

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ ПОДХОДЫ К НОРМИРОВАНИЮ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

О.И. Терёшкина^{1*}, кандидат фармацевтических наук, **Т.А. Гуськова**², доктор медицинских наук, профессор, **Г.В. Раменская**¹, доктор фармацевтических наук, профессор, **И.А. Самылина**¹, доктор фармацевтических наук, профессор

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова;
Российская Федерация, 19991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²Некоммерческое партнерство содействия здравоохранению «Научный центр контроля качества»
(НПСЗ НЦКК); Российская Федерация, 101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 7, стр. 11

Присутствие в лекарственных средствах остаточных органических растворителей (токсикологически значимых, примесей) может представлять опасность для пациентов. Поэтому в фармакопее включены фармакопейные статьи (монографии), регламентирующие их определение и нормирование. Проведен сравнительный анализ содержания общих фармакопейных статей государственных фармакопей РФ XII и XIII изданий, монографий Европейской фармакопеи и Фармакопеи США, их структуры и терминологии. Отмечены 2 различных подхода к нормированию остаточных органических растворителей в активной фармацевтической субстанции, вспомогательных веществах и лекарственных препаратах. Показана необходимость дальнейшей гармонизации отечественной нормативной документации (НД) по нормированию примесей остаточных органических растворителей. Указано на необходимость включения в проект НД дополнительных разделов, посвященных методам установления PDE с описанием принципа определения для каждого из классов токсичности, формул расчета PDE и всех модифицирующих факторов. Подчеркнута важность дополнения проекта информационными разделами, носящими концептуальный характер.

Ключевые слова: нормирование примесей, остаточные органические растворители, лекарственные средства, фармакопее, проект общей фармакопейной статьи.

*E-mail: o.i.ter@yandex.ru

Остаточные органические растворители (ООР) – токсикологически значимые примеси, присутствие которых в лекарственных средствах (ЛС) может представлять опасность для пациентов. В Государственную фармакопею РФ XII издания, часть I (ГФ РФ XII) впервые в раздел «Испытание на предельное содержание примесей» была включена общая фармакопейная статья (ОФС) «Остаточные органические растворители» (ОФС 42-0057-07) [1]. В новое XIII издание ГФ РФ взамен указанной статьи включена дополненная ОФС «Остаточные органические растворители» (ОФС.1.1.0008.15) [2]. Однако информации, включенной в ОФС, не всегда бывает достаточно, чтобы оценить безопасность лекарственного препарата (ЛП) с точки зрения содержания той или иной примеси ООР. Для этой цели приходится дополнительно использовать монографии, включенные в Европейскую фармакопею (EuPh) и Фармакопею США (USP). Нами был проведен сравнительный анализ подходов к нормированию ООР, включенных в действующее издание отечественной фармакопеи, а

также EuPh и USP и их официальных переводов на русский язык [3–6].

Согласно ОФС ГФ РФ XIII, «Остаточные органические растворители – это растворители, которые используются или образуются на любой стадии производства фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ или лекарственного препарата и полностью не удаляются после завершения технологического процесса». Наряду с определением ОФС содержит также описание условий контроля ЛС и вспомогательных веществ (ВВ) на ООР, требования к нормативной документации и раздел, посвященный собственно нормированию. Нормирование данного вида примесей включает описание принципа нормирования ООР в ЛС: «...предельно допустимое содержание органических растворителей в лекарственных средствах определяется степенью их возможного риска для здоровья человека», который положен в основу классификации органических растворителей (ОР) по 3 классам с учетом характеристик их общей и специфической токсичности. В ОФС включены 3 таблицы, в которых приведены списки 3 классов растворителей и нормы «пре-

дельного содержания» (ПДС) каждого растворителя в ЛС в ppm (1-й класс), в мг/сут и ppm (2-й класс) и общей нормы – не более 0,5% (и выше в регламентируемых случаях) – 3-й класс. В последнем издании ГФ в ОФС добавлено указание значения ПДС в ЛС для ООР 3-го класса – 50 мг/сут.

Содержание ООР может быть определено любыми валированными методиками, чаще всего – методом газовой хроматографии. ОФС регламентирует необходимость идентификации и определение содержания для каждого ОР 1- и 2-го классов, а также 3-го класса, если их сумма превышает 0,5% (и возможность применения метода «Потеря в массе при высушивании» при сумме до 0,5%). В ОФС ГФ XIII включена табл. 4, содержащая перечисление растворителей с «недостаточно обоснованной токсичностью» и указание на то, что в случае их использования производитель должен обосновать их остаточное содержание. При использовании иных ОР (кроме классов 1, 2, 3, 4) в нормативной документации должны содержаться условия проведения анализа их остаточного содержания.

