

## РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭЛЕМЕНТОВ С НЕУСТАНОВЛЕННЫМ ЗНАЧЕНИЕМ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМОГО СУТОЧНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ПРЕПАРАТАХ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

© Щукин В.М., Кузьмина Н.Е., Хорольская Е.А., Жигилей Е.С.

**Научный центр экспертизы средств медицинского применения (НЦЭСМП)**

Россия, 127051, г. Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

При оценке риска элементных примесей, для которых не установлено предельно допустимое суточное воздействие (PDE), но которые присутствуют в лекарственном препарате, необходимо руководствоваться требованиями относительно их допустимого содержания, указанными в соответствующих нормативных документах. Ряд элементов с неустановленным значением PDE характеризуется референтными дозами воздействия (RfD), превышение которых связывают с неканцерогенным риском.

**Цель** – на основе обобщения требований нормативных документов производителей препаратов альбумина человека, факторов свертывания крови и инсулина к допустимому содержанию элементов с неустановленными значениями PDE оценить неканцерогенные риски их негативного воздействия на организм человека.

**Материалы и методы.** Объекты исследования – нормативная документация производителей альбумина человека, факторов свертываемости крови и инсулина, материалы национальных и региональных фармакопей, государственный реестр лекарственных средств. В работе использован информационно-аналитический метод исследования.

**Результаты.** Проведен анализ и обобщение требований нормативной документации производителей относительно допустимого содержания элементов с неустановленными значениями PDE (K, Na, Al для альбуминов; Ca, Na, Al – для препаратов факторов свертывания крови человека; Zn – для инсулинов) и соответствующих методов их определения. Для Al и Zn проведена оценка неканцерогенных рисков их негативного воздействия.

**Заключение.** Установлено, что воздействие Al и Zn на здоровье человека при потреблении максимальных терапевтических доз указанных лекарственных препаратов характеризуется как допустимое и не создает риска развития неканцерогенных эффектов. Использование фармакопейного метода определения Al в альбуминах ведет к риску получения ложно-отрицательных результатов.

**Ключевые слова:** альбумин человека; факторы свертывания крови человека; инсулин; риск-ориентированный подход; элементная примесь; неканцерогенный риск; коэффициент опасности.

**Щукин Виктор Михайлович** – канд. фарм. наук, гл. эксперт, НЦЭСМП, г. Москва. ORCID iD: 0000-0001-9440-0950. E-mail: Schukin@expmed.ru (автор, ответственный за переписку).

**Кузьмина Наталия Евгеньевна** – д-р хим. наук, нач. лаборатории спектральных методов анализа, НЦЭСМП, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-9133-0835. E-mail: KuzminaN@expmed.ru

**Хорольская Елена Александровна** – эксперт 2 категории, НЦЭСМП, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-4813-4740. E-mail: blinkovaea@expmed.ru

**Жигилей Евгения Сергеевна** – эксперт 1 категории, НЦЭСМП, г. Москва. ORCID iD: 0000-0002-1637-9081. E-mail: lismanes@expmed.ru

В настоящее время в области контроля качества лекарственных средств (ЛС) наблюдается тенденция перехода от принципа безвредности к принципу допустимости пренебрежимо малого риска негативного воздействия примесей элементов, поступающих в организм вместе с суточной терапевтической дозой ЛС. Основной подход к оценке и контролю содержания примесей элементов в ЛС, базирующийся на использовании принципов управления рисками, представлен в нормативной документации Международного Совета по гармонизации технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком (ICH) [1], в Фармакопее Евразийского экономического союза (ФЕАЭС) [2] и в отечественной фармакопее XV издания (ГФ РФ XV) [3]. Следует отметить, что фармакопейные требования к контролю содержания примесей элементов в ЛС детально проработаны для

синтетических фармацевтических субстанций, произведенных из них лекарственных препаратов, а также для ЛС, содержащих очищенные белки и полипептиды (в том числе рекомбинантные), их компоненты и производные. Для этих ЛС определены перечень элементов, подлежащих учету при оценке рисков (Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt, Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr), и значения их предельно допустимого суточного воздействия (PDE) при различных путях введения.

В фармакопейных статьях ОФС 2.3.10.0 «Примеси элементов» ФЕАЭС и ОФС 1.1.0040 «Элементные примеси» ГФ РФ XV допустимые риски оценивают с помощью предельно допустимых суточных концентраций примесей, которые рассчитывают на основе значений PDE. Как следствие, действие этих ОФС не распространяется на элементы с неустановленными значениями PDE

(Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W, Zn и т.д.) и на ЛС, их содержащие (например, препараты биологического происхождения: альбумины, факторы свертывания крови, инсулины). Следует подчеркнуть, что ряд элементов с неустановленным значением PDE (например, Al, B, Fe, Mn, W, Zn) характеризуется референтными или безопасными дозами воздействия (RfD), превышение которых связывают с ожидаемым ростом заболеваемости населения (так называемым неканцерогенным риском). Поэтому риски негативного воздействия можно рассчитывать и на основе значений RfD. Величина RfD (синоним допустимое суточное поступление, ADI) представляет собой меру суточного воздействия химического вещества в течение всей жизни, которое не приводит к возникновению неприемлемого риска для здоровья чувствительных групп населения [4]. Она характеризует нижний уровень риска негативного воздействия. Величина PDE представляет собой дозу химического вещества, которая не вызовет негативных последствий, если человек подвергается воздействию этой дозы ежедневно в течение всей жизни [5] и характеризует верхний уровень риска негативного воздействия. Обе величины PDE и RfD являются количественными параметрами, используемыми при оценке неканцерогенных рисков негативного воздействия химических веществ. В литературе представлены примеры учета содержания элементов с неустановленными значениями PDE (Al, Fe, Mn, W, Zn) при оценке рисков применения различных лекарственных препаратов [6-8].

Следует отметить, что элементы с неустановленными значениями PDE, характеризующиеся примесными концентрациями относительно действующих веществ ЛС, классифицируются в зависимости от пути поступления в ЛС вспомогательные вещества (внесены в ЛС преднамеренно для усиления его терапевтического действия) и собственно примеси (внесены в ЛС из производственного оборудования или из реактивов, используемых в ходе технологического процесса). Содержание элементов-примесей с неустановленными значениями PDE в ЛС нормируется в случае, если для них установлены значения RfD (например, в Американской фармакопее содержание Al нормируется во всех парентеральных препаратах [9]). Содержание в ЛС элементов с неустановленными значениями PDE, относящихся к категории вспомогательных веществ, нормируется независимо от наличия установленных значений RfD. Вспомогательные вещества существенно влияют на свойства ЛС (например, для препаратов биологического происхождения они выполняют функцию стабилизаторов, обеспечивают необходимый водно-электролитный баланс, влияют на высвобождение

действие действующего вещества в организме и т.д.). Отклонение содержания таких элементов от нормы ухудшает качество препаратов, что вызывает риск их негативного воздействия на организм человека.

