







И.А. Прокопов 
Е.Л. Ковалева 
Е.Д. Минаева 
А.Д. Автушенко 

Примеси в лекарственных средствах животного происхождения (актуальные вопросы)

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация





✉ Прокопов Илья Алексеевич; Prokopov@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Негативным последствием антропогенной нагрузки на биосферу является неконтролируемое загрязнение экосистем органическими и неорганическими примесями, которые могут нести серьезные риски для здоровья человека. Поэтому разработка и производство лекарственных средств из источников животного происхождения требует риск-ориентированного изучения примесей, которые могут содержаться в конечном продукте. Цель работы – классифицировать примеси в лекарственных средствах животного происхождения, выделить и охарактеризовать специфичные группы примесей, предложить методологию контроля. В статье рассмотрены факторы, позволяющие сгруппировать примеси в лекарственных средствах животного происхождения: источник примеси – антропогенный или естественный; характер примеси – примесь, образующаяся в процессах производства, или примесь, присутствующая в сырье; природа примеси – родственная или посторонняя; наличие примеси – безусловно присутствующая в лекарственном средстве или возможно присутствующая. Авторами отмечено, что исходя из конкретных условий производства, происхождения сырья и предполагаемого применения препарата должен быть определен оптимальный подход к контролю содержания каждой группы примесей, обоснован выбор этапа, на котором следует контролировать ту или иную примесь: исходное сырье, фармацевтическая субстанция, этап производственного контроля или готовый лекарственный препарат. Регистрационное досье лекарственного препарата должно содержать исчерпывающие данные по выбору методологии контроля возможных примесей, такие как обоснование выбора этапа и детализация методов контроля, обоснование установленных нормативов, отчеты по определению уровня рисков.

Ключевые слова: лекарственные средства животного происхождения; сырье животного происхождения; примеси; происхождение примеси; оценка качества

Для цитирования: Прокопов И.А., Ковалева Е.Л., Минаева Е.Д., Автушенко А.Д. Примеси в лекарственных средствах животного происхождения (актуальные вопросы). *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(3):277–287. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-277-287>

I.A. Prokopov  ,
E.L. Kovaleva  ,
E.D. Minaeva  ,
A.D. Avtushenko 

Impurities in Animal-Derived Medicines (Relevant Issues)

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Ilya A. Prokopov; Prokopov@expmed.ru

ABSTRACT

The global anthropogenic load on the biosphere results in a potentially unmanageable problem of ecosystem pollution with organic and inorganic impurities, which may carry significant risks for human health. Therefore, the development and production of medicinal products from raw materials of animal origin require a careful risk-based assessment of impurities that may be found in the finished product. The aim of the study was to categorise the impurities in animal-derived medicines, identify and characterise specific impurity groups, and suggest a control methodology. The article reviews the factors that allow grouping impurities in animal-derived medicines, namely, the origin (anthropogenic or natural), type (process- or raw material-related), nature (product-related or foreign), and presence (inherent or potential impurities). The authors note the necessity of considering the specific production conditions, the origin of raw materials, and the intended use of medicinal products to determine an optimal control strategy for each impurity group and to justify the level at which a specific impurity should be controlled (the raw material, active substance, or finished product). A product's marketing authorisation application must contain comprehensive data on the choice of the control strategy for potential impurities, including a justification of the selected control level and the established limits, details of the chosen control procedures, and risk-assessment reports.

Key words: animal-derived medicinal products; raw material of animal origin; impurities; impurity origin; quality control

For citation: Prokopov I.A., Kovaleva E.L., Minaeva E.D., Avtushenko A.D. Impurities in animal-derived medicines (relevant issues). *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(3):277–287. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-277-287>

Введение

Принципиально важным аспектом при разработке лекарственного средства является баланс между его чистотой, сложностью и себестоимостью производства. Производство лекарственных средств с помощью химического синтеза является контролируемым и в целом прогнозируемым процессом, что позволяет относительно легко добиваться требуемых результатов. Получение лекарственных средств из сырья животного происхождения предполагает гораздо большую вариабельность исходных данных: разнородность сырья, сложность его состава, наличие инфекционных рисков [1, 2]. Одним из ключевых аспектов, требующих пристального и всестороннего изучения при разработке и производстве лекарственных средств животного происхождения, является их контаминация различными примесями, которые могут снижать терапевтический эффект и вызывать нежелательные реакции. Особенно опасны генотоксичные

примеси и примеси, способные накапливаться в организме человека и оказывать кумулятивное действие [3]. Источники примесей в лекарственных средствах животного происхождения различны – это и неполная очистка исходного сырья, и примеси, получаемые животными с пищей, и оборудование, используемое при производстве, и др. [4]. Факторами, определяющими приемлемую степень контаминации лекарственных средств, являются предполагаемые способ и частота применения, дозы, возраст пациентов и др. [5, 6].

