

# Определение генотоксичных примесей в фармацевтических субстанциях

О.В. Ананьина<sup>1</sup>, М.Д. Хорольский<sup>1, 2</sup>,  
Г.В. Раменская<sup>1, 2</sup>, Е.А. Жуков<sup>1</sup>, Н.В. Масленникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России,  
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),  
Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая, д. 8 стр. 2

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ананьина Ольга Вячеславовна** – старший лаборант лаборатории фармакопейного анализа Научного центра экспертизы средств медицинского применения (НЦЭСМП). Тел.: +7 (910) 602-32-78. E-mail: olga\_ananina96@mail.ru

**Хорольский Михаил Дмитриевич** – инженер-лаборант лаборатории биомедицинских клеточных НЦЭСМП, старший лаборант кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Сеченовского Университета. Тел.: +7 (916) 422-56-85. E-mail: mkhorolski@gmail.com. *ORCID: 0000-0001-8222-0805*

**Раменская Галина Владиславовна** – директор Института Фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Сеченовского университета, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (903) 593-39-23. E-mail: ramenskaia@mail.ru. *ORCID: 0000-0001-8779-3573*

**Жуков Евгений Андреевич** – эксперт 1-й категории лаборатории фармакопейного анализа НЦЭСМП. Тел.: +7 (985) 159-48-78. E-mail: zhukovea@expmed.ru. *ORCID: 0000-0002-1030-0117*

**Масленникова Наталья Викторовна** – начальник лаборатории фармакопейного анализа НЦЭСМП, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (903) 546-39-52. E-mail: tixux@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-7468-6127*

## РЕЗЮМЕ

Рассмотрены подходы, применяемые к определению примесей, обладающих потенциальной генотоксичностью, в фармацевтических субстанциях. Данный вид примесей обладает способностью нарушать структуру ДНК независимо от концентрации, попавшей в организм, а также склонностью к кумуляции в тканях и органах. Ввиду участвовавших случаев обнаружения генотоксичных примесей в фармацевтических субстанциях изучены литературные источники, описывающие их определение в различных матрицах. По итогу проведенного исследования генотоксичные примеси разделены нами на 2 группы, исходя из их происхождения. Для каждой группы определены наиболее часто используемые методы их идентификации. Сформулированы тенденции развития определения генотоксичных примесей как аспекта контроля качества.

**Ключевые слова:** генотоксичные примеси, чистота, N-нитрозопроизводные.

**Для цитирования:** Ананьина О.В., Хорольский М.Д., Раменская Г.В., Жуков Е.А., Масленникова Н.В. Определение генотоксичных примесей в фармацевтических субстанциях. Фармация, 2020; 69 (7): 10–16. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-07-02>

## DETERMINATION OF GENOTOXIC IMPURITIES IN PHARMACEUTICAL SUBSTANCES

O.V. Ananyina<sup>1</sup>, M.D. Khorolsky<sup>1, 2</sup>, G.V. Ramenskaya<sup>1, 2</sup>, E.A. Zhukov<sup>1</sup>, N.V. Maslennikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation, 8, Petrovsky Boulevard, Build. 2, Moscow 127051, Russian Federation;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russian Federation

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Ananyina Olga Vyacheslavovna** – Senior Laboratory Assistant of the Pharmacopoeial Analysis Laboratory, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products (SCEEMP). Тел.: +7 (910) 602-32-78. E-mail: olga\_ananina96@mail.ru

**Khorolskiy Mikhail Dmitrievich** – Senior Laboratory Assistant of the Biomedical Cellular Products Laboratory, SCEEMP; Senior Laboratory Assistant of the Department of the pharmaceutical and toxicological chemistry named after A.P. Arzamastsev of Sechenov University. Тел.: +7 (916) 422-56-85. E-mail: mkhorolski@gmail.com. *ORCID: 0000-0001-8222-0805*