Хотя ОФС 1.1.0040 «Элементные примеси» ГФ РФ XV не распространяется на элементы с неустановленным значением PDE, в ней указано, что «в индивидуальных случаях при оценке риска элементных примесей, для которых PDE не установлен ..., но которые могут содержаться и/или преднамеренно включаться в лекарственный препарат, необходимо руководствоваться требованиями относительно допустимого содержания таких элементов и соответствующими методами их определения, указанными в соответствующих нормативных документах, при наличии» [4]. Так как в правовом поле Российской Федерации отсутствуют отдельные нормативные акты, регулирующие контроль над элементами с неустановленными значениями PDE в ЛС, актуально обобщить требования НД отечественных и зарубежных производителей препаратов биологического происхождения, содержащие такие элементы.

Цель данного исследования – на основе обобщения требований нормативных документов производителей препаратов альбумина человека, факторов свертывания крови и инсулина к допустимому содержанию элементов с неустановленными значениями PDE оценить неканцерогенные риски их негативного воздействия на организм человека. Данные препараты биологического происхождения широко используются в медицинской практике и помогают пациентам с различными заболеваниями. Полученная информация позволит сформулировать конкретные рекомендации для внесения изменений в соответствующие фармацевтические статьи (ФС) отечественной фармакопеи в связи с переходом на риск-ориентированную стратегию контроля качества ЛС.

В качестве объектов исследования использовали нормативную документацию отечественных и зарубежных производителей альбумина человека, факторов свертываемости крови и инсулина, прошедших экспертизу качества в ФГБУ НЦЭСМП, а также материалы ГФ РФ XIV и ГФ РФ XV, Европейской фармакопеи 10 издания, версии 10.5 (Ph. Eur. 10.5), Фармакопеи США 43 издания, национальный формуляр 38 (USP 43-NF 38), Японской фармакопеи XVII издания (JP XVII), ФЕАЭС, Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС) [10]. В работе использован информационно-аналитический метод исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ*Альбумин человеческий*

Альбумин человека является высокомолекулярным белком, полученным из плазмы крови доноров, который обеспечивает транспортную функцию и поддержание коллоидно-осмотического давления в организме человека [11, 12]. Данный лекарственный препарат в медицинской практике применяют, как правило, в виде инъекций под кожу или вену в концентрациях 5-25%. В отечественной [13] и европейской [14] фармакопеях в альбумине человека контролируют содержание трех элементов с установленным значением PDE: Al, K, Na. Нормы на содержание Al (не более 200 мкг/л) и K (не более 0,05 ммоль/г) совпадают в обеих фармакопеях, а на Na различаются. Так, в ГФ РФ XIV нормируется диапазон содержания Na (90-160 ммоль/л), в то время как Ph. Eur. 10.5 ограничивается нормированием верхней границы содержания этого элемента (не более 160 ммоль/л). В USP 43-NF 38 примеси в альбумине человека не идентифицированы [15], но для парентеральных препаратов регламентируется контроль содержания Al [9]. В ФЕАС нет монографии на альбумин человека.

Нормирование Al связано с использованием гидроксида алюминия в ходе технологического процесса объемного концентрирования альбуминов [16]. Кроме того, данная примесь попадает в альбуминовую продукцию вместе с химическими веществами, применяемыми для регулирования pH и концентрации электролитов, а также из фильтрующих материалов (диатомовые фильтры) и стеклянной упаковки [17]. Нормирование содержания Na и K связано с тем, что данные вспомогательные вещества обеспечивают необходимый водно-электролитный баланс в препаратах альбумина [18].

Пределы содержания нормируемых элементов из НД производителей альбуминов человека различных стран приведены в таблице 1.

Так, большинство отечественных производителей альбуминов независимо от их дозировки используют фармакопейные нормы содержания Al, K, Na. В то же время некоторые из них ужесточают нормы содержания K в зависимости от дозировки препарата (5 ммоль/л для дозировки 10%, что соответствует 0,005 ммоль/г, и 10 ммоль/л для дозировки 20%, что соответствует 0,01 ммоль/г). Обращает на себя внимание тот факт, что отдельные отечественные производители не включают в список нормируемых элементов Al, что является несоблюдением рекомендаций ГФ РФ.

Все зарубежные производители альбумина нормируют содержание Al на уровне не более

200 мкг/л, что совпадает с нормой, представленной в ГФ РФ XIV и Ph. Eur. 10.5. При этом нормы содержания калия варьируют в широких пределах и часто являются более жесткими, чем норма, рекомендованная Ph. Eur. 10.5 (не более 0,05 ммоль/г). Что касается норм содержания натрия, то все иностранные производители произвольно устанавливают нижний предел содержания этого элемента в альбуминах, так как он не нормируется в Ph. Eur. 10.5, и в большинстве случаев он выше, чем рекомендованная ГФ РФ норма в не менее 90 ммоль/л. Верхняя граница нормируемого диапазона содержания натрия в большинстве случаев совпадает с фармакопейной нормой, хотя есть примеры ее занижения и завышения.

Сравнительный анализ норм содержания контролируемых элементов в НД производителей альбумина человека свидетельствует, что наибольшие расхождения наблюдаются по показателю «Натрий-ион». Очевидно, это связано с отсутствием единообразия в требованиях отечественной и европейской фармакопей по данному вопросу и с широким перечнем соединений натрия, которые могут использоваться в препаратах «Альбумин человека» в качестве вспомогательных веществ. Так как элементы Na и K являются нетоксичными элементами с установленными значениями PDE и RfD, этими расхождениями можно пренебречь. Для Al известно значение RfD (1,0 мг/кг×сутки [19]), поэтому для данного элемента целесообразно оценить неканцерогенный риск с учетом нормы его содержания в альбумине и максимальной терапевтической дозы препарата.

В ходе сравнительного анализа инструментальных методов, используемых при контроле содержания Al в альбумине человека, установлено, что все производители измеряют содержание этого элемента методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией (ЭТААС). Следует отметить, что в ФС 3.3.2.0006.18 «Альбумин человека» ГФ РФ XIV рекомендовано определять Al методом атомно-эмиссионной спектроскопии (АЭС), хотя данный метод недостаточно чувствителен для определения низких концентраций этого элемента [20]. Удовлетворительная открываемость (87%) методики определения Al в биологических объектах методом пламенной АЭС достигается при его концентрации 300 ppb [21]. Таким образом, определение содержания Al на уровне концентраций  $\leq 200$  мкг/л методом АЭС создает риск появления ложно-отрицательного результата. Что касается Na и K, то приоритетным методом определения содержания этих элементов в НД производителей альбумина человека является АЭС, что соответствует рекомендациям ГФ РФ XIV.

