии получения ЛС		
			пероральное введение	парентеральное введение	ингаляционное введение
Cd, Pb, As, Hg	1	да	да	да	да
Co, V, Ni	2А	да	да	да	да
Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt	2 В	да	нет	нет	нет
Li, Sb, Cu	3	да	нет	да	да
Ba, Mo, Sn, Cr	3	да	нет	нет	да



Таблица 6  
Допустимые концентрации элементных примесей в фармацевтической субстанции, вспомогательных веществах и ЛП, если суточное потребление ЛП  $\leq 10$  г

Элемент	Класс	Концентрация, мкг/г, для		
		перорального введения	парентерального введения	ингаляционного введения
Cd	1	0,5	0,2	0,2
Pb	1	0,5	0,5	0,5
As	1	1,5	1,5	0,2
Hg	1	3	0,3	0,1
Co	2A	5	0,5	0,3
V	2A	10	1	0,1
Ni	2A	20	2	0,5
Tl	2B	0,8	0,8	0,8
Au	2B	10	10	0,1
Pd	2B	10	1	0,1
Ir	2B	10	1	0,1
Os	2B	10	1	0,1
Rh	2B	10	1	0,1
Ru	2B	10	1	0,1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1	0,7
Pt	2B	10	1	0,1
Li	3	55	25	2,5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1100	110	0,3

ментов выше нормы, это может быть компенсировано его низким содержанием в других компонентах.

Если суточная доза ЛП больше 10 г, необходимо оценить суммарное содержание элементной примеси в ЛП, чтобы не превысить PDE.

Руководство ICH Q3D вступает в действие с 16 декабря 2017 г. для всех ЛП.

Комиссия ЕФ приняла решение синхронизировать пересмотр статей ЕФ с окончательной датой вступления в силу руководства ICH Q3D для всех ЛС (декабрь 2017 г.) [21, 22]. В статьях <2034 “Substances for Pharmaceutical Use”, <2619 “Pharmaceutical preparations” включен показатель “Elemental impurities” (элементные примеси) со ссылкой на статью 5.20, в которой требования руководства ЕМА заменены на ICH Q3D, а в частных монографиях испытание на ТМ останется

только в фармацевтических субстанциях природного происхождения. Ссылки на общую статью 2.4.8 “Heavy metals” будут удалены из монографий на фармацевтические субстанции [23].

В ГФ СССР впервые был введен полуколичественный сульфидный метод определения ТМ в 1937 г. [24].

Методика определения ТМ сульфидным методом без существенных изменений включена во все последующие издания ГФ СССР (ГФ VIII, ГФ IX, ГФ X, ГФ XI) [25 – 28]. В ГФ РФ XII и затем в ГФ РФ XIII в качестве источника сульфидов, наряду с раствором натрия сульфида (метод 1), предусмотрено использование тиацетамидного реактива (метод 2). В общей фармакопейной статье (ОФС) 1.2.2.2.0012.15 “Тяжелые металлы” ГФ РФ XIII указано, что для количественного определения отдельных ионов следует использовать такие методы как АЭС, АЭС-ИСП и МС-ИСП. В ГФ РФ XIII включены ОФС 1.2.1.1.0008.15 “Масс-спектрометрия”, ОФС 1.2.1.1.0004.15 “Атомно-эмиссионная спектрометрия”, в которых в том числе описаны методы АЭС-ИСП и МС-ИСП; ОФС 1.2.1.1.0010.15 “Рентгеновская флуоресцентная спектрометрия”. Во всех фармакопейных статьях на фармацевтические субстанции в ГФ РФ XII и ГФ РФ XIII определение ТМ предусмотрено визуально-колориметрическим методом с использованием натрия сульфида или тиацетамидного реактива [29, 30].