Монография «5.4. RESIDUAL SOLVENTS» EuPh создана на основе гармонизированного документа «Impurities Guidelines for Residual Solvents» Международной конференции по гармонизации технических требований для регистрации ЛС (ICH) с целью рекомендации приемлемых, с точки зрения безопасности пациентов, количеств ООР в ЛС. Монография включает в себя подробную характеристику 4 классов ОР, термины и определения, а также историю создания документа, общие принципы и положения, некоторую информацию об аналитических методиках определения, форму протоколирования уровня содержания ООР, а также 3 важных приложения. В документ введен новый термин: «допустимое суточное воздействие» (PDE – permitted daily exposure), означающий «фармацевтически приемлемое потребление органического растворителя». Термин введен с целью отличия от существующих терминов «допустимое суточное потребление» (TDI), используемого Международной программой по химической безопасности (International Programme on Chemical Safety – IPSC) для описания пределов воздействия токсичных веществ и термина – «приемлемое суточное потребление» (ADI), используемого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и другими национальными и международными организациями.

Приложения к монографии EuPh представляют собой дополнительные информационные разделы: структурные формулы и химические названия ОР, сведения о влиянии ОР на окружающую среду, методы оценки максимально безопасного предела воздействия, основанные на долгосрочных исследованиях или использования более высокого коэффициента

безопасности в соответствии с методологией оценки риска для окружающей среды. Учтены также особенности установления PDE для ЛС. В прил. 1 приведен список 3 классов растворителей с указанием их структурных формул и химического названия. Прил. 2 посвящено вопросу влияния ОР на окружающую среду и оценке долгосрочного или пожизненного воздействия окружающей среды на население, т.е. воздуха, пищи, питьевой воды и других сред. В монографии указано, что пределы воздействия установлены в соответствии с методологией и данными токсичности, описанными в статьях ЕНС (Environmental Health Criteria 170, Всемирные критерии здоровья окружающей среды) и IRIS (Объединенная информационная система риска) с учетом особенностей установления PDE для ЛС.

Прил. 3 посвящено описанию методов установления PDE с указанием принципа для каждого из классов, формул расчета PDE и всех модифицирующих факторов. Согласно информации, включенной в данный документ, для оценки степени риска канцерогенных ОР класса 1 используют метод Гейлора – Коделла. Для установления пределов воздействия этого класса ОР (в случае наличия достоверных данных о канцерогенности) возможно применение экстраполяции при помощи математических моделей с использованием большого коэффициента безопасности (10000–100000) для определения значения наивысшей дозы, при которой не наблюдается эффект (NOEL). Допустимые значения пределов воздействия ОР 2-го класса оцениваются путем вычисления значений PDE в соответствии с процедурами для ЛС, которые аналогичны оценке риска химических веществ для здоровья человека, IRIS и др. Значения PDE установлены в эксперименте на животных из величины значения NOEL или, если это значение отсутствует, из величины значения LOEL (минимальное значение, при котором наблюдается эффект) и вычисляются по приведенной в прил. 3 формуле.

Согласно формуле, учитывается корректировка по массе и модифицирующие факторы или поправочные коэффициенты: F_1 – F_5 , соответствующие «факторам неопределенности» ВОЗ и «факторам безопасности» – Pharmacopoeial Forum: F_1 – переменный фактор для расчета экстраполяции данных на человека, полученных при исследованиях на различных видах животных; F_2 – постоянный фактор, учитывающий индивидуальную вариабельность, для всех ОР = 10; F_3 – переменный фактор, учитывающий продолжительность различных исследований на разных видах животных; F_4 – переменный фактор, применяемый при выявлении серьезной токсичности (негенотоксичная канцерогенность, нейротоксичность, тератогенность), приведены значения факторов при выявлении серьезных эффектов в исследованиях репротоксичности; F_5 – переменный фактор,

который может быть применен, если используется только значение LOEL (не было установлено значение NOEL), в зависимости от выявленной серьезности или тяжести токсических эффектов (до 10).

В расчетах используется значение массы тела взрослого человека 50 кг, что является дополнительным фактором безопасности для людей массой тела 60 кг и более. Если ЛП предназначен для использования в педиатрии, то предусмотрено введение в формулу более низкого значения массы тела. В прил. 3 приведены примеры расчета значения PDE, значения факторов и массы тела для разных видов животных. Теоретическое предположение о 100% системном воздействии используется во всех расчетах вне зависимости от пути введения. В монографии указано, что суммарные данные по исследованию токсичности для установления значений предельного воздействия опубликованы в издании *Pharmeuropa*, Vol.9. N.1, Supplement April 1997.