Таблица 1

Table 1

Нормы содержания Al, K, Na в препаратах альбумина человека

Norms of content of Al, K, Na in human albumin preparations

Дозировка Dosage	Страна Country	Норма содержания Content rate			Дозировка Dosage	Страна Country	Норма содержания Content rate		
		Al	K	Na			Al	K	Na
10%, 20%	Россия Russia	≤200 мкг/л µg/l	≤0,05 ммоль/г mmol/g	90-160 ммоль/л mmol/l	20%, 25%	Италия Italy	≤200 мкг/л µg/l	≤0,05 ммоль/г mmol/g	123,5-136,5 ммоль/л mmol/l
10%, 20%		≤ 200 мкг/л µg/l	≤ 5 ммоль/л mmol/l	90-160 ммоль/л mmol/l	20%	Китай China	≤200 мкг/л µg/l	≤2 ммоль/л mmol/l	≤160 ммоль/л mmol/l
10%		-	≤0,05 ммоль/г mmol/g	90-160 ммоль/л mmol/l	5%	Республика Беларусь Belarus Republic	≤200 мкг/л µg/l	≤0,05 ммоль/г mmol/g	90-160 ммоль/л mmol/l
20%		-	≤10 ммоль/л mmol/l	90-160 ммоль/л mmol/l	20%	США USA	≤200 мкг/л µg/l	≤2 мэкв/л meq/l	130-160 мэкв/л meq/l
5%	Австрия Austria	≤200 мкг/л µg/l	≤2,5 ммоль/л mmol/l	144-160 ммоль/л mmol/l	20%	Швейцария Switzerland	≤200 мкг/л µg/l	≤2,0 мМ mM	133-147 мМ mM
20%		≤200 мкг/л	≤10 ммоль/л mmol/l	144-160 ммоль/л mmol/l	-	-	-	-	-
		≤200 мкг/л µg/l	≤2 ммоль/л mmol/l	100-300 ммоль/л mmol/l	-	-	-	-	-

Факторы свертывания крови

Факторы свертывания крови представляют собой белки плазмы крови, которые помогают образовывать сгустки крови при травмах для предотвращения кровотечения [22]. В ГФ РФ XIV (Т. 4) присутствуют соответствующие фармацевтические статьи (ФС) на факторы свертывания крови человека VII, VIII, IX. Ни в одной из них не идентифицированы нормируемые элементы, хотя в разделе «Производство» каждой из этих ФС перечислены стабилизаторы препарата, среди которых присутствуют соединения натрия и кальция, а в разделе «Стабилизатор(ы)» указано, что в ходе испытаний проводят количественное определение вносимых в препарат стабилизаторов. В Ph. Eur. 10.5. есть ФС на факторы свертывания крови VII, VIIa, VIII, VIII (rDNA), IX, IX(rDNA); в USP и JP XVII отдельные ФС не представлены. Нормируемые элементы в этих фармакопеях также не идентифицированы. Перечень элементов, подлежащих контролю в данных представителях препаратов биологического происхождения, представлен в НД их производителей (табл. 2). Следует отметить, что все препараты факторов свертывания крови, прошедшие экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП»,

представляли собой лиофилизаты для приготовления раствора для инфузий с различной дозировкой. Из данных таблицы 2 следует, что нет единства в перечне нормируемых элементов у стран-производителей препаратов факторов свертывания крови. Так, Россия, Италия, Иран и Дания нормируют содержание кальция; Австрия, Бельгия, Испания, Швеция, Швейцария – содержание натрия и кальция; США – содержание алюминия (контролируется во всех парентеральных препаратах), кальция и натрия. В Германии один и тот же производитель в различных препаратах свертывания крови нормирует либо 3 элемента (Al, Ca, Na), либо 2 (Ca, Na) в зависимости от использования гидроксида алюминия в технологическом процессе. Следует отметить, что соединения Ca и Na не только выполняют функцию стабилизаторов, но являются электролитами и играют роль кофакторов для активации важных ферментативных реакций, способствующих свертыванию крови [23, 24]. Следовательно, содержание этих элементов должно обязательно контролироваться в препаратах свертывания крови. Для Na и Ca не установлены значения RfD, следовательно, поступление этих элементов в организм не связано с риском для здоровья. Важно отметить,

Нормы содержания Al, Ca, Na в препаратах факторов свертывания крови человека

Norms of content of Al, Ca, Na in human coagulation factor preparations

Дозировка Dosage	Страна Country	Норма содержания Content rate			Дозировка Dosage	Страна Country	Норма содержания Content rate		
		Al	Ca	Na			Al	Ca	Na
Человеческий фактор свертывания крови VIII Human coagulation factor VIII					Руриоктоког альфа пэгол Ruriotocog alfa pegol				
500 ME/ IU	Австрия Austria	-	CaCl <sub>2</sub> 0,50-0,70 мг/мл mg/ml	NaCl 1,5-2,5 мг/мл mg/ml	250 ME/ IU 3000 ME/ IU	Швейцария Switzerland	-	0,26-0,38 мг/флакон mg/vial	8,28-12,42 мг/флакон mg/vial
500 ME/ IU	Германия Germany	≤ 0,5 л μg/ml	CaCl <sub>2</sub> 0,1-0,5 мг/мл mg/ml	NaCl 4,5-7,0 мг/мл mg/ml	Симоктоког альфа Simoctocog alfa				
250 ME/ IU	Испания Spain	-	≤ 5 ммоль/л mmol/l	≤ 0,1 моль/л mol/l	250 ME/ IU 2000 ME/ IU	Швеция Sweden	-	63-85 мкг/мл μg/ml	6,4-8,0 мг/мл mg/ml
500 ME/ IU	Италия Italy	-	-	120,0-180 ммоль/л mmol/l	Мороктоког альфа Morotocog alfa				
200-399 ME/ IU	США USA	≤ 1 мкг/мл μg/ml	≤ 3 ммоль/л mmol/l	≤ 185 мЭкв/л meq/l	250 ME/ IU 500 ME/ IU 1000 ME/ IU 2000 ME/ IU	Россия Russia	-	0,8-1,2 мг/флакон mg/vial	-
Человеческий фактор свертывания крови IX Human coagulation factor IX					Эптаког альфа (активированный) Eptacog alfa (activated)				
500 ME/ IU	Италия Italy	-	-	120-180 ммоль/л mmol/l	1,2 мг/ mg 2,4 мг/ mg 4,8 мг/ mg	Иран Iran	-	7,7-11,3 ммоль/л mmol/l	-
Нонаког гамма Nonacog gamma					1 мг 1 mg	Дания Denmark	-	8-12 ммоль/л mmol/l	-
250 ME/ IU 500 ME/ IU 1000 ME/ IU 2000 ME/ IU 3000 ME/ IU	Бельгия Belgium	-	3,2-4,8 ммоль/ л mmol/l	48-72 ммоль/ л mmol/l					