При анализе материалов регистрационных досье на 43 фармацевтические субстанции 6 наименований отечественных и зарубежных производителей, включенных в Государственный реестр ЛС — салбутамол, капецитабин, лизиноприла дигидрат, пеметрексед и абиратерона ацетат [31], предназначенные для производства ЛП длительного применения и включенные в Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП для медицинского применения на 2018 г. [32], установлено, что при синтезе указанных фармацевтических субстанций используются катализаторы, в состав которых входит Pd, однако контроль содержания этого элемента и оценка рисков предусмотрена только у нескольких производителей.

Впервые в ГФ РФ XIII включена ОФС 1.5.3.0009.15 “Определение тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах”, в которой предусмотрено определение содержания элементных примесей As и ТМ (Cd, Hg, Pb) методами ААС, АЭС-ИСП и МС-ИСП [30].

Контроль содержания элементных примесей/ТМ в ЛСРП

Таблица 7

Элементные примеси	ЛРС и ЛРП, %	Сборы, %	Настойки, %	Экстракты, %	Масла жирные растительные, %
Суммарное содержание тяжелых металлов	–	–	0,001	0,01	0,001
Pb	0,0006	0,0006	–	–	–
Cd	0,0001	0,0001	–	–	–
Hg	0,00001	0,00001	–	–	–
As	0,00005	0,00005	–	–	–

В ОФС 1.5.3.0009.15 приведены нормы по предельному содержанию каждого элемента Pb, Cd, Hg и As в ЛРС (табл. 3, 7).

Результаты, полученные при определении содержания ТМ и As в ЛРС, распространяются также и на лекарственный растительный препарат (ЛРП), произведенный из данной партии ЛРС (табл. 7).

Таким образом, в ГФ XIII включены современные методы, позволяющие контролировать содержание ТМ в ЛРС. Но пока еще применяется полуколичественный метод определения ТМ в маслах жирных, растительных, настойках, экстрактах (табл. 7) [33], фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществах.