В Российской Федерации, как и в ведущих зарубежных странах, на настоящий момент отсутствует нормативная база, определяющая общие подходы к контролю специфических примесей в лекарственных средствах животного происхождения. Принятые в соответствии с Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. «Правила проведения

исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза» хотя и распространяются на все виды биологических лекарственных средств, однако описанные в них подходы к контролю примесей применимы в подавляющей степени к биотехнологическим лекарственным средствам, представляющими собой белки. Приведенных в них общих указаний недостаточно для надлежащего выбора стратегии оценки примесей в лекарственных средствах животного происхождения. Имеющиеся частные фармакопейные статьи и монографии на конкретные широко используемые лекарственные средства животного происхождения затрагивают только спецификации фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, оставляя, как правило, за рамками требования к используемому для их производства сырью и другим факторам, влияющим на степень загрязнения готового продукта. Таким образом, отсутствие общей нормативной базы создает определенные сложности для формирования регистрационного досье и составления спецификаций качества, особенно для не описанных в фармакопеях лекарственных средств животного происхождения.

Цель работы – классифицировать примеси в лекарственных средствах животного происхождения, выделить и охарактеризовать специфичные группы примесей, предложить методологию контроля.

Обобщение данных может иметь научно-практическое значение для разработчиков лекарственных средств животного происхождения, для экспертных организаций, а также послужить основой для создания отечественной нормативной базы, определяющей подходы к стандартизации и контролю качества рассматриваемой группы лекарственных средств.

Актуальными являются также вопросы микробиологических контаминантов и вирусной безопасности лекарственных средств животного происхождения, однако задача рассмотрения данной проблематики в рамках статьи не ставилась. Также в статье не затрагиваются подробно вопросы контроля остаточных органических растворителей, поскольку к данной группе примесей применимы подходы, описанные в фармакопеях и руководстве Q3C Международной конференции по гармонизации (ICH).

Основная часть

Выделяют следующие факторы, по которым можно классифицировать примеси в лекар-

ственных средствах животного происхождения:

- происхождение примеси – антропогенное или естественное (нативное);
- характер примеси – примесь, связанная с производственным процессом, или примесь, присутствующая в сырье;
- природа примеси – родственная или посторонняя;
- наличие примеси – безусловно присутствующая в лекарственном средстве или возможно присутствующая.

К примесям, являющимся специфичными для лекарственных средств животного происхождения, относятся посторонние фармакологически активные вещества, попадающие в сырье с кормами – прежде всего это гормональные препараты и антибиотики [7, 8]. К наиболее часто используемым в животноводстве антибиотикам относятся антибиотики тетрациклиновой группы, пенициллины, стрептомицин, а также антибиотики, не применяемые для лечения человека, такие как гризин, цинкбацитрацин. Одной из основных проблем, связанных с использованием лекарственных средств, содержащих повышенное количество остаточных антибиотиков, является вероятность развития резистентности микроорганизмов. Кроме того, антибиотики, содержащиеся в лекарственных препаратах в виде примесей, способны вызывать диспепсические расстройства и аллергические реакции [9, 10].

Гормональные препараты используют для стимулирования роста животных, повышения усвояемости кормов и контроля репродуктивных функций. Наиболее распространенными являются эстрогены, андрогены, анаболические стероиды, инсулин, фитогормоны [11]. Ряд гормональных препаратов (в том числе тестостерона пропionate, тренболон ацетат, эстрадиол, зеранол, прогестерон, меленгестрола ацетат и бычий соматотропин) одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для использования у сельскохозяйственных животных [12].

Принципиальные подходы, определяющие контроль остаточного содержания фармакологически активных веществ в сырье, исчерпывающе изложены в нормативных документах, регламентирующих качество продукции для пищевой промышленности. Те же подходы применяются и для контроля сырья, используемого для производства лекарственных средств животного происхождения. Так, одним из актуальных

руководящих документов является Решение Коллегии ЕЭК от 13.02.2018 № 28 «О максимально допустимых уровнях остатков ветеринарных лекарственных средств (фармакологически активных веществ), которые могут содержаться в переработанной пищевой продукции животного происхождения, в том числе в сырье, и методиках их определения». Данный нормативный документ включает в себя перечень из 72 фармакологически активных веществ, подлежащих контролю в сырье животного происхождения, определяет вид животных, в тканях которых проводят определение остаточного содержания этих веществ, устанавливает требования к максимально допустимому количеству данных примесей в зависимости от вида сырья (продукции). Также нормативный документ содержит ссылки на соответствующие аналитические методики.

Основным сырьем, используемым для производства лекарственных средств животного происхождения, являются внутренние органы (субпродукты – мозг, печень, железы и др.) и специфические ткани (хрящевая ткань, слизистая оболочка и др.) животных. В тех случаях, когда в силу специфики сырья нормативы по содержанию нежелательных фармакологически активных веществ в общих документах отсутствуют, задачей разработчика лекарственного препарата является создание собственных стандартов, регламентирующих остаточное содержание нежелательных фармакологически активных веществ в используемом сырье. Регистрационное досье на лекарственный препарат животного происхождения должно содержать научно аргументированное обоснование установленно предельно допустимого уровня содержания примесей исходя из конкретных условий производства и предполагаемого применения лекарственного средства. Актуальной задачей является создание детализированной нормативной базы, определяющей единые подходы к установлению нормативов по предельно допустимому остаточному содержанию фармакологически активных примесей в сырье животного происхождения, используемом для производства лекарственных средств, а также в фармацевтических субстанциях.

Важной особенностью производства лекарственных средств животного происхождения

является многоэтапность технологического процесса, направленного на выделение действующего вещества или группы биологически активных веществ¹. Фармакологически активные компоненты имеют различную химическую природу и, соответственно, имеют различное сродство как к определенным тканям, так и к используемым на различных этапах технологического процесса растворителям. Данный факт приводит к рискам, связанным с вероятностью концентрирования примесных соединений в процессе производства, что обуславливает необходимость включения оценки данного фактора при разработке и валидации производственного процесса при определении критических этапов производства.

