



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения



RegLek

# Общие подходы к изучению примесей в праве ЕАЭС

Ковалева Елена Леонардовна  
заместитель директора ЦЭК ГЛС.

17.11.2022

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Одной из важнейших составляющих качества лекарственных средств является их чистота

Контроль чистоты предусматривает, в том числе, оценку химических примесей, среди которых выделяют:

- органические примеси
- неорганические примеси
- остаточные органические растворители





научный центр  
экспертизы средств  
медицинского назначения

## Нормативные документы, регламентирующие требования к примесям в лекарственных средствах в ЕАЭС и РФ



PerLek

ЕАЭС

РФ

Требования к проведению исследований (испытаний) ЛС в части оценки и контроля содержания примесей (Решение Коллегии ЕЭК от 4.10.2022 № 138):

Руководство по оценке и контролю ДНК-реактивных (мутагенных примесей) в лекарственных средствах и установлению границ потенциального канцерогенного риска (Рекомендация Коллегии ЕЭК № 23 от 06.08.2019)

Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственных препаратов (Решение Коллегии ЕЭК № 151 от 07.09.2018)





научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

## Нормативные документы, регламентирующие требования к примесям в лекарственных средствах в ЕАЭС и РФ



PerLek

Фармакопея ЕАЭС, ч. 1, т. 1	ГФ РФ XIV
ОФС 2.3.5.0. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения	ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» ОФС.1.1.0023.18 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах»
ОФС 2.3.2.0. Остаточные органические растворители	ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы» ОФС .1.1.0026.19 «Лекарственные препараты» ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители»
Фармакопея ЕАЭС, ч. 2, т. 1	
ОФС 2.3.10.0 Примеси элементов	
ОФС 2.3.18.0 Субстанции для фармацевтического применения	
ОФС. 2.5.3.1 Лекарственные препараты	



Сфера действия указанных документов не распространяется на:

- биологические,
- биотехнологические,
- радиофармацевтические,
- полусинтетические лекарственные средства (ЛС),
- ЛС, полученные из сырья животного и растительного происхождения,
- ЛС, являющиеся продуктами ферментации.



## Определение понятия «примесь»

Определение понятия «примесь» приведено в Требованиях к проведению исследований (испытаний) ЛС в части оценки и контроля содержания примесей (Решение Коллегии ЕЭК от 4.10.2022 № 138) и в [ОФС.1.1.0023.18 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах» ГФ РФ XIV](#)

✓Примесь - любой компонент лекарственного средства, который не является действующим или вспомогательным веществом





**Родственные примеси** (родственные соединения) (related substances) – органические примеси, родственные по структуре целевому действующему веществу, включающие в себя промежуточные продукты, побочные продукты синтеза, продукты деградации.

**Идентифицированная примесь** - примесь с установленной химической структурой.

**Специфицированная примесь** - примесь, отдельно указанная в перечне и ограниченная конкретным критерием приемлемости в спецификации ЛС. Может быть идентифицированной и неидентифицированной.

**Неспецифицированная примесь** – примесь, ограниченная общим критерием приемлемости, но не указанная отдельно вместе с конкретным критерием приемлемости в спецификации ЛС.



Установленные пределы для контроля органических примесей в фармацевтических субстанциях основываются на:

- максимальных суточных дозах
- длительности применения лекарственного препарата, содержащего фармацевтические субстанции





## Пороговые значения для контроля, идентификации и квалификации родственных примесей в фармацевтических субстанциях



Максимальная суточная доза ЛС	Контролируемый предел	Предел идентификации	Предел квалификации
$\leq 2$ г/сут	0,05 %	$> 0,10$ % или прием $> 1,0$ мг/сут (что меньше)	$> 0,15$ % или прием $> 1,0$ мг/сут (что меньше)
$> 2$ г/сут	$> 0,03$ %	$> 0,05$ %	$> 0,05$ %



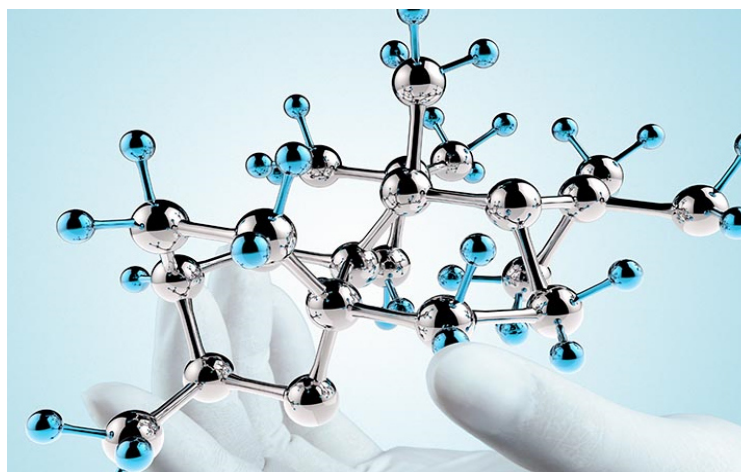
научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

## Пороговые значения для контроля, идентификации и квалификации родственных примесей в пептидах, полученных синтетическим путем



PerLek

Контролируемый предел	Предел идентификации	Предел квалификации
> 0,1 %	> 0,5 %	> 1,0 %