Наряду с монографией «Residuel solvents» в EuPh включена монография 2.4.24 «Identification and control of residuel solvents», в которой описаны газохроматографические методики для идентификации и количественного определения большинства ОР 1-, 2- и 3-го классов.

Структура монографии USP «467.ORGANIC VOLATILE IMPURITIES» также включает разделы: введение, классификация, методы и подходы к установлению PDE, аналитические процедуры, глоссарий, Приложения и раздел «Идентификация, контроль и количественное определение остаточных органических растворителей» с учетом растворимости в воде и класса ОР. Приложения, включенные в статью USP, аналогичны приложениям, включенным в EuPh.

Сравнение определений ОР 1-, 2- и 3-го классов токсичности отечественной и зарубежными фармакопеями, иллюстрирующее не тождественность отечественного и зарубежного подходов приведено в таблице. Необходимо обратить внимание на то, что в соответствии с зарубежным подходом для 3-го класса растворителей зачастую отсутствуют данные по изучению хронической токсичности и канцерогенности.

Для 2- и 3-го классов ОР зарубежными фармакопеями предложен расчетный метод определения содержания ООР. Расчетный метод 1 применяется, если доза каждого компонента менее 10 г в сутки. Предельное содержание (концентрация) в каждом из компонентов препарата рассчитывается по формуле с учетом дозы и значения PDE:

$$\text{Концентрация (ppm)} = \frac{1000 \cdot \text{PDE}}{\text{Доза}}$$

Если рассчитанное значение не превышает значений, указанных в таблице, эти компоненты в со-

ставе ЛП могут использоваться в любых пропорциях. Расчетный метод 2 применяется, если доза каждого компонента более 10 г в сутки, суммарное значение воздействия (потребления) органического растворителя в сутки не должно превышать значений PDE.

Таким образом, как показали результаты исследования, объем информации, включенный в ведущие зарубежные фармакопеи, значительно превышает объем информации отечественной ОФС, и содержит, наряду с директивными указаниями, много рекомендаций, разъяснений, а также больший объем информации концептуального характера, что важно при проведении исследований по разработке, стандартизации и оценке безопасности ЛС.

К важным концептуальным положениям в отношении подхода к нормированию примесей ООР, включенным в зарубежные монографии, в отличие от ОФС, можно отнести следующие: ООР – неизбежные компоненты современного фармацевтического производства, зачастую они могут быть и частью ЛС; не должны использоваться высокотоксичные ОР без обоснования риск–польза, применение токсичных растворителей должно быть максимально ограничено, по возможности следует использовать только наименее токсичные растворители (класс 3); содержание ООР в ЛП не должно превышать, кроме исключительных случаев, рекомендуемых норм; рекомендуемые нормы установлены на основании экспериментальных данных и могут изменяться по мере появления новых данных исследований безопасности; применение нового растворителя должно быть обосновано в соответствии с концепцией монографий с учетом данных по исследованию безопасности; в ОФС используется единый термин «предельное содержание» в ЛС, выраженный как в мг/сут, так и в ppm, тогда как в зарубежных фармакопеях используются 2 термина: «допустимое суточное воздействие» (мг/сут), относящийся к ЛП, и «предел допустимой концентрации» (ppm), относящийся к активной фармацевтической субстанции и вспомогательным веществам (ВВ); принципы нормирования применимы ко всем лекарственным формам и путям введения, однако допускаются исключения: возможность более высоких значений воздействия или концентрации ОР при коротком курсе применения ЛС (30 дней и менее) и местном/наружном применении препарата; возможность применения расчетных методов определения содержания (концентрации) ООР класса 2 в компонентах ЛП в зависимости от его суточной дозы (до 10 г или более) с учетом значений PDE, установленных на основании экспериментальных исследований; возможность применения совокупных расчетных методов определения содержания ООР в компонентах наряду с экспериментальными

**СРАВНЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЙ КЛАССА ТОКСИЧНОСТИ ООР,
ОПИСАННЫХ В ГФ РФ XIII И ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЯХ**