Согласно принятым при экспертизе регистрационного досье подходам в тех случаях, когда доказано, что концентрирования фармакологически активных примесей в процессе производства не происходит, допустимо проводить контроль их содержания только в исходном сырье. Во всех других случаях необходимо включать соответствующие показатели качества в спецификацию на фармацевтическую субстанцию, а в ряде случаев, таких как производство лекарственного препарата по непрерывному циклу, – в спецификацию на готовый лекарственный препарат.

Радионуклиды являются потенциальными примесями сырья, которое получают от животных, обитающих в естественной среде, прежде всего от животных морского происхождения². Радионуклиды, откладываясь преимущественно в донных отложениях, способны в существенных количествах накапливаться в организмах животных, что несет в себе безусловный риск в случае любого использования их человеком.

Основными источниками радиоактивных примесей являются выбросы радионуклидов в биосферу в результате ядерных испытаний, аварий на атомных электростанциях и других объектах атомной промышленности, утечек с предприятий, перерабатывающих радиоактивные отходы. Значительно реже источниками таких загрязнений являются естественные источники – первичные радиоактивные элементы в земной коре, продукты их распада и радионуклиды, образующиеся при взаимодействии космических

¹ Краснюк ИИ, Михайлова ГВ, Чижова ЕТ. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: Учебник для студентов сред. проф. учеб. заведений. М.: Академия; 2004.

² ГОСТ 32366-2013. Рыба мороженая.

ГОСТ 32744-2014. Рыба мелкая мороженая.

ТУ 9261-037-03886783-98. Мелкая морская рыба.

ТУ 9197-001-90615490-2013. Экстракт концентрированный из мелкой морской рыбы.

излучений³. Из большого количества радиоактивных изотопов основными контаминантами животного сырья, в том числе морского происхождения, являются цезий-137 (период полураспада 30,2 года) и стронций-90 (период полураспада 28,8 года). Цезий-137 относится к радионуклидам, относительно равномерно распределенным по тканям организма, основной риск которых связан с общим излучением. Стронций-90, являясь химическим аналогом кальция, накапливается преимущественно в костной ткани, что является критичным фактором риска развития лейкемии при попадании в организм человека [13].

Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд. (далее – ГФ РФ) предписывает проводить радиационный контроль лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов, установив общие требования к предельному содержанию цезия-137 на уровне не более 400 Бк/кг, стронция-90 – не более 200 Бк/кг. Аналогичные требования предъявляются ГФ РФ⁴ к рыбьему жиру, однако общих предписаний о необходимости контроля содержания радионуклидов в лекарственных средствах, получаемых из сырья животного происхождения, действующие в Российской Федерации фармакопейные стандарты не содержат.

Учитывая сродство радионуклидов к определенным тканям и органам животных [14], наиболее целесообразным является контроль их содержания в фармацевтической субстанции⁵. Контроль только исходного сырья может быть недостаточным в связи с тем, что различные этапы производства могут приводить к повышению концентрации радионуклидов вследствие использования растворителей, имеющих сродство к радионуклидам, вымыванию неконтаминированных радионуклидами фракций и по ряду других причин.

Также следует отметить, что контроль радиационного загрязнения актуален не только для лекарственных средств, получаемых от животных морского происхождения. Для обеспечения надлежащей радиационной безопасности лекарственных средств, получаемых

от сельскохозяйственных животных (крупный рогатый скот, свиньи и т.д.), производитель должен выработать алгоритмы и процедуры, обеспечивающие минимизацию рисков, связанных с возможностью использования контаминированного радионуклидами сырья. Должны быть разработаны критерии выбора поставщиков, предусмотрен их мониторинг, а также проводиться входной контроль сырья по показателю «Радионуклиды» (в зависимости от региона – выборочный или постоянный).

Еще одним типом потенциальных примесей, присущих лекарственным средствам, получаемым из сырья животного происхождения, являются пестициды и ряд других токсикантов, используемых в сельском хозяйстве для борьбы с различными вредителями, сорными растениями, болезнями и т.д. В отличие от радионуклидов пестициды преднамеренно вносятся в окружающую среду, имеют тенденцию к накоплению и глобальный ареал применения [15]. Наиболее опасными являются пестициды, относящиеся к группе стойких органических загрязнителей, преимущественно – хлорорганические пестициды (гексахлорциклогексан, гексахлоран, альдрин и множество других). Помимо того что данные вещества сами по себе токсичны, они также являются предшественниками диоксинов и диоксиноподобных веществ. Усугубляет их потенциальный вред способность накапливаться в окружающей среде, концентрироваться в пищевой цепи, подвергаться чрезвычайно медленной биотрансформации и элиминации. Современная нормативная база, регламентирующая предельное содержание пестицидов в окружающей среде (в том числе в продуктах питания)⁶, содержит перечень из 603 веществ, подлежащих контролю, из них более 100 соединений необходимо контролировать в животной продукции.

Необходимость контроля исходного сырья животного происхождения, используемого для производства лекарственных средств, особенно актуальна, учитывая отсутствие надлежащей нормативной базы, предписывающей осуществлять контроль остаточного содержания пестицидов в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах животного

³ Schroevers W. Naturally occurring radioactive materials in construction: integrating radiation protection in reuse (COST action Tu1301 NORM4BUILDING). Woodhead Publ.; 2017.