**Ramenskaya Galina Vladislavovna** – Director of the Institute of Pharmacy named after A.P.Nelyubin of Sechenov University, Head of the Department of the pharmaceutical and toxicological chemistry named after A.P. Arzamastsev of Sechenov University, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Tel.: +7 (903) 593-39-23. E-mail: ramenskaia@mail.ru. *ORCID: 0000-0001-8779-3573*

**Zhukov Evgeniy Andreevich** – 1-st category expert of Pharmacopoeia Analysis Laboratory, SCEEMP. Tel.: +7 (985) 159-48-78. E-mail: zhukovea@expmed.ru. *ORCID: 0000-0002-1030-0117*

**Maslennikova Natalia Viktorovna** – Head of the Laboratory of pharmacopoeia analysis, SCEEMP, Ph.D. Tel.: +7 (903) 546-39-52. E-mail: tixux@mail.ru. *ORCID: 0000-0002-7468-6127*

#### SUMMARY

The paper considers the approaches applied to determine impurities having potential genotoxicity in the pharmaceutical substances. This type of impurities is able to disrupt the structure of DNA, regardless of their concentration entering the body, as well as to tend to accumulate in tissues and organs. In view of the fact that the cases of detecting genotoxic impurities in pharmaceutical substances have become frequent, the literature sources describing the determination of the impurities in various matrices have been studied. The results of the investigation could divide the genotoxic impurities into two groups, based on their origin. The most commonly used methods for their identification have been defined for each group. Trends in the determination of genotoxic impurities as an aspect of quality control have been formulated.

**Key words:** genotoxic impurities, purity, N-nitroso derivatives.

**For reference:** Ananyina O.V., Khorolsky M.D., Ramenskaya G.V., Zhukov E.A., Maslennikova N.V. Determination of genotoxic impurities in pharmaceutical substances. *Farmatsiya*, 2020; 69 (7): 10–16. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-07-02>

При разработке методов контроля качества лекарственных средств (ЛС) наибольшее внимание уделяется показателям безопасности. Отсутствие неблагоприятных и токсических явлений после приема является одним из важнейших факторов оценки соотношения «польза/риск» ЛС. Одной из возможных причин токсических явлений ЛС являются технологические или родственные примеси – вещества, присутствующие в препарате, но не являющиеся основными или вспомогательными веществами [1]. К технологическим примесям относятся не вступившее в реакцию сырье для промышленного производства фармацевтической субстанции (ФС), побочные продукты реакции синтеза, используемые растворители, катализаторы. Родственными примесями считаются соединения, образующиеся в процессе деградации действующего вещества при хранении.

В процессе контроля качества ЛС проводят исследования с целью обнаружения, идентификации и квалификации примесей. Ведущими руководствами мира выделены перечни примесей особого класса опасности [2, 3] и введены испытания, обязательные к проведению при разработке новых ЛС. Так, например, для выявления и идентификации родственных примесей в ФС и лекарственных препаратах проводятся исследования стабильности (в т.ч. ускоренного старения), в ходе которых устанавливают срок годности ЛС [4]. Для определения и идентификации родственных примесей проводят контроль ФС на критических этапах производства и устанавливают допустимый предел содержания примесей [5].

Новые примеси, которые обнаруживаются при разработке ЛС, подлежат квалификации (определение биологической безопасности отдельного соединения) и контролю [6]. В ходе квалификации примеси изучаются на предмет токсичности и других свойств, устанавливаются пределы их допустимого содержания и потребления. Данные исследования являются дорогостоящими и продолжительными, таким образом, пациенты, нуждающиеся в препарате, могут получить его с задержками или не получить вовсе. Часто примесь, способную оказывать токсический эффект, обнаруживают после продолжительного нахождения ЛС в обращении на фармацевтическом рынке. В таких случаях препарат отзывается до получения результатов переоценки токсичности и нового расчета соотношения «польза/риск».

