



ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России



PerLek

Оценка и контроль элементных примесей в лекарственных препаратах

ПРОКОПОВ ИЛЬЯ АЛЕКСЕЕВИЧ
начальник управления № 4 по качеству
лекарственных средств ЦЭК ГЛС
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

26.04.2023

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



- ❑ **ICH Q3D Elemental impurities - Scientific guideline (Элементные примеси - Отраслевое руководство)**
- ❑ EP - 5.20. Elemental impurities (ссылка на ICH Q3D)
- ❑ Руководство по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях
- ❑ ОФС «Элементные примеси» (ФЕАЭС и ГФ РФ)





Элементные примеси (примеси элементов) – это потенциально токсичные химические элементы, которые присутствуют в окружающей среде, используются при производстве лекарственных средств, но не входят в состав лекарственного средства.

Элементные примеси в лекарственных препаратах возникают из различных источников и представляют собой, как правило, **остаточные катализаторы**, которые были намеренно добавлены в процессе синтеза, или представлены **сопутствующими примесями** (например, появляются в результате взаимодействия субстанции с производственным *оборудованием* или *укупорочными средствами* или являются частью компонентов лекарственного средства).

В текущих Руководствах описывается **процесс оценки и контроля** элементных примесей в лекарственных средствах с помощью принципов управления рисками.

Данный процесс представляет собой платформу для разработки стратегии контроля, основанной **на учете рисков**, для ограничения содержания примесей элементов в лекарственных средствах.





ПРОЦЕСС ПРИМЕНЕНИЯ:

- к новым и известным активным фармацевтическим субстанциям, получаемых химическим синтезом и лекарственным препаратам из них
- к лекарственным средствам, содержащим очищенные белки и полипептиды (в том числе рекомбинантные и нереккомбинантные белки и полипептиды), их производные, продукты, компонентами которых они являются (например, конъюгаты)
- синтетические полипептиды
- полинуклеотиды
- олигосахариды

Не распространяется на лекарственные растительные препараты, радиофармацевтические лекарственные препараты, вакцины, продукты клеточного метаболизма, препараты ДНК, экстракты аллергенов, клетки, цельную кровь, клеточные компоненты крови или производные крови, в том числе плазму и производные плазмы, растворы для диализа, не предназначенные для введения в системный кровоток, **и элементы, намеренно включенные в состав лекарственного средства для терапевтического эффекта**, на препараты на основе генов (генную терапию), клетки (клеточную терапию) и ткани (тканевую инженерию).



Перорально

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ:

Парентерально

Ингаляционно

Другие пути введения – описаны принципы оценки допустимого суточного воздействия:

- А) отправная точка – пероральное введение
- Б) оценка вероятности возникновения реакции
- В) оценивают биодоступность (при возможности)

Более высокие уровни элементных примесей, чем установленное допустимое суточное воздействие:

- а) интермиттирующий режим дозирования
- б) краткосрочный прием (то есть в течение 30 или менее дней)
- в) специфические показания (например, угрожающие жизни и редкие заболевания, нерешенные проблемы медицины)





КЛАСС 1

As Cd Hg Pb

3 категории:

КЛАСС 2

КЛАСС 2А

Co Ni V

КЛАСС 2В

**Ag Au Ir Os Pd
Pt Rh Ru Se Tl**

КЛАСС 3 (> 500 мкг/сутки)

**Ba Cr Cu Li
Mo Sb Sn**

Вероятность наличия элементов зависит от следующих факторов:

- А) вероятность использования в фармацевтических процессах
- Б) вероятность того, что элемент является примесью с другими примесями элементов
- В) наблюдаемая распространенность элемента в природе и его экологическое распределение





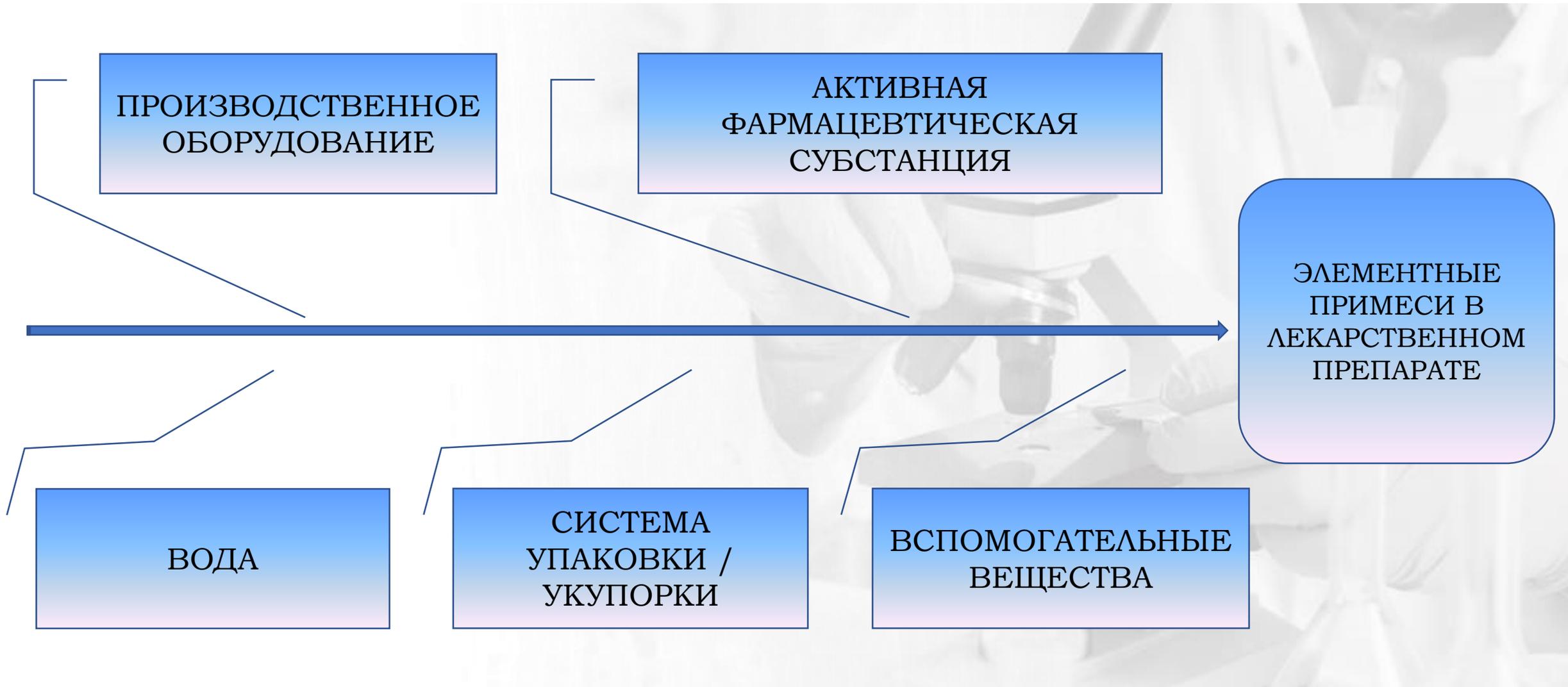
3 ЭТАПА:

- 1) **идентификация** известных и потенциальных **источников** примесей элементов, которые могут присутствовать в лекарственном средстве
- 2) **анализ наличия** определенной примеси элемента в лекарственном средстве посредством определения наблюдаемого или прогнозируемого уровня содержания примеси и сравнения его с установленным допустимым суточным воздействием
- 3) **обобщение и документирование** данных оценки рисков





- ❑ остаточные **примеси**, возникающие **в результате намеренного добавления** элементов (например, катализаторов) в процессе производства фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ или других компонентов лекарственного средства
- ❑ **примеси** элементов, **которые не добавляют намеренно**, но которые могут потенциально присутствовать в фармацевтической субстанции, воде или вспомогательных веществах, используемых для получения лекарственного средства
- ❑ **примеси** элементов, которые могут потенциально быть занесены в фармацевтическую субстанцию и (или) лекарственный препарат **в результате их взаимодействия с производственным оборудованием**
- ❑ **примеси** элементов, которые могут потенциально попадать в фармацевтическую субстанцию и лекарственный препарат **в результате их взаимодействия с материалами упаковки**





- Если элемент используется **намеренно** – он должен рассматриваться **обязательно**
- Не используется намеренно – должна **оцениваться вероятность** загрязнения
- Перорально** – класс 1 и класс 2А
- Парентерально и ингаляционно** – класс 1, класс 2А и класс 3
- Производственное оборудование** – знание производственного процесса, выбор и квалификация оборудования (состав компонентов), соблюдение Правил GMP
- Система упаковки /укупорки** – анализ материалов
 - твердые лекарственные формы – не требует дополнительного рассмотрения при оценке рисков
 - жидкие и мягкие лекарственные формы – высокая вероятность загрязнения примесями элементов



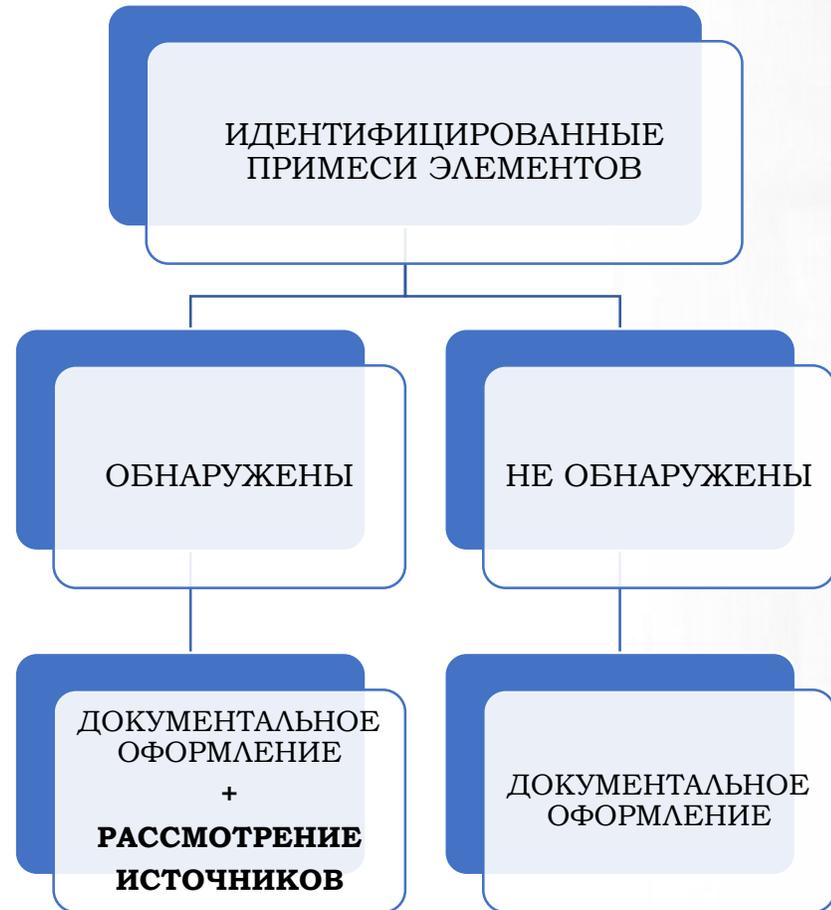
Элемент	Если используется преднамеренно (все пути введения)	Если не используется преднамеренно		
		ПЕРОРАЛЬНО	ПАРЕНТЕРАЛЬНО	ИНГАЛЯЦИОННО
КЛАСС 1				
Cd	ДА	ДА	ДА	ДА
Pb	ДА	ДА	ДА	ДА
As	ДА	ДА	ДА	ДА
Hg	ДА	ДА	ДА	ДА
КЛАСС 2А				
Co	ДА	ДА	ДА	ДА
V	ДА	ДА	ДА	ДА
Ni	ДА	ДА	ДА	ДА



Элемент	Если используется преднамеренно (все пути введения)	Если не используется преднамеренно		
		ПЕРОРАЛЬНО	ПАРЕНТЕРАЛЬНО	ИНГАЛЯЦИОННО
Ag	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Au	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Ir	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Os	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Pd	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Pt	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Rh	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Ru	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Se	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ
Tl	ДА	НЕТ	НЕТ	НЕТ



Элемент	Если используется преднамеренно (все пути введения)	Если не используется преднамеренно		
		ПЕРОРАЛЬНО	ПАРЕНТЕРАЛЬНО	ИНГАЛЯЦИОННО
Li	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Sb	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Ba	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Mo	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Cu	ДА	НЕТ	ДА	ДА
Sn	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА
Cr	ДА	НЕТ	НЕТ	ДА



ИНФОРМАЦИЯ:

- поставщики АФС и ВВ
- поставщики упаковки
- поставщики оборудования
- научные данные об элементе, публикации
- данные, полученные при аналогичных процессах
- результаты испытаний компонентов ЛП
- результаты испытаний готового ЛП





Цель обзора – идентификация предположительно присутствующих в лекарственном средстве значимых примесей элементов

В обзоре рассматривается **фактический уровень** содержания примесей элементов **по сравнению с допустимым суточным воздействием** примеси элемента

Контрольное значение предельного содержания – которое составляет **30% от допустимого суточного воздействия**

Контрольное значение предельного содержания используется для принятия решения о необходимости дополнительных методов контроля (спецификации)

МЕНЕЕ 30%

• КОНТРОЛЬ НЕ ТРЕБУЕТСЯ

БОЛЕЕ 30%

• ВКЛЮЧАЕТСЯ МЕТОД КОНТРОЛЯ



Следует **учитывать вариабельность** уровня содержания примеси элемента в ЛП.

Причины вариабельности:

- а) вариабельность аналитического метода
- б) вариабельность уровня содержания примеси элемента в АФС и ВВ
- в) вариабельность уровня содержания примеси элемента в прочих источниках

**ДАННЫЕ ПРЕДОСТАВЛЯЮТСЯ ДЛЯ
3 ПРОМЫШЛЕННЫХ СЕРИЙ**

ИЛИ

6 ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫХ СЕРИЙ

В обзоре указывают:

- ✓ **обнаруженные примеси элементов**
 - ✓ **их источники**
- ✓ **критерии приемлемости**



Контроль примесей элементов используется для того, чтобы **уровень содержания примеси элементов не превышал допустимое суточное воздействие**

Меры, способствующие тому, чтобы уровень содержания примеси элемента не превышал допустимое суточное воздействие

модификация
этапов
производственного
процесса – очистка

контроль
компонентов до
начала
производства

установление
требований по
содержанию
примесей для АФС
и ВВ

Пересмотр
системы
упаковки/
укупорки



Пересмотр обзора проводится в следующих случаях:

- ✓ **изменение пути синтеза**
- ✓ **смена поставщиков ВВ**
- ✓ **смена производственного оборудования**
- ✓ **изменения системы упаковки/укупорки**



ПРИМЕРЫ РАСЧЕТОВ

для установления **пределов**
воздействия примесей элементов

ПРИМЕРЫ РАСЧЕТОВ

при определении
уровней примесей
и оценке рисков их
воздействия

ЗНАЧЕНИЯ ДОПУСТИМОГО СУТОЧНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

примесей элементов

перорально

парентерально

ингаляционно

ПРИМЕРЫ обоснования уровней примесей
элементов, превышающих установленное
допустимое суточное воздействие

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



**ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России**