что нормы содержания натрия и кальция, представленные в НД различных производителей, различаются в зависимости от дозировки (250МЕ, 500МЕ, 1000МЕ, 2000МЕ, 3000МЕ, 1,2 мг, 2,4 мг, 4,8 мг), а также терапевтической дозы и курса приема препарата. В связи с этим нецелесообразно конкретизировать нормы содержания кальция и натрия в соответствующих ФС ГФ РФ, достаточно указать, что допустимый предел содержания этих элементов должен быть указан в нормативной документации. Содержание алюминия подлежит контролю в препаратах фактора свертывания крови в случае использования его соединений в технологическом процессе (абсорбция и разделение) и для него целе-

сообразно оценить неканцерогенный риск негативного воздействия с учетом максимальной нормы содержания элемента, представленной в НД производителей (≤ 1 мкг/мл).

Анализ инструментальных методов идентификации и количественного определения элементов, контролируемых в данной группе препаратов биологического происхождения, свидетельствует, что алюминий определяют исключительно методом ААС с электротермической атомизацией аналогично определению алюминия в альбумине человека. Для кальция используют следующие методы определения: ААС (приоритетный), АЭС, спектрофотометрии. Для натрия помимо ААС и АЭС применяют ме-

тод ионообменной хроматографии. Целесообразно включить указание методов определения элементов, чье содержание подлежит контролю в препаратах факторов свертывания крови, в соответствующие ФС.

### *Инсулин*

Инсулин представляет собой гормон, который производится поджелудочной железой и участвует в углеводном обмене, а также регулирует уровень глюкозы в крови [25]. В настоящее время в медицинской практике инсулины животного происхождения заменены на генно-инженерные человеческие и аналоги, произведенные ДНК-рекомбинантным способом [26]. В современных препаратах инсулина в качестве вспомогательного вещества, удлиняющего действие инсулина, используют соли цинка. Цинк способствует кристаллизации инсулина в суспензиях, что обеспечивает его стабильность и медленное высвобождение в организме [27, 28]. Он связывается с белками инсулина и обеспечивает его эффективность при введении в организм. Инсулины применяют в виде растворов для внутривенного и подкожного введения и суспензий для подкожного введения. В каждой из этих лекарственных форм концентрация цинка, обеспечивающая стабильность и длительность действия препарата, различна.

ГФ РФ XIV содержит ОФС, посвященную генно-инженерным препаратам инсулина человека [29]. Она распространяется на все инсулины, полученные с использованием технологии рекомбинантной ДНК из микроорганизмов. В ней установлена норма содержания Zn для субстанций (не более 1% в пересчете на сухое вещество). Данная норма совпадает с нормой, представленной в Ph. Eur. 10.5, USP 43–NF 38, JP XVII. Нормы содержания Zn для парентеральных препаратов отсутствует, хотя в ОФС.1.2.3.0018.15 «Определение цинка в инсулине» [30] представлена методика определения цинка во всех лекарственных формах инсулина. В зарубежных фармакопеях присутствуют ФС на отдельные виды ДНК-рекомбинантных инсулинов в различных лекарственных формах, для которых дифференцированы нормы содержания Zn. В целом эти нормы не превышают верхний предел содержания данного элемента в инсулинах для инъекций (не более 40 мкг на 100МЕ), представленных в Ph. Eur. 10.5, USP 43–NF 38 и JP XVII. Следует отметить, что в американской и японской фармакопеях, в отличие от европейской, нормируется также и нижний предел содержания Zn (10 мкг на 100МЕ). Кроме того, в европейской фармакопее есть статьи на субстанции свиного и коровь-

его инсулинов (содержание Zn не более 1%). Нормы содержания цинка в инсулинах короткого, ультракороткого, промежуточного, комбинированного и длительного действия, приведенные в НД различных производителей, представлены в таблицах 3–5.

Из данных таблиц 3–5 следует, что все производители субстанций инсулинов человека в своих НД придерживаются фармакопейной нормы содержания Zn. Производители субстанций «инсулин лизпро» и «инсулин гларгин» указывают нормы, представленные в соответствующих ФС в USP 43–NF 38. Следует подчеркнуть, что эти нормы не превышают верхнего предела содержания цинка, установленного для субстанций всех генно-инженерных инсулинов (не более 1%). Поэтому при актуализации ОФС.1.7.1.0017.18 «Генно-инженерные препараты инсулина человека» нецелесообразно вводить в индивидуальные нормы на содержание цинка в субстанциях отдельных видов инсулина.

Большинство производителей парентеральных препаратов инсулина ультракороткого, короткого, промежуточного и комбинированного действия предоставляют нормы содержания цинка, которые не превышают верхний предел содержания этого элемента, установленной в Ph. Eur. 10.5, USP 43–NF 38, JP XVII (не более 40 мкг на 100МЕ). Производители инсулина длительного действия предусматривают более высокий уровень содержания цинка в своей продукции: до 100 мкг/мл на 100МЕ. Очевидно, это связано с увеличением пролонгирования действия этих препаратов по сравнению с другими препаратами данной категории [31]. Для Zn установлено значение RfD (0.30 мг/кг\*сут) [19], и для него целесообразно оценить неканцерогенный риск негативного воздействия с учетом максимальной нормы содержания элемента, представленной в НД производителей ( $\leq 100$  мкг/).

*Оценка неканцерогенных рисков негативного воздействия алюминия и цинка, поступающих в организм с терапевтическими дозами препаратов альбумина, факторов свертывания крови и инсулина*

Один из основных количественных показателей неканцерогенного риска – коэффициент опасности (HQ), который равен отношению среднесуточной дозы потребления элемента (ADD) к его безопасному (референтному) уровню воздействия (RfD) [1,32,33]:

$$HQ = ADD/RfD \quad (1)$$

Нормы содержания цинка в инсулинах короткого, ультракороткого и промежуточного действия

Norms of zinc content in short-acting, ultra-short-acting and intermediate-acting insulin