⁴ ФС.3.7.0001.18 Печени рыб жирное. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

⁵ Howard B. Environmental pathways of radionuclides to animal products in different farming and harvesting systems. In: Naletoski I, Luckins AG, Viljoen G, eds. Nuclear and radiological emergencies in animal production systems, preparedness, response and recovery. Berlin: Springer; 2021. P. 53–105. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-63021-1>

⁶ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 10.05.2018 № 33 «Об утверждении гигиенических нормативов ГН 1. 2.3539-18 «гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды».

происхождения. В настоящий момент в ГФ РФ представлена только одна ФС.3.7.0001.18 «Печени рыб масло жирное» (рыбий жир)⁷, согласно которой нормируется предельное содержание суммы хлорорганических пестицидов (0,05 мг/кг).

Одной из самой опасных групп примесей в лекарственных средствах животного происхождения являются диоксины и их производные – токсианты, обладающие генотоксическим, онкогенным, тератогенным и общетоксическим действием [16]. Как правило, диоксины образуются в качестве побочного продукта при производстве гербицидов [17]. Монография Европейской фармакопеи на рыбий жир, полученный от фермерских хозяйств⁸, предписывает осуществлять контроль диоксинов и диоксиноподобных полихлорированных бифенилов с использованием методов и ограничений в соответствии с требованиями, установленными в Европейском союзе, или другими применимыми нормами. В обновленной монографии Фармакопеи США на концентрат этиловых эфиров рыбьего жира с омега-3 кислотами⁹ предусмотрен контроль содержания диоксинов, фуранов и диоксиноподобных полихлорированных бифенилов: сумма полихлорированных дибензопарадиоксинов и полихлорированных дибензофуранов не более 2 пг/г, сумма всех диоксинов, фуранов и диоксиноподобных полихлорированных бифенилов – не более 10 пг/г.

Элементные примеси, в отличие от рассмотренных выше групп примесей, не являются специфичной для лекарственных средств животного происхождения группой, а присущи практически всем лекарственным средствам. Особенностью данной группы примесей применимо к животному сырью является повышенная вероятность контаминации вследствие ряда антропогенных факторов, связанных с загрязнением окружающей среды. Так, согласно ОФС.1.1.0006.15 ГФ РФ¹⁰ необходимо проводить контроль остаточного содержания мышьяка в фармацевтических субстанциях, получаемых из сырья животного происхождения. Содержание мышьяка не должно превышать 0,0001%. Ранее

упомянутая ФС.3.7.0001.18¹¹ помимо мышьяка предусматривает контроль содержания меди, свинца, цинка и ртути атомно-абсорбционным методом с нормами не более 0,0001, 0,00005, 0,0004 и 0,00003% соответственно. Показательно, что монография Фармакопеи США на хондроитин сульфат натрия, полученный из акульих хрящей¹², предусматривает обязательный контроль мышьяка (не более 0,0002%), кадмия (не более 0,0001%), свинца (не более 0,0001%) и ртути (не более 0,0001%). Для хондроитина сульфата натрия, полученного от крупного рогатого скота, свиньи или птицы контроль элементных примесей не предусмотрен. Приведенный перечень элементных примесей является минимально необходимым для контроля качества данного конкретного лекарственного средства, но не является исчерпывающим. Производители и разработчики лекарственных средств при составлении спецификации должны аргументированно обосновывать выбор элементных примесей, подлежащих контролю в лекарственных средствах животного происхождения, предоставлять исчерпывающие данные по профилю элементных примесей в исходном сырье и готовом лекарственном средстве.

Специфичной группой примесей фармацевтических субстанций животного происхождения и органолептических являются балластные соединения, которые не полностью удаляются в процессе очистки исходного сырья. К таким сопутствующим примесям относятся жиры, белки, нуклеиновые кислоты. Так, в монографиях на панкреатин зарубежных фармакопей¹³ предусмотрено определение остаточного содержания жира (не более 3,0% и не более 5,0% соответственно). Монография Европейской фармакопеи «Heparin sodium»¹⁴ предписывает контролировать остаточное содержание белка (не более 0,5 %) и нуклеиновых кислот (по предельному значению оптической плотности при 260 нм). Согласно Фармакопее США¹⁵ предельное суммарное содержание нуклеиновых кислот в гепарине натрия не должно превышать 0,1%; для анализа предусмотрено использование высокоспецифичного метода ВЭЖХ,

⁷ ФС.3.7.0001.18 Печени рыб масло жирное. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

⁸ Monograph 1910 Salmon oil, farmed. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

⁹ Monograph Fish oil Omega-3 acid ethyl esters concentrate. United States Pharmacopoeia. 44th ed. USP44–NF39. Rockville, MD; 2021.

¹⁰ ОФС.1.1.0006.15 Фармацевтические субстанции. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

¹¹ ФС.3.7.0001.18 Печени рыб масло жирное. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

¹² Monograph Fish oil Omega-3 acid ethyl esters concentrate. United States Pharmacopoeia. 44th ed. USP44–NF39. Rockville, MD; 2021.

¹³ Monograph Pancreatin. United States Pharmacopoeia. 44th ed. USP44–NF39. Rockville, MD; 2021.