Класс токсичности	Определения, регламентация	
	ГФ РФ XIII изд. ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» Взамен ст. ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0057-07	EuPh 1).EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0 5.4. RESIDUAL SOLVENTS 2).Европейская Фармакопея 7.0 официальное издание Европейской Фармакопеи на русском языке (2011) 5.4. ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ USP 1).United States Pharmacopeia (USP 30) and the 25 th edition of the National Formulary (NF 25) (2007) 467.ORGANIC VOLATILE IMPURITIES 2). Избранные обновления и все новые материалы с USP 29-NF 24 по USP 33-NF 28 включительно (2012) [467] ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ
1	Высокотоксичные растворители (генотоксичные канцерогены), применяемые в фармацевтическом производстве в исключительных случаях, когда нельзя отказаться от их использования (Таблица 1). При наличии растворителей 1-го класса каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно	Растворители, которых следует избегать. Вещества, обладающие доказанной канцерогенностью для человека и опасные для окружающей среды. При производстве лекарственных средств и вспомогательных веществ не должны использоваться высокотоксичные растворители, за исключением, когда их применение может быть достаточно обосновано с точки зрения соотношения «риск-польза».
2	Негенотоксичные растворители Нормирование их в лекарственных средствах обусловлено максимально допустимым количеством, принимаемым в составе суточной дозы ЛС. Нормы указаны как «предельное содержание» в 2-х вариантах: в мг /сутки и ppm (Таблица 2, без разъяснений) При наличии растворителей класса 2 каждый должен быть идентифицирован и определен количественно	Растворители, использование которых следует ограничить в лекарственных средствах и вспомогательных веществах, чтобы защитить пациентов от возможных побочных эффектов. Вещества, обладающие негенотоксичной канцерогенностью для животных или растворители, которые могут вызывать другие необратимые эффекты, такие как нейротоксичность или тератогенность. Растворители, для которых предполагается наличие существенной, но обратимой токсичности. Нормы указаны как PDE (новый фармацевтический термин – permitteddailyexposure – допустимое суточное воздействие, мг/сутки) и предельное содержание (concentrationlimit, ppm) Для установления норм предельного содержания (ppm) может быть использован один из 2 методов расчета. Растворители класса 2 должны быть идентифицированы и количественно определены, если присутствуют в значениях, превышающих пределы, указанные в Методе 1 – при дозе продукта менее 10 г
3	Растворители низкой токсичности, содержание которых до 0,5% не требует подтверждения (Таблица 3). Содержание таких растворителей допускается и в более высоких пределах, если это регламентировано правилами НПП или иными стандартами производства. Если их содержание не превышает 0,5%, для определения допускается применение неспецифического метода «Потеря в массе при высушивании». Если их содержание превышает 0,5%, каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно. Предельно допустимое содержание в лекарственных средствах остаточных органических растворителей 3 класса токсичности составляет 50 мг/сутки	Растворители с низким потенциалом токсичности , имеющие значение PDE 50 мг/сутки и более. Менее токсичные растворители или приносящие меньший риск здоровью человека (на основании исследований острой токсичности или краткосрочные исследования хронической токсичности, не выявлено генотоксического действия, однако для многих из них отсутствуют исследования хронической токсичности или канцерогенности). Считается, что значение 50 мг/сутки и менее (что соответствует 5000 ppm или 0,5% по расчетному Методу 1) является приемлемым без обоснования. Более высокое содержание м.б. допустимо, если оно определяется возможностями производства и соответствует требованиям GLP. Если в продукте присутствуют только растворители класса 3 , то возможно их определение методом «Потеря в массе при высушивании» или определение каждого органического растворителя. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 0,5%. Если их содержание превышает 0,5%, каждый органический растворитель должен быть идентифицирован и определен количественно

исследованиями, чтобы сделать вывод о необходимости экспериментальных исследований; необходимость контроля и определения только тех растворителей, которые используются или образуются в ходе производства или очистки ЛС или ВВ; применение принципов нормирования распространяется не только на активные фармацевтические суб-

станции, но и на ВВ, а также ЛП вне зависимости от наличия в фармакопее соответствующей частной фармакопейной статьи (монографии); возможность изменения используемых растворителей в зависимости от производителя (при условии соответствия их содержания рекомендуемым нормам методики определения не приводятся в частных фармако-

пейных статьях); принципы нормирования не распространяются на растворители, используемые в качестве ВВ или относящиеся к сольватам, однако содержание ОР в таких препаратах должно быть обосновано и контролироваться; при установлении норм допустимого воздействия или пределов допустимой концентрации ОР учитывается и риск их влияния на окружающую среду.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ свидетельствует о необходимости дополнительной гармонизации отечественного фармакопейного подхода к нормированию примесей остаточных органических растворителей в лекарственных средствах и вспомогательных веществах. В соответствии с современными международными рекомендациями к оценке безопасности лекарственных средств необходимо учитывать токсикологический профиль примесей, соответствие их содержания в препарате рекомендуемым нормам с учетом дозы, пути введения и курса применения лекарственного препарата [7, 8]. Этот вывод необходимо учитывать и при пересмотре ОФС, посвященной остаточным органическим растворителям, которая, на наш взгляд, должна включать и методологию токсикологического обоснования норм таких значимых примесей, как остаточные органические растворители.