Лек. форма/ Дозировка Dosage form / Dosage	Страна Country	Норма содержания Zn Content rate	Лек. форма/ Дозировка Dosage form / Dosage	Страна Country	Норма содержания Zn Content rate
Инсулин человеческий Insulin Human			Инсулин лизпро Insulin Lispro		
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml	Дания Denmark	≤ 40 мкг/мл ≤ 40 µg/ml	субстанция- порошок substance-powder	Китай China	0,3-0,6% 14-35 мкг/мл 14-35 µg/ml
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml	Индия India	10-40 мкг/100МЕ 10-40 µg/100IU	субстанция- порошок substance-powder	Россия Russia	≤ 0,8%
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл* suspension for subcutaneous injection, 100IU/ml*	Польша Poland	≤ 40 мкг/100МЕ ≤ 40 µg/100IU	раствор для инъекций, 100МЕ/ мл solution for injections, 100IU/ml		14-35 мкг/мл 14-35 µg/ml
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл* suspension for subcutaneous injection, 100IU/ml*	Респуб- лика Беларусь Belarus Republic	≤ 0,04 мг/100МЕ ≤ 0,04 mg/100IU	раствор для инъекций, 200МЕ/мл solution for injections, 200IU/ml		32-70 мкг/мл 32-70 µg/ml
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл* suspension for subcutaneous injection, 100IU/ml*	Россия Russia	≤ 40 мкг/мл ≤ 40 µg/ml	раствор для инъекций, 100МЕ/ мл solution for injections, 100IU/ml		США USA
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл* suspension for subcutaneous injection, 100IU/ml*	Франция France	≤ 40 мкг/мл ≤ 40 µg/ml	раствор для инъекций, 200МЕ/ мл solution for injections, 200IU/ml	37-69 мкг/200МЕ 37-69 µg/200IU	
суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл* suspension for subcutaneous injection, 100IU/ml*	Бразилия Brazil	≤ 40 мкг/мл ≤ 40 µg/ml	раствор для инъекций, 100МЕ/ мл solution for injections, 100IU/ml	14-35 мкг/100МЕ 14-35 µg/100IU	

Инсулин аспарт Insulin Aspart			раствор для инъекций, 200МЕ/мл solution for injections, 200IU/ml		28-70 мкг/200МЕ 28-70 µg/200IU
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml	Дания Denmark	16,3-24,5 мкг/мл 16,3-24,5 µg/ml 17,7-21,6 мкг/мл 17,7-21,6 µg/ml	-	-	-
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml	Россия Russia	16,3-24,5 мкг/мл 16,3-24,5 µg/ml 10-40 мкг/мл 10-40 µg/ml	-	-	-
раствор для инъекций, 100МЕ/мл solution for injections, 100IU/ml	Франция France	16,3-24,5 мкг/мл 16,3-24,5 µg/ml	-	-	-

Примечание: \*Препараты инсулина промежуточного действия

Note: \*Intermediate-acting insulin preparations

Величину ADD рассчитывали по формуле:

$$ADD=(C \times IR \times EF \times ED)/(BW \times AT), (2)$$

где С – концентрация исследуемого элемента, мг/кг или мг/мл;

IR – терапевтическая доза препарата, кг/сут или л/сут.;

EF – частота воздействия, сут/год;

ED – продолжительность воздействия, лет;

BW – среднее значение массы тела человека (70 кг);

AT – время осреднения воздействия, сут. (365×70 лет).

Значение HQ принято рассчитывать на двух уровнях концентраций элементов (медианном и 95-го перцентиля) [33]. Если значения HQ на двух уровнях не превышает 1, то такое воздействие характеризуется как допустимое. Если на медианном уровне концентрации HQ не превышает 1, а на уровне 95-перцентиля – превышает 1, то необходимо усилить контроль за содержанием элемента и провести углубленную оценку экспозиции. Если на обоих уровнях содержание элемента HQ превышает 1, то такое воздействие характеризуется как недопустимое. Мы принимали за величину С95% максимальную норму содержания элемента в препарате, приведенную в НД производителя, за Сmed для Al в альбуминах и факторах свертывания крови – половину значения нормы. Для Zn величину Сmed принимали равной середине диапазона нормирования, если таковой указан в НД производителя.

Следует подчеркнуть, что терапевтическая доза препаратов биологического происхождения и продолжительность их приема, как пра-

вило, подбирается индивидуально в зависимости от клинического состояния пациента и клинических рекомендаций. В связи с этим при определении значений IR, EF и ED мы руководствовались максимальными дозой и курсом приема, указанными в инструкции на конкретный препарат. Для альбуминов был выбран препарат «Альбумин человеческий, раствор для инфузий 5%» (I) производства Октафарма АГ, Австрия (максимальная доза – 800 мл (IR=0,8 л)). В инструкциях на другие препараты альбумина человека терапевтическая доза препарата не указана. Так как альбумин используют чаще всего для восполнения объема циркулирующей крови, мы рассматривали вариант одной обильной кровопотери в год (EF=1 сут/год). Альбумин назначают любым пациентам, включая новорожденных (ED=70 лет, RfD=1,000, Сmed=0,001 мг/л, С95%=0,200 мг/л).

Для препаратов свертывания крови был выбран самый неблагоприятный случай (тяжелая форма гемофилии А) и препарат для его лечения, производители которого нормируют содержание Al в нем: «Фактор свертывания крови VIII: Коэйт-ДВИ 800-1400МЕ флакон 10 мл» (II) производства Грифолз Терапьютикс ИНК США. Для длительной профилактики рекомендуется введение препарата в максимальной дозе 40 МЕ/на кг массы тела каждые 2 дня. (EF=183 сут/год). При средней массе тела 70 кг максимальная терапевтическая доза составляет 2800МЕ или 20 мл препарата (IR=0,02 л,

Нормы содержания цинка в инсулинах комбинированного действия

Norms of zinc content in insulins of combined action

Лек. форма/ Дозировка Dosage form / Dosage	Страна Country	Норма содержания Zn Content rate	Лек. форма/ Дозировка Dosage form / Dosage	Страна Country	Норма содержания Zn Content rate
Инсулин человеческий Insulin Human			Инсулин Лизпро Insulin Lispro		
суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл suspension for subcu- taneous injection, 100IU/ml	Польша Poland	$\leq 40$ мкг/100МЕ $\leq 40$ $\mu\text{g}/100\text{IU}$	суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл suspension for subcuta- neous injection, 100IU/ml	Россия Russia	14-35 мкг/мл 14-35 $\mu\text{g}/\text{ml}$
суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл suspension for subcu- taneous injection, 100IU/ml	Россия Russia	$\leq 40$ мкг/100МЕ $\leq 40$ $\mu\text{g}/100\text{IU}$ 5-40 мкг/мл 5-40 $\mu\text{g}/\text{ml}$	суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл suspension for subcuta- neous injection, 100IU/ml	Франция France	14-35 мкг/100МЕ 14-35 $\mu\text{g}/100\text{IU}$ 20-40 мкг/100МЕ 20-40 $\mu\text{g}/100\text{IU}$
Инсулин аспарт Insulin Aspart			Инсулин деглюдек + инсулин аспарт Insulin Degludec + Insulin Aspart		
суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл suspension for subcu- taneous injection, 100 IU/ml	Дания Denmark	16,4-22,9 мкг/мл 16,4-22,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$	суспензия для подкожного введения, 100МЕ/мл suspension for subcuta- neous injection, 100IU/ml	Дания Denmark	23,3-31,5 мкг/мл
суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл suspension for subcu- taneous injection, 100 IU/ml	Россия Russia	10-30 мкг/мл 10-30 $\mu\text{g}/\text{ml}$	-	-	-
суспензия для подкожного введения, 100 МЕ/мл suspension for subcu- taneous injection, 100 IU/ml	Франция France	16,4-22,9 мкг/мл 16,4-22,9 $\mu\text{g}/\text{ml}$	-	-	-

RfD=1,000, Cmed=0,500 мг/л, C95%=1,000 мг/л). Альбумины и факторы свертывания крови принимают с рождения, для них величина ED=70 лет.