Monograph 0350 Pancreas powder. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

¹⁴ Monograph 0333 Heparin sodium. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

¹⁵ Monograph Heparin sodium. United States Pharmacopoeia. 44th ed. USP44–NF39. Rockville, MD; 2021.

позволяющего определить содержание 9 нуклеотидов и родственных соединений (уридин, гуанозин, цитидин, тимидин, аденозин, 2'-дезоксаденозин, 2'-дезоксигуанозин, 2'-дезоксцитидин, 5-метил-2'-дезоксцитидин). Для определения белковых примесей в гепарине натрия Фармакопея США¹⁶ предлагает использовать количественный спектрофотометрический метод, предельное содержание установлено на уровне 0,1%.

Нельзя не упомянуть родственные примеси лекарственных средств животного происхождения, несмотря на то что данная группа примесей не является сугубо специфичной, а характерна для всех типов лекарственных средств. ОФС.1.1.0023.18 ГФ РФ «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах» определяет родственные примеси как технологические примеси и продукты деструкции действующего вещества, при этом к технологическим примесям относятся примеси, присутствие которых обусловлено технологическим процессом производства фармацевтической субстанции. Необходимо уточнить, что к родственным примесям относятся родственные по химической структуре к действующему компоненту / активной фракции примеси, которые образуются в процессе производства или хранения лекарственного средства или возникают в результате воздействия факторов окружающей среды или взаимодействия с материалом первичной упаковки и укупорочных средств.

Хрестоматийным примером родственных примесей являются гиперсульфатированные гликозаминогликаны в гепарине натрия, в частности гиперсульфатированный хондроитин сульфат. Данная примесь ответственна за ряд случаев, связанных с существенными побочными эффектами аллергического типа и острой гипотензией [18, 19]. Согласно требованиям Фармакопеи США¹⁷ данная примесь должна отсутствовать в фармацевтической субстанции, при этом ее отсутствие подтверждается двумя независимыми методами – ¹H-ЯМР и ВЭЖХ.

К охарактеризованным родственным примесям относятся дез-Ala-апротинин и дез-Ala-дез-Gly-апротинин в фармацевтической субстанции апротинина (согласно монографии Европейской фармакопеи¹⁸ определяются методом капил-

лярного электрофореза, их содержание не должно превышать 8,0 и 7,5% соответственно), ненасыщенные дисахариды в хондроитина сульфате, образующиеся при разрушении N-ацетилгексозаминидной связи (согласно Фармакопее США¹⁹ определяются методом ВЭЖХ, суммарное содержание не должно превышать 10%), родственные пептиды протамина сульфата – пептиды помимо пептидов А, В, С и D (согласно Европейской фармакопее²⁰ определяются методом ВЭЖХ – суммарное содержание не более 8,0%) и ряд других. Родственными примесями лекарственных средств животного происхождения, представляющих собой комплекс активных веществ, например низкомолекулярных пептидов и аминокислот, являются высокомолекулярные пептиды и белки. Родственными примесями сурфактантов – фосфолипиды, не обладающие фармакологической активностью и т.д. [20, 21]. В целом можно заключить, что структура родственных примесей в лекарственных средствах животного происхождения чрезвычайно разнообразна, а подходы к их определению и нормированию требуют индивидуального подхода для каждого конкретного лекарственного средства.

Таким образом, регистрационное досье на лекарственные средства животного происхождения должно включать в себя сведения о следующих группах примесей.

1. Примеси, образующиеся в результате процесса производства, присутствие которых связано с технологией производства (остаточные органические растворители, тяжелые металлы, анионы и катионы). Контроль данных примесей следует осуществлять в фармацевтических субстанциях. В тех случаях, когда используется непрерывный цикл производства, предполагающий получение лекарственного препарата непосредственно из сырья, минуя стадию выделения фармацевтической субстанции, или имеет место возможность контаминации данными примесями в процессе производства лекарственного препарата, контроль примесей процесса должен быть предусмотрен в готовом лекарственном препарате. При установлении нормативов по предельному содержанию данной группы примесей следует использовать общие подходы, описанные в соответствующих руководствах ICH: Q(3)C «Примеси: руководство по остаточным

¹⁶ Там же.

¹⁷ Monograph Heparin sodium. United States Pharmacopeia. 44th ed. USP44–NF39. Rockville, MD; 2021.

¹⁸ Monograph 0580 Aprotinin. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

¹⁹ Monograph Chondroitin sulfate sodium. United States Pharmacopeia. 44th ed. USP44–NF39. Rockville, MD; 2021.

²⁰ Monograph 0569 Protamine sulfate. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

растворителям»²¹ и Q(3)D «Руководство по элементным примесям»²².

2. Родственные примеси, образующиеся в результате химического изменения компонентов лекарственного средства в процессе воздействия различных факторов. К родственным примесям относятся технологические примеси и продукты деструкции действующего вещества/активной фракции. Контроль данных примесей следует осуществлять в фармацевтических

субстанциях (технологические примеси и продукты деструкции) и в готовом лекарственном препарате (продукты деструкции).

3. Сопутствующие примеси, присутствующие в исходном сырье животного происхождения в силу его специфики, которые не удаляются полностью в процессе производства (например, жиры, белки, нуклеиновые кислоты и их фрагменты). Данные примеси имеют естественное происхождение. Контроль данных примесей

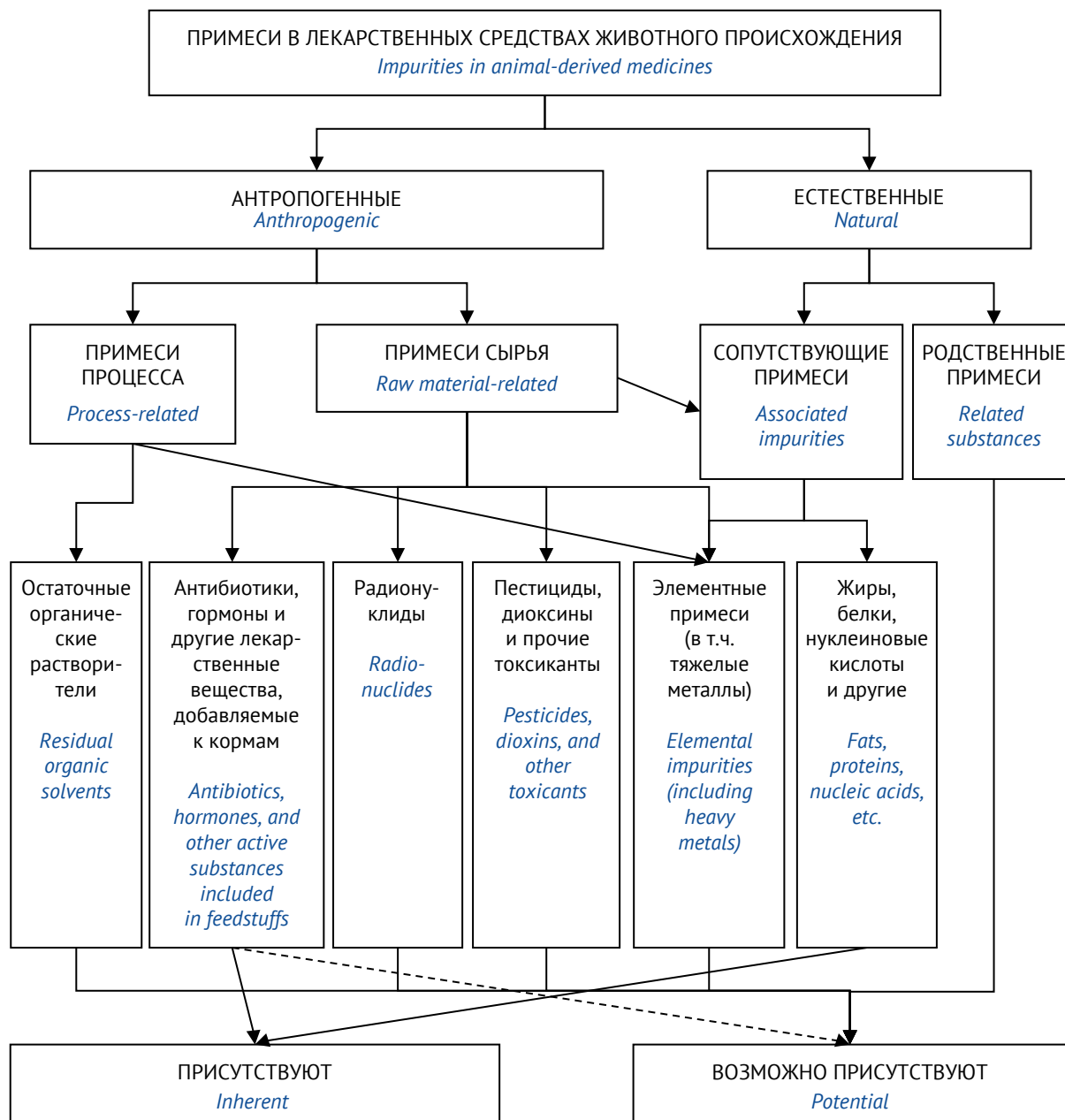


Рис. 1. Классификация примесей в лекарственных средствах животного происхождения

Fig. 1. Impurity classification for animal-derived medicines

²¹ ICH Q3C (R6) Impurities: guideline for residual solvents, 2016.

²² ICH Q3D (R1) Guideline on elemental impurities, 2019.

следует осуществлять в фармацевтических субстанциях.

4. Антропогенные посторонние примеси, присутствующие в исходном сырье животного происхождения в силу условий выращивания и содержания животных, которые не удаляются полностью в процессе производства (например, антибиотики или вещества, стимулирующие рост). Контроль данных примесей следует осуществлять в исходном сырье и в фармацевтической субстанции в случае концентрирования посторонних агентов.

5. Посторонние, как правило антропогенные, примеси, возможно, присутствующие в исходном сырье животного происхождения, наличие которых связано с экологической обстановкой в месте обитания животного, его пищевым рационом (например, тяжелые металлы, мышьяк, радионуклиды, пестициды, диоксины). Контроль данных примесей следует осуществлять в исходном сырье и в фармацевтической субстанции в случае концентрирования посторонних агентов.

Следует отметить, что не всегда ту или иную группу примесей можно однозначно отнести к конкретной группе. Например, источник контаминации тяжелыми металлами может быть связан с используемым производственным оборудованием, с упаковкой лекарственного средства, с экологической обстановкой в месте обитания животного [22]. Схематическая классификация примесей в лекарственных средствах животного происхождения приведена на рисунке 1 (пунктиром обозначена неопределенность в отношении сырья, полученного из животных, обитающих в дикой природе).