Анализ действующих отечественных требований к пищевым продуктам (СанПин) показал, что из органических растворителей нормируется только допустимый уровень метилового спирта в спиртовых напитках, нормирование остаточных органических растворителей в биологически активных добавках к пище не предусмотрено [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XII изд., ч. I. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008; 704.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statey>
3. Европейская фармакопея 7.0 Официальное издание Европейской фармакопеи на русском языке, 2011.
4. Фармакопея США. Национальный формуляр: избранные обновления и все новые материалы с USP 29-NF 24 по USP 33-NF 28 включительно: (пер. с англ.). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 888.
5. European pharmacopoeia, 8.0. Strasbourg: Council of Europe, Strasbourg, 2014; 2133.
6. United States Pharmacopoeia (USP 30) and the 25th edition of the National Formulary (NF 25) (e-book), 2007.
7. Терешкина О.И., Гуськова Т.А. Международный опыт оценки безопасности примесных соединений в лекарственных препаратах. Токсикологический вестник, 2010; 5: 32–5.
8. Терешкина О.И. Современные критерии оценки безопасности состава лекарственных препаратов. Биомедицина, 2011; 3: 119–24.
9. СанПин 2.3.2. 1078-01. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. http://snipov.net/database/c_3624467195_doc_4293855259.html

Поступила 31 августа 2016 г.

PHARMACOPEIAL APPROACHES TO RATIONING RESIDUAL ORGANIC SOLVENTS IN MEDICINES

O.I. Teryoshkina, PhD¹; Professor T.A. Guskova², MD; Professor G.V. Ramenskaya¹, PhD; Professor I.A. Samylina¹, PhD

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russian Federation;

²Research Centre for Quality Control, Nonprofit Partnership for Public Health; 7, Myasnitskaya St., Build. 11, Moscow 101000, Russian Federation

SUMMARY

The presence of residual organic solvents (toxic impurities) may be hazardous to patients. Therefore, pharmacopoeias include articles (monographs) governing their definition and rationing. The contents of general pharmacopoeia articles of the State Pharmacopoeias of the Russian Federation, XII and XIII editions, monographs of the European Pharmacopoeia, and the U.S. Pharmacopoeia, their structures, and terminologies were comparatively analyzed. Two different approaches to rationing residual organic solvents in the active pharmaceutical substance, excipients, and medicines are noted. The paper shows a need for the further harmonization of Russian normative documents (NDs) for the impurities of residual organic solvents. It indicates that the draft NDs should include additional sections on methods for establishing a partial differential equation (PDE), by describing the principle in the determination of toxicity for each of the hazard classes, the formulas to calculate the PDE and all modifying factors. Emphasis is placed on the importance of complementing the draft with conceptual information sections.

Key words: impurity rationing, residual organic solvents, drugs, pharmacopoeias, draft general pharmacopoeia article.

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XII ed., part 1. Moscow: Scientific Centre For Expertise of Medical Application Products, 2008; 704 (in Russian).
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII ed. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/spisok-obschih-farmakopeynyh-statey>
3. The edition of the European pharmacopoeia in Russian. 7-ed., 2011 (in Russian).
4. USP. National formulary: selected updates and all new materials to USP 29 - NF 24 to USP 33-NF 28, inclusive: (TRANS. eng.). Moscow: GEOTAR-Media; 2012; 888 (in Russian).
5. European Pharmacopoeia 8.0. Council of Europe, Strasbourg, 2014.
6. United States Pharmacopoeia (USP 30) and the 25th edition of the National Formulary (NF 25) (e-book), 2007.
7. Tereshkina O.I., Guskova T.A. International experience of safety assessment of impurity compounds in drugs. Toxicological bulletin, 2010; 5: 32–5 (in Russian).
8. Tereshkina O. I. Modern criteria for evaluating the safety of medicinal drugs. Biomedicine, 2011; 3:119–24 (in Russian).
9. SanPIN 2.3.2. 1078-01 Hygienic safety requirements and nutritive value of food products. http://snipov.net/database/c_3624467195_doc_4293855259.html