Следующим шагом ГФ РФ должен быть переход на современные методы анализа ТМ в фармацевтических субстанциях, настойках, экстрактах, маслах и использование риск-ориентированного подхода для оценки их содержания в ЛП. Необходима подготовка соответствующих ОФС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Краткий справочник "Анализ элементных примесей в сертифицированных фармацевтических лабораториях"*, Agilent Technologies; [электронный ресурс], <https://www.cam-pilab.by/file/1145991-0436ru.pdf/5991-0436RU.pdf>.
2. Н. Е. Кузьмина, В. М. Щукин, Е. Ю. Северинова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **49**(7), 52 – 56 (2015); *Pharm. Chem. J.*, **49**(7), 490 – 494 (2015).
3. А. В. Скальный, И. А. Рудаков, *Биоэлементы в медицине*, Мир, Москва (2004).
4. Н. Е. Кузьменко, С. С. Чуранов, *Общая и неорганическая химия*, МГУ, Москва (1977).
5. *Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents*, 2008 EMEA / CHMP / SWP / 4446 / 2000.
6. K. A. Fliszar, D. Walker, L. Allain, *PDA J. Pharm. Sci. Technol.*, **60**(6), 337 – 342 (2006).
7. Q3D. Guideline for elemental impurities ICH (2014).
8. D. R. Jenke, C. L. M. Stults, D. M. Paskiet, et al., *J. Pharm. Sci. Technol.*, **69**(1), 1 – 48 (2015).
9. С. В. Гужова, Н. Н. Симонова, А. Г. Ликумович и др., *Вестник Роздравнадзора*, № 5, 44 – 49 (2013).
10. A. J. DeStefano, K. Zaidia, T. L. Cecil, G. I. Giancaspro, *Elemental impurities-Information. Pharmacopeial Forum*, **36**(1), 1 – 9 (2010).
11. И. В. Гравель, Е. А. Плыкина, *Традиц. медицина*, **20**(1), 49 – 54 (2010).
12. *United States Pharmacopeia 39th edition. United States Pharmacopeial Convention*; [Электронный ресурс], <http://www.uspnf.com/uspnf/>.
13. *European Pharmacopoeia*, 9th ed. Council of Europa; [Электронный ресурс], <http://online6.edqm.eu/ep900/>.
14. *Japanese Pharmacopoeia*, 17th ed.; [Электронный ресурс], URL: <http://jpdn.nihs.go.jp/jp17e/>.
15. *Technical Guide for the Elaboration of Monographs, European Pharmacopoeia*, European Directorate for the Quality of Medicines, 4 ed., 67 (2005).
16. *Technical Guide for the Elaboration of Monographs, European Pharmacopoeia*, European Directorate for the Quality of Medicines, 4 ed., 72 (2010).
17. K. B. Blake, *Harmonization of the USP, EP, and JP heavy metals testing procedure. Pharmacopeial Forum*, **21**(6), 1632 – 1637 (1995).
18. V. Balaram, *Trends Anal. Chem.*, **80**, 83 – 95 (2016).
19. А. Н. Новоселов, *Вестник ВГУ, сер. Химия. Биология. Фармация*, № 2, (2012); [Электронный ресурс], <http://www.vestnik.vsu.ru/pdf/chembio/2012/02/2012-02-10.pdf>.
20. *United States Pharmacopoeia*, 40th ed., United States Pharmacopeial Convention; [Электронный ресурс], <http://www.uspnf.com/uspnf/>.
21. [https://www.edqm.eu/sites/default/files/press\\_release\\_pheur\\_policy\\_on\\_elemental\\_impurities\\_update\\_january\\_2017.pdf](https://www.edqm.eu/sites/default/files/press_release_pheur_policy_on_elemental_impurities_update_january_2017.pdf).
22. <http://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/chemical-medicines/key-issues/2009-04-22MetalImpuritiesCommentDigest.pdf>.
23. *European Pharmacopoeia*, 9 ed. Supplement 9.3, Council of Europa; [Электронный ресурс], URL: <http://online6.edqm.eu/ep903/>.
24. *Государственная Фармакопея СССР*, VII изд., Москва (1937), с. 574.
25. *Государственная Фармакопея СССР*, VIII изд., Москва (1951), с. 632.
26. *Государственная Фармакопея СССР*, IX изд., Москва (1961), с. 676.
27. *Государственная Фармакопея СССР*, X изд., Медицина, Москва (1968), с. 752.
28. *Государственная фармакопея СССР*, XI изд., Медицина, Москва (1998), с. 398.
29. *Государственная фармакопея Российской Федерации*, XII изд., Юргель Н. В. (ред.), часть 1, Изд-во "Научный центр экспертизы средств медицинского применения", Москва (2008).
30. *Государственная фармакопея Российской Федерации*, XIII изд., том 1; [Электронный ресурс]; URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia1/HTML/#\(дата\\_обращения:16.09.2016\)](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia1/HTML/#(дата_обращения:16.09.2016)).
31. *Государственный реестр лекарственных средств*; [Электронный ресурс], <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
32. *Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р*, Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 г., Москва (2017).
33. И. В. Гравель, И. П. Рудакова, И. А. Самылина, *Фармация*, **65**(8), 9 – 13 (2016).

Поступила 20.11.17

## MODERN REQUIREMENTS TO THE ASSESSMENT OF ELEMENTAL IMPURITIES (HEAVY METALS) IN MEDICINAL PRODUCTS

E. L. Kovaleva, A. I. Belanova, L. I. Panova, and A. A. Zakharchenko

Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127051 Russia

Rating and control of elemental impurities (in particular, heavy metals) is among the main aspects of ensuring the quality and safety of medicines. This article summarizes the sources and causes of the appearance of elemental impurities (heavy metals) in medicinal products. It also demonstrates the evolution of approaches of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and the leading foreign pharmacopoeias to the assessment of elemental impurities. The risk-based approach to the rating and control of elemental impurities is described that is now being introduced into international practice.

**Keywords:** medicines, elemental impurities; heavy metals; assessing content of elemental impurities; risk-based approach; maximum permitted daily exposure.