## Пороговые значения для продуктов деградации в лекарственных препаратах



Максимальная суточная доза <1>	Пороговые значения <2>, <3>
<b>Порог информирования</b>	
$\leq 1$ г	0,1 %
$> 1$ г	0,05 %
<b>Порог идентификации</b>	
$< 1$ мг	1,0 % или 5 мкг суточного потребления примеси ( <b>что меньше</b> )
1 мг - 10 мг	0,5 % или 20 мкг суточного потребления примеси ( <b>что меньше</b> )
$> 10$ мг – 2 г	0,2 % или 2 мг суточного потребления примеси ( <b>что меньше</b> )
$> 2$ г	0,10 %



## Пороговые значения для продуктов деградации в лекарственных препаратах



Максимальная суточная доза <1>	Пороговое значение <2>, <3>
<b>Порог квалификации</b>	
< 10 мг	1,0 % или 50 мкг суточного потребления примеси ( <b>что меньше</b> )
10 мг – 100 мг	0,5 % или 200 мкг суточного потребления примеси ( <b>что меньше</b> )
100 мг – 2 г	0,2 % или 3 мг суточного потребления примеси ( <b>что меньше</b> )
> 2 г	0,15 %



## Пороговые значения для продуктов деградации в лекарственных препаратах

### Примечания:

<1> - количество фармацевтической субстанции, вводимое пациенту в течение суток;  
<2> - предельное содержание продуктов деструкции выражается либо в процентном содержании по отношению к фармацевтической субстанции, либо в суточном потреблении примеси. Более низкие пределы содержания примеси устанавливаются, если продукт деструкции обладает повышенной токсичностью;  
<3> - выбор более высокого предела содержания должен быть обоснован с учетом безопасности примеси.



**Квалификация** – процесс получения и оценки данных, которые устанавливают биологическую безопасность отдельной примеси или данного профиля примесей на специфицированном(ых) уровне(ях).





## Пороговые значения для продуктов деградации в лекарственных препаратах



**Уровень любой примеси**, присутствующей в новой активной фармацевтической субстанции, который был надлежащим образом проверен при доклинических и/или клинических исследованиях, **считается квалифицированным**.

Примеси, которые также являются значительными метаболитами, не требуют дополнительной квалификации.



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

## Пороговые значения для продуктов деградации в лекарственных препаратах



PerLek

Требования к проведению исследований (испытаний) ЛС в части оценки и контроля содержания примесей (Решение Коллегии ЕЭК от 4.10.2022 № 138):

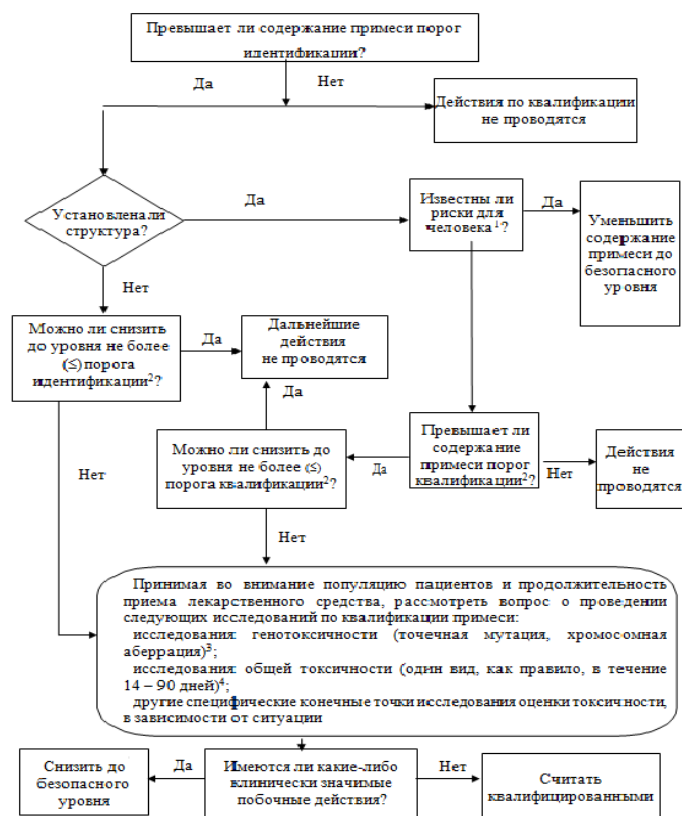
Схема принятия решений в отношении идентификации и квалификации примесей в новых активных фармацевтических субстанциях

Схема принятия решений в отношении идентификации и квалификации примесей в новых лекарственных препаратах





## Схема принятия решений в отношении идентификации и квалификации примесей в новых активных фармацевтических субстанциях



<sup>1</sup> Например, позволяют ли данные о безопасности для этой примеси или ее структурного класса, исключить воздействие на здоровье человека при имеющейся концентрации?

<sup>2</sup> Более низкие пороговые значения допустимы, если примесь является крайне токсичной.

<sup>3</sup> Если допускается данное решение, должен быть проведен минимальный скрининг (например, для определения генотоксического потенциала). Одно исследование по обнаружению точечных мутаций и одно по обнаружению хромосомных aberrаций (проведенные в условиях *in vitro*) считаются приемлемым минимальным скринингом.