Одним из наиболее опасных видов примесей принято считать примеси, обладающие потенциальной генотоксичностью (способностью веществ нарушать процессы репликации ДНК или нарушать ее структурную целостность) [7]. Особенность генотоксичных примесей заключается в их способности оказывать токсическое действие на организм даже при попадании в очень низких концентрациях (ppm). Помимо этого, практически все вещества, проявляющие генотоксические свойства, способны к кумуляции в организме, что еще больше повышает их опасность и требует особого подхода к исследованию препаратов, потенциально содержащих такие примеси [8].

Одним из примеров обнаружения новых генотоксических примесей в ЛС, длительное вре-

мя находящихся в обращении, являются генотоксические примеси препаратов группы сартанов [9]. В июле 2018 г. организация Food and Drug Administration (FDA) разместила на сайте объявление об отзыве с рынка препаратов, содержащих ФС валсартан отдельных производителей. Причиной данного решения послужила примесь н-нитрозодиметиламина (НДМА), обнаруженная в количестве, превышающем допустимые нормы. При исследовании субстанции валсартана по показателю «Остаточные органические растворители» исследователи обнаруживали на хроматограммах пик неидентифицируемого вещества. После дополнительной идентификации выявленной примеси при помощи современных методов анализа (газохроматографическое определение – ГХ с масс-спектрометрическим детектированием – МС при помощи ядерного магнитного резонанса – ЯМР) установлено присутствие НДМА, которое, по классификации ICH, относится к веществам, обладающим потенциальной генотоксичностью [3]. Еще одним примером обнаружения генотоксических примесей является случай, произошедший в феврале 2019 г., когда FDA повторно обнаружила генотоксичную примесь N-нитрозо-N-метил-4-аминомасляной кислоты (НМБА) в препарате, содержащем ФС лозартан. Как и в случае с НДМА, были отозваны 85 партий препарата производства компании Hetero Drugs (Индия) [10].

Принимая во внимание описанные случаи, невозможно отрицать актуальность проблемы изучения примесей, обладающих потенциальной генотоксичностью. Учитывая их высокую активность, способность к кумуляции, непредсказуемость проявления токсичных эффектов, необходимо своевременно проводить мониторинг соединений, способных оказывать генотоксический эффект; разработку и валидацию методик определения генотоксичных примесей; изучение проявления токсических эффектов, связанных с накоплением примесей в организме; пересмотр принятых ранее норм допустимого потребления примесей.

Целью данного обзора являлось изучение подходов к определению в ФС примесей с потенциальной генотоксичностью.

Невозможность определения безопасного уровня воздействия (концепция нулевого риска) генотоксичных примесей на организм и понимание того, что полное устранение этих веществ из субстанции невозможно, привело к необходимости реализации концепции приемлемого

уровня риска. Данная концепция подразумевает ежедневную оценку воздействия примесей на человека и установление порога, ниже которого риск вредного воздействия очень мал. Исходя из этого, ведущей европейской организацией по контролю безопасности лекарственных препаратов (ЕМА) рекомендуется использовать подход, заключающийся в установлении предельной концентрации, исходя из ежедневного потребления с использованием следующего уравнения [11]:

$$\text{ПДК (ppm)} = \frac{\text{ТТС (мкг/сут на 1 человека)}}{\text{доза (г/сут)}},$$

где ПДК – предельно допустимая концентрация, ТТС – порог токсикологической значимости (Threshold of Toxicological Concern).

Однако существуют примеси, обладающие настолько высокой токсичностью, что поступление в организм ниже порога токсикологической значимости будет связано с высокой вероятностью значительного канцерогенного риска. Такие соединения (N-нитрозо-, азокси- и афлатоксिनopodobные) должны исключаться из подхода «порог токсикологической значимости» [2] и подвергаться всесторонним исследованиям токсичности. Позднее было разработано руководство ICH, регламентирующее нормы содержания и потребления генотоксичных примесей в новых ЛС [3].

Руководство FDA M7 [2] делит примеси на 5 классов опасности согласно результатам токсикологических исследований и предлагает несколько подходов определения норм допустимого потребления исходя из особенностей каждого соединения – определение нормы допустимого потребления, основанной на специфической оценке соединения; оценка допустимого потребления, основанная на известных соединениях; установление допустимого потребления, основанного на LTL (Less than lifetime – потребление меньше срока жизни).

Подход, основанный на специфической оценке соединения, заключается в расчете силы и вероятности генотоксичности соединений и линейной экстраполяции данных. В случае метода, основанного на известных соединениях, ПДК могут быть скорректированы на основе оценки рисков конкретных соединений. Полученные величины могут быть скорректированы в меньшую сторону или ограничены по 0,5% содержанию от массы основного вещества. В случае с оценкой допустимого потребления методом LTL приемлемая

кумулятивная доза умножается на 25 550 дней (средняя продолжительность жизни) и делится на время приема (в днях). Таким образом, мы получаем равномерное распределение генотоксичного вещества на каждый день воздействия. В случае перерыва при приеме препарата допустимая суточная доза должна основываться на общем количестве дней приема.

В трехстороннем гармонизированном руководстве ICH M7 [3] подходы к нормированию примесей полностью соответствуют таковым FDA.

На данный момент опубликованы многочисленные литературные данные [12–14], посвященной определению генотоксичных примесей в ФС с помощью метода ГХ. Одной из таких публикаций является определение 5 примесей производных брома (метил, этил, изопропил, н-пропил, н-бутил) в комбинированной ФС вальпроата натрия и вальпроевой кислоты. В процессе синтеза вальпроата натрия и вальпроевой кислоты в качестве основного сырья используется п-пропилбромид, низшие и высшие гомологи которого обнаруживаются в субстанции [15]. Данные примеси по классификации различных регуляторов попадают в категорию веществ с потенциальной генотоксичностью, что означает необходимость их нормирования как в лекарственных препаратах, так и в ФС. Ранее были разработаны хроматографические методики определения этих веществ в воздухе, коже и текстильной продукции [16, 17]. В исследованиях применялись электрозахватный и пламенно-ионизационный детекторы, а определение проводилось по одной из указанных примесей. Применение МС-детектирования сделало осуществимым проведение одновременного анализа 5 бромидных производных в ФС вальпроевой кислоты и вальпроата натрия. Согласно полученным данным, разработанные методики обладают достаточной линейностью, правильностью и воспроизводимостью для использования в фармакопейном анализе [18].

Генотоксичные примеси могут образовываться при производстве самой ФС. Одним из описанных в литературе примеров являются примеси сульфоновых эфиров ароматических производных в ФС иматиниба мезилата. Происхождение данной примеси объясняется использованием в синтезе метансульфоновых кислот или метилсульфохлорида в качестве противоиона и дальнейшего использования этилового спирта как растворителя. В ходе многочисленных исследований токсичности сульфоновых

эфиров данные вещества определены как генотоксичные и канцерогенные, что повлекло за собой нормирование этих примесей EMA и FDA [9, 2]. Установленный порог допустимого потребления (1,5 мкг/сут) подразумевает низкую концентрацию примеси в ФС, что в свою очередь является обоснованием разработки высокочувствительных методов ГХ МС для ее контроля [19]. Для повышения точности идентификации и определения этих примесей разработана методика, основанная на тандемном МС-детектировании. Использование данного варианта детекции позволяет увеличить показатель чувствительности методики почти в 20 раз [20]. Селективность подхода позволяет обнаруживать одновременно 9 примесей сульфоновых эфиров. Еще одним преимуществом является возможность устранения матричного эффекта, который оказывает существенное влияние на воспроизводимость и чувствительность методики и присутствует в анализе фармацевтических субстанций. Установлено, что наиболее распространенными методами идентификации и количественного определения сульфоновых эфиров являются методы ГХ МС и ГХ ПИД [21].

При обобщении подходов к определению генотоксичных примесей, описанных в ICH M7, и методов определения остаточных растворителей (см. таблицу) выявлено, что наиболее распространенным методом определения генотоксичных примесей в различных матрицах является ГХ МС. Данный факт объясняется тем, что метод ГХ в основном применяется для анализа летучих веществ с низкой молекулярной массой. К таким веществам относятся остаточные растворители, которые также принято относить к генотоксичным примесям и нормировать их в ФС [22]. Нормы и методы анализа остаточных растворителей описаны в мировых фармакопеях [23–25], а общим руководством, классифицирующим остаточные органические растворители и устанавливающим нормы и пределы их допустимого содержания в ЛС, является ICH Q3C R6 [26]. В рутинном анализе остаточных растворителей используется пламенно ионизационный детектор [27], однако данный детектор относится к неспецифическим, чем уступает МС-способу детектирования. Примеси н-нитрозодиметиламина и н-нитрозодиэтиламина, обнаруженные в ФС валсартана, относятся к органическим растворителям, применяемым в процессе синтеза ФС, и определяются с помощью метода ГХ МС [28] (см. таблицу).

**Методы определения генотоксичных примесей  
в фармацевтических субстанциях**  
**Methods for the determination of genotoxic impurities  
in pharmaceutical substances**

Название	Структурная формула	Метод исследования	Источник
Производные брома	$R-Br$	ГХ МС	[15]
Сульфоновые эфиры		ГХ МС, ГХ ПИД	[18]
N-нитропроизводные		ГХ МС/МС	[31, 32]
Алкилгалогениды	$R-Cl$	ВЭЖХ МС	[27]
N-ацилированный аминоарил		ВЭЖХ МС	[27]
Остаточные растворители		ГХ	[22-25]

*Примечание.* ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография.  
*Note.* HPLC – high performance liquid chromatography.

Следует отметить, что все описанные вещества относятся к примесям синтеза. Родственные примеси, имеющие сходную с препаратом структуру, чаще всего являются нелетучими соединениями с высокой молекулярной массой. В частности, в публикации, посвященной обнаружению и квалификации неизвестных примесей распада лингалиптина, описано, что установленные примеси содержат сигналы N-ацилированного аминокарила и алкилгалогенида, которые, в свою очередь, являются веществами с потенциальной генотоксичностью. Разработана и валидирована методика ультра-ВЭЖХ с применением различных вариантов детектирования (МС, МС/МС) для обнаружения указанных примесей [29].

Одна и та же ФС может содержать в себе одновременно и родственные примеси и примеси синтеза, например, ФС иматиниба мезилата (описанная выше), зипрасидона и золмитриптана. При исследовании примесей в субстанции зипрасидона проводилась разработка методики ультра-ВЭЖХ в сочетании с тандемной

масс-спектрометрией МС/МС для химической характеристики неизвестного вещества, появляющегося при разложении [30]. Существуют данные, описывающие разработку методики определения и количественной оценки одновременно четырех примесей, обладающих потенциальной генотоксичностью в ФС золмитриптана методом ультра-ВЭЖХ-МС/МС [31].

Можно выделить 2 метода анализа, используемых при определении генотоксических примесей в ФС: ГХ МС и ультра-ВЭЖХ-МС. Использование конкретного метода определяется структурой самой примеси. Наиболее распространенным и востребованным является метод ГХ МС. Это является следствием большого количества случаев определения примесей синтеза, которые в свою очередь являются растворителями или легколетучими веществами, обладающими

низкой молекулярной массой. Метод ультра-ВЭЖХ-МС в большинстве случаев применяется для определения родственных примесей, зачастую нелетучих и обладающих большей, нежели требуется для анализа методом ГХ, молекулярной массой.

На данный момент ведущие мировые организации начинают внедрение в рутинный фармацевтический анализ метода тандемной масс-спектрометрии [32]. Примером этого служат разработанные методики определения пяти примесей нитрозопроизводных в препаратах и ФС валсалтана [33].

### Заключение

Таким образом, для улучшения качества препарата, обеспечения безопасности потребителя и сохранения тенденции развития контроля качества необходимо усовершенствование подходов контроля качества к определению примесей с потенциальной генотоксичностью, которое на данный момент состоит в повышении чувствитель-

ности и селективности применяемых для анализа методов. Необходимо развивать новые высокочувствительные и селективные методы анализа сложных объектов. Перспективами данного направления является внедрение и популяризация методик с использованием тандемной масс-спектрометрии.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).*

#### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

#### Conflict of interest

*The authors declare no conflict of interest*

#### Литература/References

- Биглова Ю.Р., Гадасина Н.В., Боковикова Т.Н. и др. Неспецифические примеси в фармацевтических субстанциях: особенности методики их определения. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2019; 9 (3): 153–61. DOI: 10.30895/1991-2919-2019-9-3-153-161 [Biglova Y.R., Gadasina N.V., Bokovikova T.N. et al. Nonspecific Impurities in Pharmaceutical Substances: Characteristics of Test Methods. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2019; 9 (3): 153–61. DOI:10.30895/1991-2919-2019-9-3-153-161 (in Russian) ]
- M7(R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals To Limit Potential Carcinogenic Risk. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.fda.gov/media/85885/download>
- International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). Assessment and control of dna reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7(R1).
- ICH, Q1A (R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products (Nov. 2003).
- Münster-Müller, S., Hansen, S., Opatz, T. et al. Chemical profiling of the synthetic cannabinoid MDMB-CHMICA: identification, assessment and stability study of synthesis-related impurities in seized and synthesized samples. Drug Testing and Analysis. 2019. DOI:10.1002/dta.2652
- International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). Impurities in new drug products q3b(r2). [Electronic resource]. Access mode: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B\\_R2\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B_R2_Guideline.pdf)
- Thybaud V., Aardema M., Clements J. et al. Strategy for genotoxicity testing: Hazard identification and risk assessment in relation to in vitro testing. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2007; 627 (1): 41–58.
- FDA, Drug recall. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-recalls>
- Фармацевтический вестник. [Электронное издание]. Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/hetero-drugs-otzyvaet-preparaty.html> [Farmatsevticheskiy vestnik. [Electronic resource]. Access mode: <https://pharmvestnik.ru/content/news/hetero-drugs-otzyvaet-preparaty.html> (in Russian)]
- European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMA). Guideline on the limits of genotoxic impurities.
- Gooty A. R., Katreddi H. R., Hunnur, R.K. et al. Simultaneous Determination of Genotoxic Impurities in Fudosteine Drugs by GC–MS. Journal of Chromatographic Science. 2016; 54 (8): 1277–81. DOI:10.1093/chromsci/bmw070
- Ho T.D., Yehl P.M., Chetwyn N.P. et al. Determination of trace level genotoxic impurities in small molecule drug substances using conventional headspace gas chromatography with contemporary ionic liquid diluents and electron capture detection. Journal of Chromatography A. 2014; 1361: 217–28. doi:10.1016/j.chroma.2014.07.099
- Harigaya K., Yamada H., Yaku K. et al. (2014). Development and Validation of a Sensitive GC-MS Method for the Determination of Alkylating Agent, 4-Chloro-1-butanol, in Active Pharmaceutical Ingredients. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 2014; 62 (4): 395–8. DOI:10.1248/cpb.c13-00916
- Reddy S.R., Reddy K.H., Kumar M.N. et al. A Validated GC-MS Method for the Determination of Genotoxic Impurities in Divalproex Sodium Drug Substance. J. of Chromatographic Science. 2018. DOI:10.1093/chromsci/bmy089
- Wu C.-H., Xu F., Chang X.-L. et al. Determination of 1-bromopropane in workplace air by GC-FID. Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi. 2013; 31: 467–9.
- Li Z., Wang H., Wang H., Ren X. Method for detection of n-propyl bromide in leather and textile by GC-MS. Faming Zhuanli Shenqing. 2014. CN103604899A Feb 26.
- Genotoxic and carcinogenic impurities in drug substances and products: recommended approaches. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Silver Spring, MD, USA, 2008.
- Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency (EMA), London, 2006 (CPMP/SWP/5199/02, EMA/CHMP/QWP/251344/2006)
- Zhang C., Huang L., Wu Z., et al. Determination of sulfonate ester genotoxic impurities in imatinib mesylate by gas chromatography with mass spectrometry. J. of Separation Science. 2016; 39 (18): 3558–63. DOI:10.1002/jssc.201600389
- Liu Z., Fan H., Zhou Y., et al. Development and validation of a sensitive method for alkyl sulfonate genotoxic impurities determination in drug substances using gas chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2018. DOI:10.1016/j.jpba.2018.12.044
- Council of Europe. Enquiry: alkyl mesilate (methanesulphonate) impurities in mesilate salts. Pharmeuropa. 2000; 12: 27.
- Khan M., Jayasree K., Reddy K.V.S.R. K. & Dubey P. K. A validated CE method for determining dimethylsulfate a carcinogen and chloroacetyl chloride a potential genotoxin at trace levels in drug substances. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2012; 58: 27–33. DOI:10.1016/j.jpba.2011.09.019

23. USP 42–NF 37 (467) RESIDUALSOLVENTS. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.uspnf.com/>
24. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition. 2.4.24. Identification and control of residual solvents. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>
25. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. ОФС.1.1.0008.15. «Остаточные органические растворители.» [Электронное издание]. Режим доступа: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition> [The State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV ed. OFS.1.1.0008.15. "Residual organic solvents." [Electronic resource]. Access mode: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition> (in Russian) ]
26. International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). Impurities: guideline for residual solvents Q3C(R6). [Electronic resource]. Access mode: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-33.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-33.pdf)
27. Nowak T., Graffius G.C., Liu Y. et al. GC-FID method for high-throughput analysis of residual solvents in pharmaceutical drugs and intermediates. *Green Chemistry*. 2016; 18 (13): 3732–9. DOI:10.1039/c6gc01210h
28. Huang Y., Lu H., Zhang F., & Min C. Identification, isolation, characterization and ultra-performance liquid chromatography quantification of potential genotoxic impurities in linagliptin. *J. of Separation Science*. 2018. DOI:10.1002/jssc.201800623
29. Wolff F.C., Dillenburg T.L., Venzon Antunes M. Characterization of imatinib mesylate formulations distributed in South American countries: Determination of genotoxic impurities by UHPLC-MS/MS and dissolution profile. *Biomedical Chromatography*. 2018; 32 (7): e4222. DOI:10.1002/bmc.4222
30. Čarapić M., Nikolic K., Marković B. et al. Ultra-performance liquid chromatography tandem mass-spectrometry (UHPLC-MS/MS) for the rapid, simultaneous analysis of ziprasidone and its impurities. *Biomedical Chromatography*. 2018; e4384. DOI:10.1002/bmc.4384
31. Vijaya Bhaskar Reddy A., Venugopal N., Madhavi G. A selective and sensitive UPLC–MS/MS approach for trace level quantification of four potential genotoxic impurities in zolmitriptan drug substance. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2013; 84: 84–9. DOI:10.1016/j.jpba.2013.05.047
32. GC/MS Headspace Method for Detection of NDMA in Valsartan Drug Substance and Drug Products. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.fda.gov/media/115965/download>
33. Combined Direct Injection N-Nitrosodimethylamine (NDMA), N-Nitrosodiethylamine (NDEA), N-Nitrosoethylisopropylamine (NEIPA), N-Nitrosodiisopropylamine (NDIPA), and N-Nitrosodibutylamine (NDBA) Impurity Assay by GC-MS/MS. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.fda.gov/media/123409/download>

Поступила 26 июня 2020г.

Received 26 June 2020

Принята к публикации 17 октября 2020 г.

Accepted 17 October 2020