Для инсулинов был выбран препарат «Росинсулин Гларгин 300, р-р д/п/к введения 300 МЕ/1 мл» производства ООО «Завод Медсинтез» (Ш), Россия. В инструкции по применению данного препарата указано, что: картриджи в шприц-ручках объемом 1,5 мл применяют 1 раз в сутки с двух лет (IR= 0,0015 л,

EF=365 сут/год, ED=68 лет, RfD=0,300, Cmed=90,0 мг/л, C 95%=100 мг/л).

Рассчитанные коэффициенты опасности негативного воздействия Al и Zn на среднем и максимальном уровнях концентраций существенно меньше 1 (HQI (med) =  $3,1 \times 10^{-6}$ , HQI (95%)=  $6,2 \times 10^{-6}$ , HQII (med) =  $7,1 \times 10^{-5}$ , HQII(95%) =  $1,4 \times 10^{-4}$ , HQIII (med) =  $6,4 \times 10^{-3}$ ,

Таблица 5

Table 5

Нормы содержания цинка в инсулинах длительного действия

Norms of zinc content in long-acting insulins

Лек. форма/ Дозировка Dosage form / Dosage	Страна Country	Норма содержания Zn Content rate	Лек. форма/ Дозировка Dosage form / Dosage	Страна Country	Норма содержания Zn Content rate
Инсулин гларгин Insulin Glargine			Инсулин деглюдек Insulin Degludec		
раствор для подкожного введения, 300МЕ solution for subcutaneous injection, 300IU/ml	Герма- ния Germany	81,0-99,0 мкг/мл 81,0-99,0 µg/ml	раствор для подкожного введения, 100МЕ/мл solution for subcutaneous injection, 100IU/ml	Дания Denmark	27,8-37,6 мкг/мл 27,8-37,6 µg/ml
субстанция-порошок substance-powder	Китай China	≤ 0,8 %	Инсулин гларгин и ликсисенатид Insulin Glargine and Lixisenatide		
раствор для подкожного введения, 100МЕ/мл solution for subcutaneous injection, 100IU/ml		27-33 мкг/мл 27-33 µg/ml	раствор для подкожного введения, 100МЕ+50 мкг/мл solution for subcutaneous injection, 100IU/ml +50 µg/ml	Германия Germany	27,0-33,0 мкг/мл 27,0-33,0 µg/ml
Инсулин гларгин Insulin Glargine			Инсулин деглюдек и лираглутид Insulin Degludec and Liraglutide		
субстанция-порошок substance-powder	Россия Russia	≤ 0,8 %	раствор для подкожного введения, 100МЕ+3.6 мг/мл solution for subcutaneous injection, 100IU/ml + 3.6 mg/ml	Дания Denmark	52,7-60,5 мкг/мл 52,7-60,5 µg/ml
раствор для подкожного введения, 100МЕ/мл solution for subcutaneous injection, 100IU/ml		≤ 40 мкг/100МЕ ≤ 40 µg/100IU 27-33 мкг/мл 27-33 µg/ml	Инсулин детемир Insulin Detemir		
раствор для подкожного введения, 300МЕ/мл solution for subcutaneous injection, 300IU/ml		81,0-99,0 мкг/мл 81,0-99,0 µg/ml	раствор для подкожного введения, 100МЕ/мл solution for subcutaneous injection, 100IU/ml	Бразилия, Дания, Россия Франция Brazil Denmark Russia France	58,9-71,13 мкг/мл 58,9-71,13 µg/ml
			-	-	-

HQI (95%)=7,1\*10<sup>-3</sup>. Следовательно, неканцерогенный риск негативного воздействия Al и Zn при потреблении терапевтических доз альбумина человека, факторов свертывания крови и инсулинов характеризуется как допустимый, не наносящий вреда человеку.

Таким образом, в результате обобщения требований НД отечественных и зарубежных производителей препаратов альбумина человека, факторов свертывания крови и инсулина были уточнены присутствующие в их составе в каче-

стве примесей или вспомогательных веществ элементы с неустановленными значениями PDE. Это K, Na, Al (препараты альбумина человека), Ca, Na, Al (препараты факторов свертывания крови человека), Zn (инсулины). Элемент Al обладает сходной с тяжелыми металлами биохимической моделью токсичности и относится к категории токсичных в рамках классификации элементов на эссенциальные, условно эссенциальные, условно токсичные и токсичные [34]. Примесь данного элемента подлежит обяза-

тельному нормированию при использовании его в технологическом процессе (для объемного концентрирования действующего вещества, для его абсорбции и разделения и т.д.). Элементы К, Na, Zn являются вспомогательными веществами и отклонение их содержания от нормы вызывает риск ухудшения качества препаратов.

Для Al и Zn известны величины RfD, превышение которых связывают с ожидаемым ростом заболеваемости населения или неканцерогенным риском. На основе рассчитанных с помощью значений RfD коэффициентов опасности установлено, что воздействие Al и Zn на здоровье человека при условии, что их содержание в препаратах альбумина, свертывания крови и инсулина не превышает установленные в НД производителей нормы, характеризуется как допустимое и не создает риска развития неканцерогенных эффектов. Использование фармакопейного метода атомно-эмиссионной спектроскопии для определения Al в альбуминах ведет к риску получения ложно-отрицательных результатов. Для корректного определения Al рекомендуется применять метод атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

#### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Щукин В.М. – планирование исследования, подбор и анализ литературы; Кузьмина Н.Е. – систематизация и обобщение данных, изложенных в нормативных документах, написание текста рукописи; утверждение окончательного варианта статьи; Хорольская Е.А. – подготовка и оформление рукописи, надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи; Е.С. Жигилей – сбор, систематизация и графическая обработка данных.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Q3D(R2) Guideline for Elemental Impurities. International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use, 2020.
2. Фармакопея Евразийского экономического союза. ОФС 2.3.10.0. «Примеси элементов». Том 1. Ч.2. Москва: Изд-во Евразийской экономической комиссии. 2023. [Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. GPM 2.3.10.0. «Elemental impurities». Vol. 1. Part 2. Moscow: Publishing house of the Eurasian Economic Commission. 2023 (in Russ.)].
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. ОФС 1.1.0040. Элементные примеси. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Vol. 4. GPM 1.1.0040. «Elemental impurities». (in Russ.)]. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/elementnye-primesi/>
4. МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население МУ (Методические указания) от 05.06.2009 N 2.3.7.2519-09 [Guidelines 2.3.7.2519-09 Determination of exposure and risk assessment of exposure to chemical food contaminants on the population dated 06/05/2009 N 2.3.7.2519-09 (in Russ.)].
5. Руководство по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях. Утверждено Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.01.2020 N 1. [Guidance on establishing permissible health exposure limits for the purpose of identifying risks in the production of medicinal products on general production (process) lines. Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission dated January 14, 2020 N 1 was approved (in Russ.)].
6. Xiao C., Zhu L., Zhang X., Gao R., He S., Lv Z., Hu C. Elemental Impurities in Pediatric Calcium Carbonate Preparations-High Throughput Quantification and Risk Assessment. *Front Chem* 2021;9:682798. DOI: 10.3389/fchem.2021.682798.
7. Овсиенко С.В., Кузьмина Н.Е., Щукин В.М., Хорольская Е.А. Разработка комплексного подхода к оценке содержания элементных контаминантов в нативных продуктах на основе лекарственного растительного сырья и его применение к семенам тыквы. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(2):149–160. [Ovsienko S.V., Kuz'mina N.E., Shchukin V.M., Khorolskaya E.A. Development of a comprehensive approach to assessing the content of elemental contaminants in native products based on herbal plant. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Reguljatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv*. 2022;12(2):149–160 (in Russ.)]. DOI: 10.30895/1991-2919-2022-12-2-149-160. EDN: EHTIZQ.
8. Щукин В.М., Хорольская Е.А., Кузьмина Н.Е., Рemezova И.П. Оценка канцерогенных и неканцерогенных рисков воздействия элементных контаминантов, присутствующих в слоевищах ламинарии. *Ведомости Научного Центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(3):433-441. [Shchukin V.M., Khorolskaya E.A., Kuz'mina N.E., Remezova I.P. Carcinogenic and Non-Carcinogenic Health Risks Assessment of Elemental Contaminants in Laminariae thalli. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and*

- Medicine Evaluation*. 2023;13(3):433-441 (in Russ.)). DOI: 10.30895/1991-2919-2023-534. EDN: YOUGBW.
9. USP. *Injections and Implanted Drug Products (Parenterals)—Product Quality Tests <1>*. In: USP43–NF38. Rockville, MD: United States Pharmacopeia. DOI: 10.31003/USPNF\_M98730\_03\_01.
  10. Государственный реестр лекарственных средств. [State register of medicines (in Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>
  11. Callum J., Skubas N.J., Bathla A., Keshavarz H., Clark E.G., Rochweg B., Fergusson D., Arbous S., et al. Use of Intravenous Albumin: A Guideline From the International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines. *Chest*. 2024;166(2):321-338. DOI: 10.1016/j.chest.2024.02.049.
  12. Черний В.И. Роль и место альбумина в современной инфузионно-трансфузионной терапии. *Медицина неотложных состояний*. 2017;1(80):23-31. [Chernij V.I. The role and place of albumin in modern infusion-transfusion therapy. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2017;1(80):23-31 (In Russ.)]. EDN: YGCZTD.
  13. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. ФС 3.3.2.0006.18 «Альбумин человека». Том 4. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека. 2018. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. 3.3.2.0006.18 «Human albumin». Vol. 2. Moscow: Federal electronic medical library. 2018. (in Russ.)]. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol4/565/>.
  14. *European Pharmacopoeia 11*. 8th edition. Monograph 07/2025:0255 Human albumin solution. Department for the Quality of Medicines & Health Care, Strasbourg. 2025.
  15. *United State Pharmacopoeia* In: USP43–NF38. Rockville. General Chapter Albumin Human. 2020.
  16. Matejtschuk P., Dash C. H., Gascoigne E. W. Production of human albumin solution: a continually developing colloid. *British journal of anaesthesia*. 2000;85(6):887-895. DOI: 10.1093/bja/85.6.887.
  17. Zandieh T., Banazadeh S. Evaluation of Aluminum Concentration in albumin products prepared by blood fractionation. *Iranian J Pharmacol. Therapeutics*. 2005;4(1):40-42.
  18. *Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives*: Chapter 5 Human Albumin – Revised. *Transfus. Med. Hemother*. 2016;43:223–232 DOI: 10.1159/000446043.
  19. *Regional Screening Level (RSL) – Generic Table* United States Environmental Protection Agency, 2023. URL: <https://semspub.epa.gov/work/HQ/404330.pdf>
  20. Savory J., Bertholf R.L., Brown S., Wills M.R. *Aluminium*. In: Herber RFM, Stoeppler M, ed. *Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry*. Amsterdam-London-New York-Tokio: Elsevier; 1994:273–289. DOI: 10.1016/s0167-9244(08)70155-0.
  21. Ihnat M. Flame atomic emission spectrometric determination of aluminium in a bovine blood plasma matrix. *Anal Biochem*. 1976;73(1):120-133. DOI: 10.1016/0003-2697(76)90148-2.
  22. Леонтьева Н.В. Характеристика факторов свертывания крови. *Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины*. 2022;25(3):9-13. [Leont'eva N.V. Characteristics of blood coagulation factors. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny*. 2022;25(3):9-13 (in Russ.)]. EDN: BGYEFT.
  23. Sneha Singh S., Dodt J., Volkens P., Hethershaw E., Philippou H., Ivaskevicius V., Imhof D., Oldenburg J., et al. Structure functional insights into calcium binding during the activation of coagulation factor XIII A. *Scientific Reports*. 2019;9:11324. DOI: 10.1038/s41598-019-47815-z.
  24. Page M.J., Di Cera A. Role of Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> in Enzyme Function. *Physiol. Rev*. 2006;86(4):1049-1092. DOI: 10.1152/physrev.00008.2006.
  25. Куркин Д.В., Бакулин Д.А., Робертус А.И., Колосов Ю.А., Крысанов И.С., Морковин Е.И., Стрыгин А.В., Горбунова Ю.В., и др. Эволюция инсулинотерапии: прошлое, настоящее, будущее. *Проблемы Эндокринологии*. 2023;69(6):86-101. [Kurkin D.V., Bakulin D.A., Robertus A.I., Kolosov Yu.A., Krysanov I.S., Morkovin E.I., Strygin A.V., Gorbunova J.V., et al. Evolution of insulin therapy: past, present, future. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(6):86-101. (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl13251. EDN: GLQPWC.
  26. Mathieu C., Martens P.J., Vangoitsenhoven R. One hundred years of insulin therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(12):715-725. DOI: 10.1038/s41574-021-00542-w.
  27. Jarosinski M.A., Dhayalan B., Chen Y.S., Chatterjee D., Varas N., Weiss M.A. Structural principles of insulin formulation and analog design: A century of innovation. *Molecular Metabolism*. 2021;52:101325. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101325
  28. Bolli G.B., Cheng A.Y.Y., Owens D.R. Insulin: evolution of insulin formulations and their application in clinical practice over 100 years. *Acta Diabetologica*. 2022;59(9):1129-1144. DOI: 10.1007/s00592-022-01938-4.
  29. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. ОФС.1.7.1.0017.18 «Генно-инженерные препараты инсулина человека». Том 2. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека. 2018. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. Vol. 2. GPM.1.7.1.0017.18 “Genetically engineered human insulin preparations”. Vol. 2. Moscow: Federal electronic medical library. 2018. (in Russ.)]. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol2/895/>.
  30. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. ОФС.1.2.3.0018.15 «Определение цинка в инсулине». Том 1. Москва: Федеральная электронная медицинская библиотека. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV edition. GPM.1.2.3.0018.15 “Determination of zinc in insulin”. Vol. 1. Moscow: Federal electronic medical library. 2018 (in Russ.)]. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/1083/>.
  31. Zhou W., Tao J., Zhou X., Chen H. Insulin degludec, a novel ultra-long-acting basal insulin versus insulin glargine for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Therapy*. 2019;10:835-52. DOI: 10.1007/s13300-019-0624-4
  32. Р 2.1.10.1920-04 *Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических*