<sup>4</sup> При необходимости проведения исследования общей токсичности следует спроектировать одно или несколько исследований, позволяющих сравнить неквалифицированные и квалифицированные материалы. Продолжительность исследования должна основываться на имеющейся информации, и оно должно проводиться на видах, наиболее вероятно позволяющих максимально увеличить потенциал с целью обнаружения токсичности примеси. В каждом конкретном случае следует предусмотреть проведение однократных исследований, особенно в отношении лекарственных препаратов для однократного применения. Считается, что минимальная продолжительность исследования равна 14 дням, а максимальная продолжительность составляет 90 дней.



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского назначения

## Пороговые значения для продуктов деградации в лекарственных препаратах



RegLek

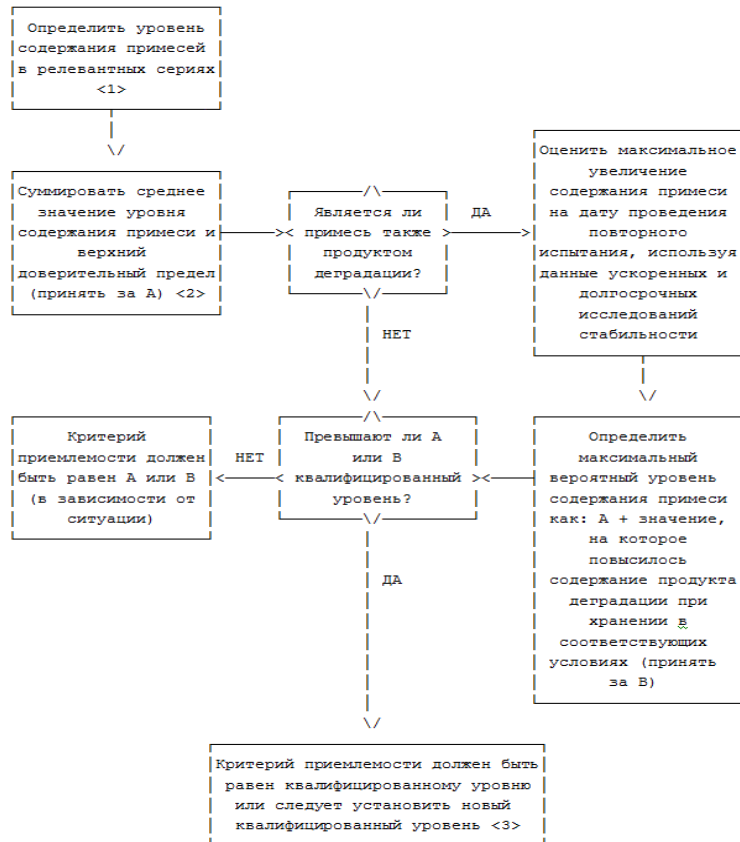
Руководство по составлению нормативного  
документа по качеству лекарственных препаратов  
(Решение Коллегии ЕЭК № 151 от 07.09.2018)

**Установление критерия приемлемости для контролируемой  
примеси в активной фармацевтической субстанции (Схема  
решений N 4)**

**Установление критерия приемлемости для продукта  
деградации (продукта разложения) в лекарственном  
препарате (Схема решений N 5)**



## Установление критерия приемлемости для контролируемой примеси в активной фармацевтической субстанции (Схема решений N 4)



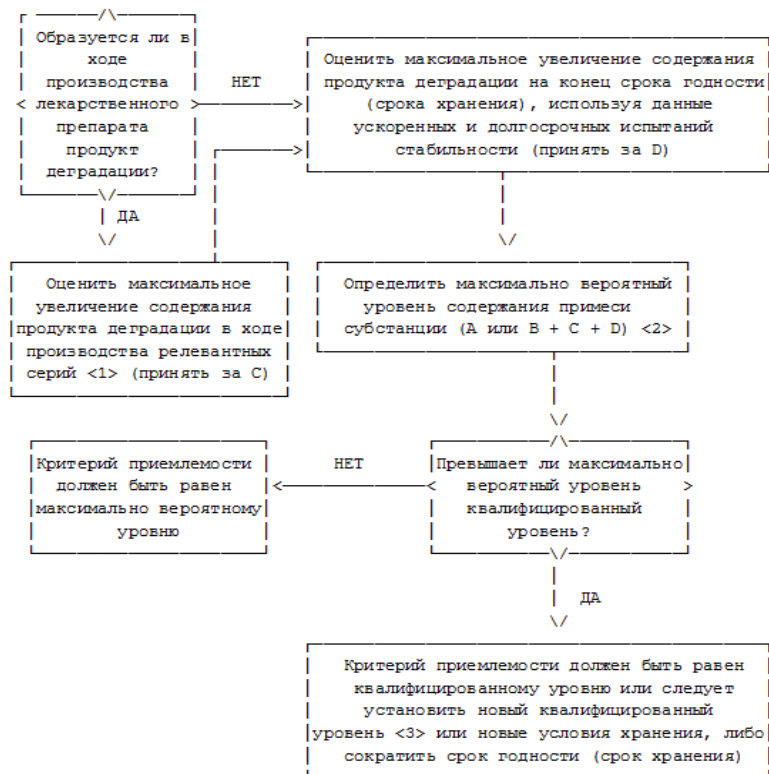
<1> Релевантные серии - серии, полученные в ходе исследований на этапах разработки, опытно-промышленного и промышленного производства.