При определении требований, предъявляемых к качеству сырья, фармацевтических субстанций и готовых лекарственных препаратов, в обязательном порядке следует принимать во внимание способ применения (парентеральный, эндотрахеальный, пероральный, наружный), длительность применения лекарственного препарата, целевую группу пациентов (новорожденные, детский возраст, взрослые пациенты),

а также глубину и степень переработки сырья в процессе производства.

Заключение

Разнообразие используемого сырья, вариантов производства, сложность химического состава и большая в сравнении с синтетическими лекарственными средствами межсерийная вариативность лекарственных средств животного происхождения обуславливают определенную сложность в выборе надлежащих методологических подходов к оценке примесных соединений. Исходя из конкретных условий производства, происхождения сырья и предполагаемого применения препарата должен быть определен оптимальный подход к контролю содержания каждой группы примесей, обоснован выбор уровня, на котором следует контролировать ту или иную примесь (исходное сырье, фармацевтическая субстанция, производственный процесс или готовый лекарственный препарат). Стратегия контроля примесей в лекарственных средствах животного происхождения должна представлять собой многоступенчатую риск-ориентированную систему, включающую как мониторинг критических условий и параметров производства, так и рутинный контроль содержания примесей в сырье, фармацевтической субстанции и лекарственном препарате. Регистрационное досье лекарственного препарата должно содержать исчерпывающие данные по выбору методологии контроля, такие как обоснование уровня и детализации контроля, обоснование установленных нормативов, отчеты по определению уровня рисков. В настоящее время для включения в ГФ РФ подготовлен проект ОФС «Фармацевтические субстанции животного происхождения», который будет являться базовым нормативным документом, определяющим основные подходы к стандартизации рассматриваемой группы лекарственных средств. Актуально дальнейшее совершенствование действующих и создание новых современных фармакопейных стандартов, направленных на обеспечение безопасности лекарственных средств, полученных из сырья животного происхождения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, International Natural Product Sciences Taskforce, Supuran CT. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):200–16. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>
2. Makurvet FD. Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient access. *Med Drug Discov.* 2021;9:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100075>
3. Bercu JP, Hoffman WP, Lee C, Ness DK. Quantitative assessment of cumulative carcinogenic risk for multiple genotoxic impurities in a new drug substance. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2008;51(3):270–7. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.04.011>
4. Prokopov IA, Kovaleva EL, Minaeva ED, Pryakhina EA, Savin EV, Gamayunova AV, et al. Animal-derived medicinal products in Russia: cur-