- веществ, загрязняющих окружающую среду. Москва: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. с.1-144. [*Guidelines 2.1.10.1920-04 for assessing the risk to public health when exposed to chemicals that pollute the environment*. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2004. p.1-144 (in Russ.)].
33. United States. Environmental Protection Agency. Office of Emergency, Remedial Response. *Risk Assessment Guidance for Superfund: pt. A. Human health*

evaluation manual. Office of Emergency and Remedial Response, US Environmental Protection Agency, 1989. Vol. 1.

34. Скальный А.В., Рудаков И.А. *Биоэлементы в медицине*. Москва: ОНИКС 21 век; 2004. [Skal'nyj A.V., Rudakov I.A. *Bioelements in medicine*. Moscow: ONIX 21st century; 2004 (In Russ.)]. EDN: WQRZFT.

Поступила в редакцию 15.03.2024

Подписана в печать 25.12.2025

**Для цитирования:** Шукин В.М., Кузьмина Н.Е., Хорольская Е.А., Жигилей Е.С. Риск-ориентированный подход к оценке содержания элементов с неустановленным значением предельно допустимого суточного воздействия в препаратах биологического происхождения. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):138–150. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/16. EDN: UWLIGB.

## RISK-BASED APPROACH TO ASSESSING THE CONTENT OF ELEMENTS WITH UNDEFINED PERMITTED DAILY EXPOSURE IN BIOLOGICAL ORIGIN DRUGS

© Shchukin V.M., Kuz'mina N.E., Khorolskaya E.A., Zhigilej E.S.

**Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP)**

8/2, Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

When evaluating the risk of elemental impurities for which no permitted daily exposure (PDE) has been established, but which are present in a medicinal product, it is necessary to comply with requirements regarding the permitted content of such elements as specified in the relevant regulatory documents. The elements with undefined PDE are characterized by reference exposure doses (RfD), exceeding which is associated with a non-carcinogenic risk.

**Objective** – based on a generalization of requirements from regulatory documents of manufacturers of human albumin, blood clotting factors and insulin, to permissible content of elements with undefined PDE, assess the non-carcinogenic risks of their negative effects on the human body.

**Materials and methods.** The object of the study is the regulatory documentation of manufacturers of human albumin, blood clotting factors and insulin, materials from national and regional pharmacopoeias, the State Register of Medicines. The work used an information-analytical research method.

**Results.** An analysis and generalization of the requirements of regulatory documentation from manufacturers regarding the permissible content of elements with undefined PDE (K, Na, Al for albumins; Ca, Na, Al - for human blood clotting factors; Zn - for insulins) and corresponding methods for their determination was conducted. An assessment of non-carcinogenic risks of adverse effects was carried out for Al and Zn.

**Conclusion.** It was established that the impact of Al and Zn on human health when consuming maximum therapeutic doses of these drugs is characterized as acceptable and does not pose a risk of developing non-carcinogenic effects. The use of a pharmacopoeial method for determination of Al in albumin leads to the risk of obtaining false negative results.

**Keywords:** human albumin; human coagulation factors; insulin; elemental impurity; risk-based approach; non-carcinogenic risk, hazard coefficient.

**Shchukin Viktor M.** – Cand. Sci. (Pharm.), chief expert, SCEEMP, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-9440-0950. E-mail: Schukin@expmed.ru (corresponding author).

**Kuzmina Natalia E.** – Dr. Sci. (Chem.), Head of the Laboratory of Spectral Analysis Methods, SCEEMP, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-9133-0835. E-mail: KuzminaN@expmed.ru

**Khorolskaya Elena A.** – expert 2nd category, SCEEMP, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-4813-4740. E-mail: blinkovaea@expmed.ru

**Zhigilej Evgenia S.** – expert 1st category, SCEEMP, Moscow, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-1637-9081. E-mail: lismanes@expmed.ru

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### SOURCE OF FINANCING

This research was performed in the framework of the state assignment of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of Russia No. 056-00026-24-00 for conducting applied scientific research.

### AUTHORS CONTRIBUTION

Shchukin V.M. - research planning, selection and analysis of literature; Kuzmina N.E. – systematization and synthesis of data set out in regulatory documents, writing the text of the manuscript; approval of the final version of the article; Khorolskaya E.A. – preparation and design of the manuscript, proper study and resolution of issues related to the reliability of data and the integrity of all parts of the article. Zhigilej E.S. – collection, systematization and graphic processing of data.

Received 15.03.2024

Accepted 25.12.2025

**For citation:** Shchukin V.M., Kuz'mina N.E., Khorolskaya E.A., Zhigilej E.S. Risk-based approach to assessing the content of elements with undefined permitted daily exposure in biological origin drugs. *Humans and their health*. 2025;28(4):138–150. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/16. EDN: UWLIGB.