<2> Верхний доверительный предел равен стандартному отклонению результатов анализа серий, умноженному на 3.

<3> Определяется в соответствии с правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемыми Комиссией.



## Установление критерия приемлемости для продукта деградации (продукта разложения) в лекарственном препарате (Схема решений N 5)



- <1> Релевантные серии - серии, полученные в ходе исследований на этапах разработки, опытно-промышленного и промышленного производства.
- <2> Порядок определения A и B представлен в схеме решений [N 4](#).
- <3> Определяется в соответствии с правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемых Комиссией.



## Контроль технологических примесей АФС в ЛП



<p>Британская Фармакопея</p>	<p>Фармакопея США, ICH Q3B</p>	<p>Руководство по надлежащей фармакопейной практике ВОЗ (GPhP )</p>	<p>ОФС.1.1.0023.18 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах» ГФ РФ XIV</p>
<p>Требуется (осуществляется определение и нормирование)</p>	<p>Предусмотрен контроль только продуктов деструкции в ЛП</p>	<p>Требуется, если содержание примеси выше предела неспецифицируемой примеси</p>	<p>Требуется, если технологическая примесь токсична и ее содержание превышает контролируемый предел для профиля примесей</p>



Руководство по составлению НД по качеству лекарственного препарата, ОФС.2.5.3.1. Лекарственные препараты ФEAЭC:

**в лекарственных препаратах контролируются только примеси, являющиеся продуктами деградации**



## Требования к проведению исследований (испытаний) ЛС в части оценки и контроля содержания примесей



### **Раздел « Примеси в существующих АФС» (п. 159):**

Критерий приемлемости для неспецифицированных (иных) примесей в спецификации существующей АФС должен быть установлен на уровне не выше порога идентификации примеси, указанного в таблице 1, даже если в статье Фармакопеи ЕАЭС, в фармакопеях государств-членов или в фармакопеях в соответствии с Концепцией гармонизации, указан более высокий критерий приемлемости для неспецифицированных (иных) примесей.



## Требования к проведению исследований (испытаний) ЛС в части оценки и контроля содержания примесей



В случае если критерий приемлемости для неспецифицированных (иных) примесей в статье Фармакопеи ЕАЭС, в фармакопеях государств-членов или в основных фармакопеях в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей, ниже порога идентификации примеси, указанного в таблице 1, в качестве критерия приемлемости следует использовать уровень, установленный в фармакопейной статье.





## II. Подход USP, когда в монографии на фармацевтическую субстанцию приводится несколько методик контроля примесей и различающиеся нормы



### Нормы по содержанию органических примесей в монографии Loratadine orally Disintegrating Tablets USP ( в %)

Нормируемые примеси	Процедура 1	Процедура 2
Loratadine related compound C	$\leq 0,2$	-
Loratadine related compound A	-	$\leq 0,1$
Individual unspecified impurity	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$
Total impurities	$\leq 0,3$	$\leq 0,1$



## Можно выделить четыре основных методических подхода, используемых в Британской фармакопее и Фармакопее США:



1. Определение примеси каждого из ДВ в полном соответствии с их нормированием в однокомпонентных препаратах
2. Определение идентифицированных примесей для каждого из ДВ и неидентифицированных – только по одному ДВ
3. Определение только идентифицированных примесей каждого ДВ
4. Определение примесей только одного из ДВ

Первый способ является наиболее объективным вариантом оценки профиля примесей



Наихудшими вариантами оценки примесей является определение только идентифицированных примесей каждого ДВ и примесей только одного ДВ



В обновленной монографии <476> CONTROL OF ORGANIC IMPURITIES IN DRUG SUBSTANCES AND DRUG PRODUCTS USP предлагается определять все продукты деструкции относительно каждого действующего вещества, что *является сложной задачей*

В ОФС 1.1.0023.18 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и ЛП» ГФ РФ XIV оценку неидентифицированных примесей в комбинированном ЛП **рекомендовано** проводить относительно действующего вещества с наименьшим содержанием



## IV. Антибиотики



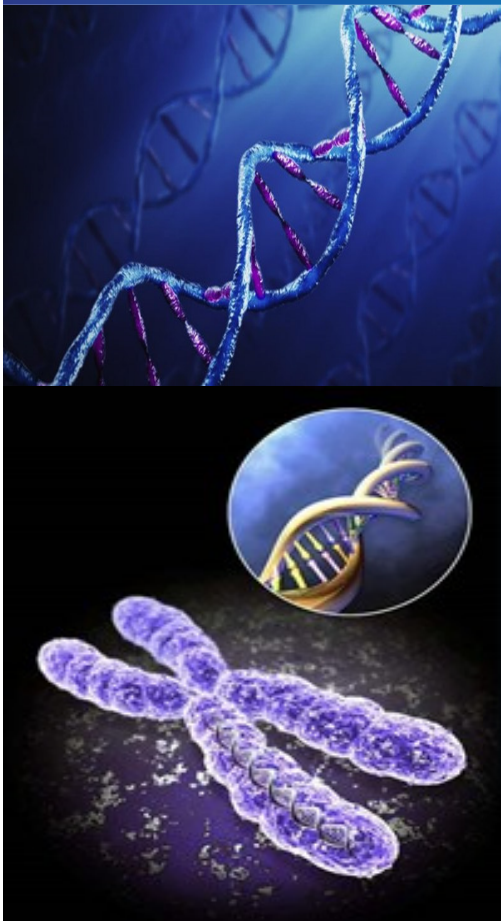
В зависимости от способа получения выделяют:

- Синтетические антибиотики
- Полусинтетические антибиотики
- Полученные способом ферментации

В 2012 г. принято руководство [EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009 Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics](#), в котором предложены пороговые пределы для контроля, идентификации и квалификации органических примесей. Эти пределы отличаются для групп антибиотиков, выделяемых по способу получения.



## Генотоксичные (мутагенные) примеси



В последние годы большое внимание уделяется определению и нормированию генотоксичных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах, которые даже в незначительных количествах (**в концентрации 1 ppm**) могут повреждать ДНК, инициировать генетические мутации и способны провоцировать возникновение онкологических заболеваний

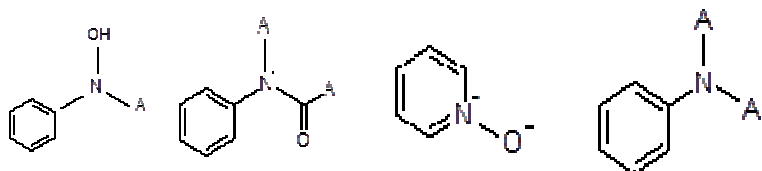


# Генотоксичные (мутагенные) примеси

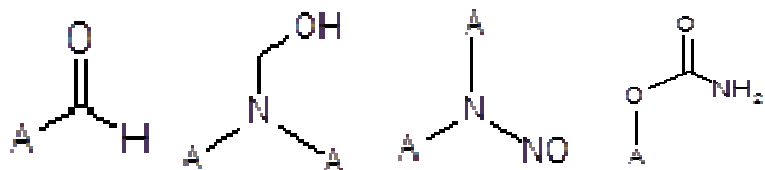


К потенциальным генотоксичным (канцерогенным) соединениям относятся вещества, содержащие ароматические, алкильные функциональные группы, группы гетероатомов, которые могут взаимодействовать с молекулой ДНК, нарушая её структуру.

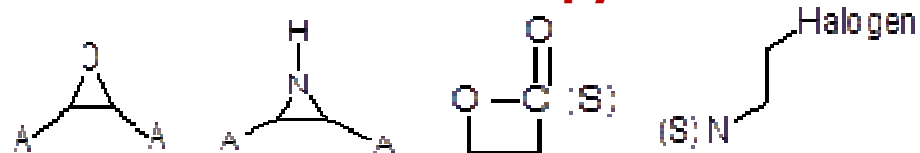
## Ароматические группы



## Алкильные группы



## Алкильные группы



## Группы гетероатомов



Радикалы: A = Алкил, Арил или H

Halogen = F, Cl, Br, I

EWG = Акцепторные группы (CN, C=O, сложные эфиры и др.)



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

## Генотоксичные (мутагенные) примеси



PerLek



Основным документом, определяющим международные подходы к классификации, квалификации, контролю и токсикологической оценке риска потенциальных генотоксичных примесей в ЛС, является руководство ICH M7 ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK



## Генотоксичные (мутагенные) примеси



В 2019 г. соответствующий документ принят ЕЭК:  
*Руководство по оценке и контролю ДНК-реактивных  
(мутагенных примесей) в лекарственных средствах и  
установлению границ потенциального канцерогенного  
риска (Рекомендация Коллегии ЕЭК № 23 от  
06.08.2019)*







## Допустимое поступление в организм человека для каждой отдельной мутагенной примеси в составе лекарственного препарата



Суточное поступление (мкг/сут)	Продолжительность терапии			
	≤ 1 месяца	> 1-12 месяцев	> 1-10 лет	> 10 лет или пожизненно
	120	20	10	1,5





## Допустимое поступление в организм человека для нескольких мутагенных примесей в составе лекарственного препарата



Суточное поступление (мкг/сут)	Продолжительность терапии			
	≤ 1 месяца	> 1-12 месяцев	> 1-10 лет	> 10 лет или пожизненно
	120	60	30	5





научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

## Генотоксичные (мутагенные) примеси

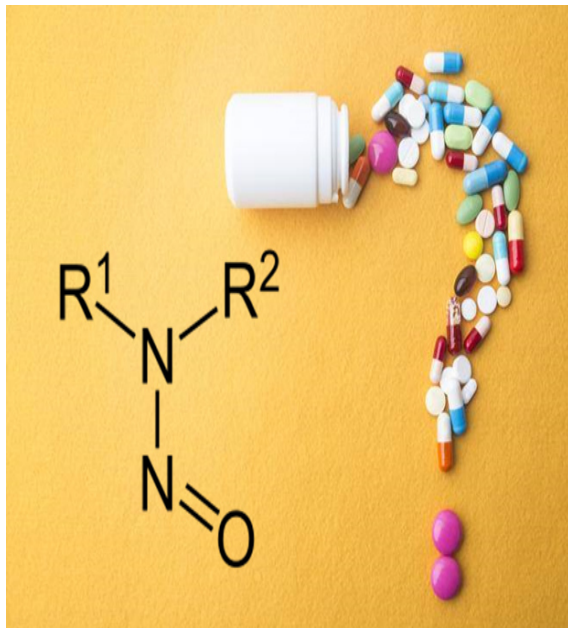


Безопасной для  
пожизненного применения  
считается допустимая доза  
генотоксичной (мутагенной)  
примеси, составляющая  
**1,5 мкг в день**

Исключением являются генотоксичные примеси, содержащие структурные группы, для которых была установлена необычайно высокая активность, что значительно повышает канцерогенный риск даже в дозах, не превышающих порог токсикологической угрозы (ТТС). К данной группе относятся N-нитрозо- и азоксисоединения.



## Примеси нитрозаминов в лекарственных средствах



Сартаны  
Метформин ( лекарственные формы с пролонгированным высвобождением)  
Ранитидин  
Рифампицин и Рифапентин  
Варениклин  
Пиоглитазон  
Азитромицин



## Генотоксичные (мутагенные) примеси



Методики, позволяющие контролировать мутагенные примеси, требуют современного оборудования.

Как правило, это газовая хроматография с масс-спектрометрией, реже ВЭЖХ.





## Определение тяжелых металлов

Контроль содержания тяжелых металлов в ведущих зарубежных фармакопеях (USP, Европейская фармакопея, Фармакопея Японии) и в ГФ РФ основан на реакции осаждения сульфидов металлов.



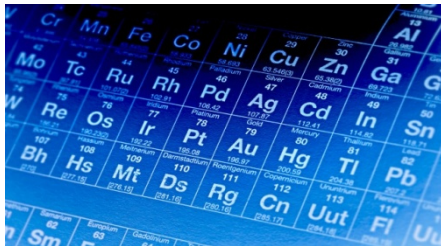
В ОФС 1.2.2.2.0012.15 «Тяжелые металлы» ГФ РФ XIV указано, что для количественного определения отдельных ионов следует использовать такие методы как атомно-абсорбционная спектрометрия, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой и атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой.



## Определение тяжелых металлов

В ГФ РФ XIV включены ОФС 1.2.1.1.0008.15 «Масс-спектрометрия», ОФС 1.2.1.1.0004.15 «Атомно-эмиссионная спектрометрия», в которых в том числе описаны методы масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой; ОФС.1.2.1.1.0005.18 «Атомно-абсорбционная спектрометрия».

В то же время в фармакопейных статьях на химические фармацевтические субстанции в ГФ РФ XIII и ГФ РФ XIV определение тяжелых металлов осуществляется, как правило, полуколичественным визуально-колориметрическим методом.



В Фармакопею ЕАЭС включена ОФС.2.1.4.8 «Тяжелые металлы». В ней приведены **8 методик** определения тяжелых металлов, соответствующие статье 2.4.8. Heavy metals Европейской фармакопеи.



## Определение тяжелых металлов

**Колориметрический метод определения ТМ имеет ряд ограничений:**

- ✓ может использоваться только при определении элементов, которые образуют окрашенный сульфидный осадок;
- ✓ метод неспецифичен;
- ✓ не позволяет идентифицировать отдельные элементы;
- ✓ требуется значительное количество образца ЛС (например, около 1 г образца для предела чувствительности 0,5 мкг/мл);
- ✓ определение ТМ в зольном остатке органических ЛС может приводить к значительной потере элементов (Se, Sb, Sn, Ru; Hg вообще не выделяется из-за высокой летучести).







## Определение элементных примесей



INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS  
FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES

Q3D

Current Step 4 version  
dated 16 December 2014

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Switzerland, Japan, USA and Canada.

Ведущие зарубежные фармакопеи включили монографии по контролю примесей элементов на основе руководства ICH Q3D Guideline for elemental impurities и во 2-ю ч. Фармакопеи ЕАЭС также включена ОФС 2.3.10.0 «Примеси элементов»

В руководстве «Требования к проведению исследований ЛС в части оценки и контроля содержания примесей» приведена оценка безопасности 24 потенциальных элементных примесей, дана классификация элементов, описано, как проводить оценку рисков для ЛП



## КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ГРУППЫ ЭЛЕМЕНТНЫХ ПРИМЕСЕЙ

Класс 1: As, Cd, Hg, Pb  
Класс 2A: Co, Ni, V  
Класс 2B: Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se, Ti  
Класс 3: Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn

В зависимости от токсичности и вероятности присутствия в лекарственном средстве элементы разделены на три класса

Вероятность наличия элементов в фармацевтических субстанциях и ВВ зависит от нескольких факторов:

возможность использования в технологических процессах и материалах

распространенность элемента в природе и его экологическое распределение

При оценке рисков для контроля элементных примесей следует учитывать путь введения ЛП, класс токсичности элемента и целенаправленное его использование в технологическом процессе