- rent nomenclature and specific aspects of quality control. *J Ethnopharmacol.* 2019;240:111933. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111933>
5. Liu K, Chen C. Determination of impurities in pharmaceuticals: why and how? In: Pereira P, Xavier S, eds. *Quality Management and Quality Control*. 2019. <https://doi.org/10.5772/intechopen.83849>
 6. Pilaniya K, Chandrawanshi HK, Pilaniya U, Manchandani P, Jain P, Singh N. Recent trends in the impurity profile of pharmaceuticals. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010;1(3):302–10. <https://doi.org/10.4103/0110-5558.72422>
 7. Bacanlı M, Başaran N. Importance of antibiotic residues in animal food. *Food Chem Toxicol.* 2019;125:462–6. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033>
 8. Baynes RE, Dedonder K, Kissell L, Mzyk D, Marmulak T, Smith G, et al. Health concerns and management of select veterinary drug residues. *Food Chem Toxicol.* 2016;88:112–22. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.12.020>
 9. Мурленков НВ. Проблемы и факторы развития антибиотикорезистентности в сельском хозяйстве. *Биология в сельском хозяйстве.* 2019;(4):11–4. [Murlenkov NV. Problems and factors of development of antibiotic resistance in agriculture. *Biologiya v sel'skom khozyaystve = Biology in Agriculture.* 2019;(4):11–4 (In Russ.)]
 10. Чаплыгина ОС, Просеков АЮ, Белова ДД. Определение остаточного количества антибиотиков в продуктах животного происхождения. *Вестник Воронежского государственного университета инженерных технологий.* 2022;84(1):140–8. [Chaplygina OS, Prosekov AYU, Belova DD. Determination of antibiotic residues in animal products. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta inzhenernykh tekhnologiy = Proceedings of the Voronezh State University of Engineering Technologies.* 2022;84(1):140–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.20914/2310-1202-2022-1-140-148>
 11. Шамберев ЮН. Влияние гормональных и субстратных препаратов на рост, обмен веществ и адаптивные способности животных. *Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии.* 2007;(4):111–21. [Shamberev YuN. Influence of hormonal and substrate preparations on growth, metabolism and adaptive abilities of animals. *Izvestiya Timiryazevskoy selskokhozyaystvennoy akademii = Proceedings of the Timiryazev Agricultural Academy.* 2007;(4):111–21 (In Russ.)]
 12. Nachman KE, Smith TJ. Hormone use in food animal production: assessing potential dietary exposures and breast cancer risk. *Curr Environ Health Rep.* 2015;2(1):1–14. <https://doi.org/10.1007/s40572-014-0042-8>
 13. Исамов НН, Исамов (мл.) НН, Рудаков АП, Сидорова ЕВ. Дезактивация сельскохозяйственных животных при авариях на предприятиях ядерно-топливного цикла. *Проблемы анализа риска.* 2005;2(3):221–30. [Isamov NN, Isamov (Jr.) NN, Rudakov AP, Sidorova EV. Decontamination of farm animals in accidents at nuclear fuel cycle facilities. *Problemy analiza riska = Risk Analysis Problems.* 2005;2(3):221–30 (In Russ.)]
 14. Olobatoko RY, Mathuthu M. Radionuclide exposure in animals and the public health implications. *Turkish J Vet Animal Sci.* 2015;39(4):381–8. <https://doi.org/10.3906/vet-1502-85>
 15. Лаврухина ОИ. Химическая безопасность продуктов питания: контроль и нормирование содержания пестицидов в продукции животноводства. *Химическая безопасность.* 2019;3(1):154–65. [Lavrukina OI. Chemical safety of food products: control and regulation of pesticide content in livestock production. *Khimicheskaya bezopasnost' = Chemical Safety Science.* 2019;3(1):154–65 (In Russ.)] <https://doi.org/10.25514/CHS.2019.1.15012>
 16. *Продовольственная безопасность и развитие рынка продовольственных товаров в современных социально-экономических условиях.* Сборник по итогам Региональной научно-практической конференции. Коломна; 2016. [*Food security and development of the food market in modern socio-economic conditions.* Proceedings of the Regional scientific and practical conference. Kolomna; 2016 (In Russ.)]
 17. Николаева ЛА, Игнатьева ЛП, Савченков МФ. Факторы риска загрязнения окружающей среды диоксинсодержащими соединениями. *Здоровье населения и среда обитания.* 2020;(1):39–43. [Nikolaeva LA, Ignatieva LP, Savchenkov MF. Risk factors for environmental pollution with dioxin-containing compounds. *Zdorovie naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment.* 2020;(1):39–43 (In Russ.)] <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-322-1-39-43>
 18. Guerrini M, Beccati D, Shriver Z, Naggi A, Viswanathan K, Bisio A, et al. Oversulfated chondroitin sulfate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. *Nat Biotechnol.* 2008;26(6):669–75. <https://doi.org/10.1038/nbt1407>
 19. Corbier A, Berre N, Rampe D, Meng H, Lorenz M, Vicat P, et al. Oversulfated chondroitin sulfate and OSCS-contaminated heparin cause dose- and route-dependent hemodynamic effects in the rat. *Toxicol Sci.* 2011;121(2):417–27. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr072>
 20. Shahjahan M, Afzal M, Dhamsi MSI. Characterization of impurities in nonionic surfactants and their effect on ultraviolet light absorbers. *J Environ Sci Health A.* 1992;27(6):1459–75.
 21. Angelini G, Rigano L, Foti C, Vena GA, Grandolfo M. Contact allergy to impurities in surfactants: amount, chemical structure and carrier effect in reactions to 3-dimethylaminopropylamine. *Contact Dermatitis.* 1996;34(4):248–52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1996.tb02194.x>
 22. Дорожкин ВИ, Смирнов АМ, Попов ПА, Гуненкова НК. Основные направления научной деятельности по обеспечению качества и биологической безопасности животноводческой продукции и охраны окружающей среды. *Российский журнал «Проблемы ветеринарной са-*

нитарии, гигиены и экологии». 2021;(2):104–13.
[Dorozhkin VI, Smirnov AM. Popov PA, Gunenkova NK. Main directions of scientific activity on ensuring quality and biological safety of livestock

products and environmental protection. *Russian Journal «Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology»*. 2021;(2):104–13 (In Russ.)]
<https://doi.org/10.36871/vet.san.hygiene.ecol.202102001>

Вклад авторов. И.А. Прокопов – разработка концепции статьи, критический анализ литературы, написание и оформление текста рукописи; Е.Л. Ковалева – ответственность за все аспекты работы и целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Е.Д. Минаева – сбор и анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; А.Д. Автушенко – сбор и анализ данных литературы, редактирование текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

Конфликт интересов. Е.Л. Ковалева является членом редколлегии журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Ilya A. Prokopov—elaboration of the study concept, critical review of literature, drafting and formatting of the text of the manuscript; Elena L. Kovaleva—supervision over the study; responsibility for the integrity of the article, approval of the final version of the manuscript for publication; Elena D. Minaeva—collection and analysis of literature, editing of the text of the manuscript; Anastasia D. Avtushenko—collection and analysis of literature, editing of the text of the manuscript.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

Conflict of interest. Elena L. Kovaleva is a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Прокопов Илья Алексеевич, канд. фарм. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-3233>
Prokopov@expmed.ru

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>
Kovaleva@expmed.ru

Минаева Елена Дмитриевна.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2379-251X>
minaevaed@expmed.ru

Автушенко Анастасия Дмитриевна.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-5824>
avtushenkoa@expmed.ru

Ilya A. Prokopov, Cand. Sci. (Pharm.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4603-3233>
Prokopov@expmed.ru

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4163-6219>
Kovaleva@expmed.ru

Elena D. Minaeva.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2379-251X>
minaevaed@expmed.ru

Anastasia D. Avtushenko.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7418-5824>
avtushenkoa@expmed.ru

Статья поступила 05.07.2022
После доработки 31.08.2022
Принята к печати 31.08.2022

Article was received 5 July 2022
Revised 31 August 2022
Accepted for publication 31 August 2022