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения

## Рекомендации по оценке рисков содержания элементных примесей



PerLek

Классы элементных примесей	Используется в производственном процессе	Не используется целенаправленно в производственном процессе		
		Оценка рисков Требуется (+)/Не требуется (-).		
Класс 1: Cd, Pb, As, Hg	+	+		
Класс 2A: Co, V, Ni	+	+		
Класс 2B: Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se, Ti	+	-		
Класс 3: Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn	+	Пероральное применение	Парентеральное применение	Ингаляционное применение
		-	(Li, Sb, Sn) + (Ba, Mo, Sn, Cr) -	+



## Рекомендации по оценке рисков содержания элементных примесей (ICH Q3D)

К **1 классу** относятся элементы, которые являются наиболее токсичными для человека и обычно намеренно не используются. Их присутствие связано с использованием компонентов, представляющих собой природные минеральные вещества. Независимо от пути введения ЛП необходимо проводить оценку рисков на наличие данных примесей в фармацевтической субстанции и ВВ (As, Cd, Hg, Pb).

Элементы **2А класса** имеют относительно высокую вероятность присутствия в ЛП и поэтому требуют проведения оценки рисков для всех путей введения.

Элементы **2В класса** имеют низкую вероятность присутствия в ЛП ввиду их низкой распространенности. Если элементы не используются намеренно в производстве, то оценку рисков можно не проводить.

Элементы **3 класса** обладают относительно низкой токсичностью при пероральном пути введения (PDE, как правило, более 500 мкг/день) и если они не используются намеренно, то включать их в оценку рисков не требуется. Для препаратов парентерального и ингаляционного пути введения следует оценивать вероятность присутствия данных элементов в тех случаях, когда PDE превышает 500 мкг/день.



## Определение элементных примесей



Уже сейчас многие зарубежные компании предоставляют в материалах досье информацию по оценке элементных примесей. Для субстанций, имеющих СЕР, также прилагается необходимая информация.

Согласно ОФС 2.3.10.0 «Примеси элементов» Ч. 2, Т. 1 ФЕАЭС следует проводить оценку необходимости контроля элементных примесей **не только в фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществах, но и в лекарственных препаратах** на основе оценки рисков присутствия этих примесей в каждом компоненте препарата: в активных фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществах.

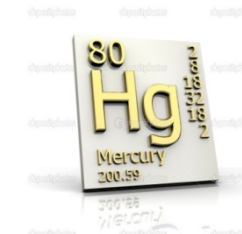
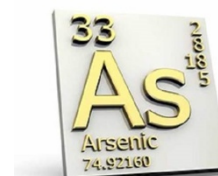
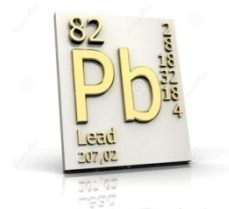
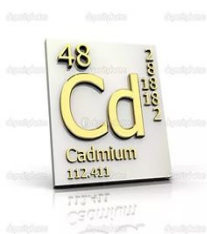
В ОФС включен алгоритм оценки содержания элементных примесей в лекарственных препаратах.



## Допустимые концентрации элементных примесей



Элемент	Класс	Концентрация для перорального пути введения, мкг/г	Концентрация для парентерального пути введения, мкг/г	Концентрация для ингаляционного пути введения, мкг/г
Cd	1	0,5	0,2	0,2
Pb	1	0,5	0,5	0,5
As	1	1,5	1,5	0,2
Hg	1	3	0,3	0,1





## Допустимые концентрации элементных примесей в зависимости от пути введения



Элемент	Класс	Концентрация для перорального пути введения, мкг/г	Концентрация для парентерального пути введения, мкг/г	Концентрация для ингаляционного пути введения, мкг/г
Li	3	55	25	2,5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1100	110	0,3



## Допустимые концентрации элементных примесей

Если максимальное количество ЛП, употребляемое в сутки, не превышает 10 г и в каждом из компонентов его состава содержание элементных примесей не превышает установленные в таблице пределы, то они могут использоваться в составе препарата в любых соотношениях и нет необходимости контроля их содержания в ЛП.







## Допустимые концентрации элементных примесей



Если ожидается, что общий уровень всех элементных примесей в лекарственном средстве будет неизменно составлять менее 30% PDE, то, при условии что заявитель надлежащим образом рассмотрел данные и продемонстрировал наличие подходящих методов контроля элементных примесей, дополнительный контроль не требуется.



## Допустимые концентрации элементных примесей

Если по результатам оценки рисков не удалось продемонстрировать, что уровень содержания элементных примесей будет неизменно ниже контрольного порогового значения, необходимо утвердить такие методы контроля, которые будут гарантировать, что уровень содержания элементных примесей не превышает PDE для лекарственного средства



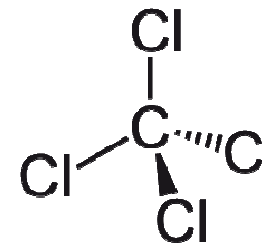
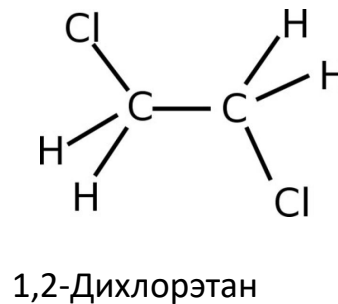


## Остаточные органические растворители

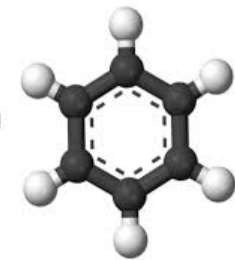
Предельно допустимое содержание остаточных количеств органических растворителей в лекарственных средствах определяется степенью их возможного риска для здоровья человека.

Эти факторы положены в основу классификации органических растворителей:

**1 класс** – высокотоксичные растворители (генотоксичные канцерогены), применяемые в фармацевтическом производстве в исключительных случаях, когда нельзя избежать их использования.



Бензол

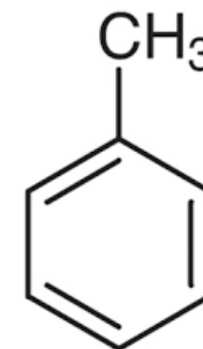




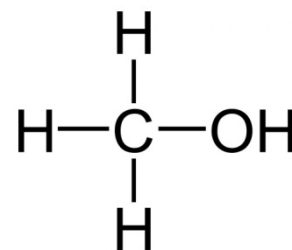
## Остаточные органические растворители



**2 класс** – негенотоксичные растворители. Нормирование их в лекарственных средствах обусловлено максимально допустимым количеством, принимаемым в составе суточной дозы лекарственного средства.

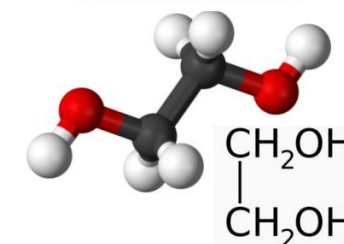


Толуол



Метанол

**Этиленгликоль**

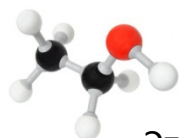




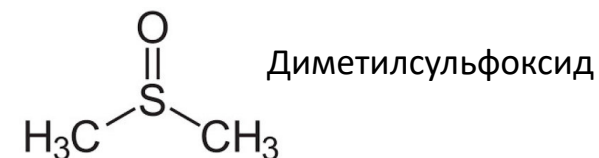
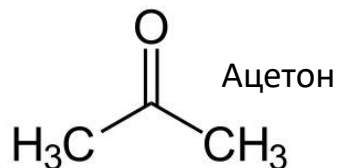
## Остаточные органические растворители



**3 класс** – растворители низкой токсичности, содержание которых до 0,5 % не требует подтверждения. Содержание таких растворителей допускается и в более высоких пределах, если это регламентировано правилами Надлежащей производственной практики или иными стандартами производства. В ГФ РФ XIV приведено предельно допустимое содержание в лекарственных средствах растворителей 3 класса токсичности – **50 мг/сут.**



Этанол





## Остаточные органические растворители



При использовании растворителей **1 класса** (генотоксичные канцерогены) каждый из них должен быть идентифицирован и определён количественно.



В ОФС.1.1.0008.1 «Остаточные органические растворители» ФЕАЭС указано, что растворители 1 класса могут применяться в исключительных случаях, когда невозможно отказаться от их использования.



## Остаточные органические растворители



При использовании растворителей **2 класса** каждый из них должен быть идентифицирован и определён количественно при использовании их в процессе производства лекарственных средств.

При использовании ОР 2 класса токсичности **не на последней стадии** допускается в качестве обоснования отсутствия их контроля предоставление результатов, полученных на 6 опытно-промышленных или 3 промышленных сериях фармацевтической субстанции, показывающих, что содержание растворителя **не превышает 10%** от предельно допустимого содержания, и описание методики.



## Остаточные органические растворители

- При использовании растворителей **3 класса**:
- если их содержание не превышает 0,5 %, для определения допускается применение неспецифического метода «Потеря в массе при высушивании»;
  - если их содержание превышает 0,5 %, каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно.

В фармацевтических субстанциях контроль растворителей 3 класса токсичности необходим, если они используются **на последней стадии производства.**







### Подход к оценке остаточных количеств органических растворителей в ЛП :

1. Если растворители используются в технологическом процессе получения ЛП, они должны контролироваться в ЛП.
2. В тех случаях, когда органические растворители не применяются в производстве самого ЛП:
  - 2.1. Если максимальный суточный прием ЛП не превышает 10 г и содержание ООР в каждом компоненте ЛП удовлетворяет установленным в ОФС требованиям, то контроль ООР в ЛП не требуется.
  - 2.2. Если же суммарное количество в соответствии с пределами содержания ОР в каждом компоненте ЛП превышает допустимое суточное воздействие на организм (PDE), необходимо принять меры к снижению их содержания и предусмотреть их контроль в ЛП.



## Производители лекарственных средств должны:

- проводить соответствующие исследования по обнаружению примесей в лекарственных средствах при фармацевтической разработке;
- оценивать возможные риски, исходя из максимальной суточной дозы ЛП, длительности его применения;
- предоставлять соответствующие материалы в регистрационном досье;
- предпринимать меры, направленные на снижение содержания примесей в ЛП.

**Благодарю ЗА ВНИМАНИЕ!**



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения