



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek

Контроль органических примесей и остаточных количеств органических растворителей в активных фармацевтических субстанциях

Матвеева Оксана Анатольевна
Начальник Управления № 3 по качеству ЛС Центра
экспертизы и контроля лекарственных средств

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



Примесь – любой компонент лекарственного средства (ЛС), который не является фармацевтической субстанцией (ФС или АФС) и/или вспомогательным веществом (ВВ)

Органические (родственные) примеси – технологические примеси и продукты деструкции действующего вещества





Государственная фармакопея РФ (XIV издания)

- ✓ ОФС.1.1.0006.15
Фармацевтические субстанции
- ✓ ОФС.1.1.0023.18
Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах
- ✓ Фармакопейные статьи на ФС и лекарственные препараты (ЛП)

- ✓ Руководство ICH «Примеси в новых лекарственных субстанциях, Q3A(R2)»
- ✓ Руководство ICH «Примеси в новых лекарственных препаратах, Q3B(R2)»

Европейская фармакопея
Substances for pharmaceutical use
Монографии на АФС и ЛП (незначительное количество)

Британская фармакопея
Монографии на АФС и ЛП

Американская фармакопея
<476> Control of organic impurities in drug substances and drug products
<1086> Impurities in drug substances and drug products
Монографии на АФС и ЛП



ЕАЭС

**Руководство по составлению нормативного документа по
качеству лекарственного препарата (Решение Коллегии
Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151)**

Проект руководства по изучению примесей в
лекарственных средствах и установлению требований к
ним в Спецификациях

- ✓ Примеси в новых АФС и ЛП
- ✓ Примеси в «воспроизведенных» АФС и ЛП



Контроль органических примесей осуществляется в соответствии с фармакопейными статьями и монографиями на фармацевтические субстанции

Подход к оценке органических примесей в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах основывается на **максимальной суточной доз**, получаемой пациентом, принимающим лекарственный препарат



Максимальная суточная доза ЛП	Предел регистрации	Предел идентификации	Предел квалификации
≤ 2 г/сут	0,05 %	0,10 % или 1,0 мг/сут (что меньше)	0,15 % или 1,0 мг/сут (что меньше)
> 2 г/сут	0,03 %	0,05 %	0,05 %



Руководство ЕМА по составлению спецификаций на родственные примеси в антибиотиках

- ✓ антибиотики, являющиеся продуктами ферментации или полусинтетическими субстанциями
- ✓ лекарственные препараты, полученными из продуктов ферментации антибиотиков

Пределы регистрации, идентификации и квалификации примесей определяются:

- ✓ **способом получения** (получены путем ферментации или полусинтеза)
- ✓ **составом** (содержат одно активное соединение или смесь близкородственных активных соединений)



Пределы содержания родственных примесей в ФС антибиотиков



Фармацевтические субстанции	Предел регистрации	Предел идентификации	Предел квалификации
Полученные полусинтетическим путем	0,05 %/0,03 %	0,10 %/0,05 %	0,15 %/0,05 %
Полученные путем ферментации и содержащие одно активное соединение	0,10 %	0,15 %	0,15 %
Полученные путем ферментации и содержащие смесь близкородственных активных соединений	0,10 %	0,15 %	0,50 % /0,2 %



Квалификация примесей – процесс получения и оценки данных с целью определения биологической безопасности отдельной примеси или определенного профиля примесей при содержании их выше предела квалификации

- ✓ руководство ИСН «Примеси в новых лекарственных субстанциях, Q3A(R2)»
- ✓ руководство ИСН «Примеси в новых лекарственных препаратах, Q3B(R2)»
- ✓ проект руководства по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в Спецификациях ЕАЭС



- ❖ примеси, безопасность которых подтверждена при проведении доклинических и (или) клинических исследований
- ❖ значимые метаболиты
- ❖ использование научной литературы

Проведение дополнительных исследований:

- ❖ генотоксичности (точечные мутации, хромосомные aberrации)
- ❖ общетоксических свойств (один вид животных, как правило, в течение 14–90 дней)
- ❖ общей токсичности выделенной примеси и исследования по токсикокинетике
- ❖ сравнительные аналитические исследования (для «воспроизведенных» АФС и ЛП с референтным (оригинальным) ЛС)

- ❖ **снижение содержания примеси до безопасного уровня**



Генотоксичные примеси –
примеси, которые даже в незначительных количествах
(в концентрации 1 ppm и менее) могут инициировать
генетические мутации, хромосомные разрывы, перестройку
хромосом и способны провоцировать возникновение
онкологических заболеваний

Примеси Нитрозаминов

Ранитидин и
Низатидин

Сартаны (валсартан,
лозартан калия,
ирбесартан и т.д.)

Рифампицин и
Рифапентин

Метформина гидрохлорид (ЛФ с
пролонгированным высвобождением)

Варениклин



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)

- классификация генотоксичных (мутагенных) примесей и указания по и оценке
- допустимая доза генотоксичной (мутагенной) примеси, основанная на **пороге токсикологической угроз** составляет **5 мк ***
- поэтапная концепция **порога токсикологической угрозы**
- оценка **типоспецифического риска**
- подходы к оценке генотоксичных примесей применимы для ЛП при **любом пути введения**

* **Исключение:**

- Афлатоксиноподобные
- N-нитрозо- и азоксисоединения



Допустимые дозы для ДНК-реактивных (генотоксичных) примесей

Продолжительность лечения	≤ 1 мес	>1 - 12 мес	>1 - 10 лет	>10 лет или пожизненный
<i>Для ЛС, содержащих одну мутагенную примесь</i>				
Суточная доза [мкг/день]	120	20	10	1,5
<i>Для ЛС, содержащих несколько мутагенных примесей</i>				
Суточная доза [мкг/день]	120	60	30	5



- Вариант 1 – включение в спецификацию на фармацевтическую субстанцию испытания по определению содержания мутагенных примесей с установлением нормативных требований на уровне или ниже допустимого предела содержания и с использованием соответствующей аналитической методики.
- Вариант 2 – включение в спецификацию на исходное сырье или промежуточный продукт испытания по определению содержания мутагенных примесей, или контроль в процессе производства с установлением нормативных требований на уровне или ниже допустимого предела содержания с использованием соответствующей аналитической методики.



- Вариант 3 – предусмотреть включение в спецификацию на исходное сырье или промежуточный продукт испытания по определению содержания мутагенных примесей, или предусмотреть контроль в процессе производства.
- Вариант 4 – на основании оценки технологического процесса производства и его влияния на уровень содержания остаточных примесей гарантируется уровень содержания генотоксичных примесей в фармацевтической субстанции ниже допустимого предела содержания и дополнительные аналитические исследования не требуются.



Органические растворители -

летучие растворители, которые используются или образуются на любой стадии производства фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ или лекарственного препарата и полностью не удаляются после завершения технологического процесса

Нормативно-правовая база

ОФС.1.1.0008.15
«Остаточные
органические
растворители»
ГФ XIV

2.3.2.0. Остаточные
органические
растворители
ФЕАЭС

Проект руководства по
изучению примесей в
лекарственных средствах
и установлению
требований к ним в
Спецификациях

Классификация органических растворителей

1 класс – высокотоксичные растворители (**генотоксичные канцерогены**), применяемые в фармацевтическом производстве в исключительных случаях, когда нельзя избежать их использования (Бензол (не более 2 ppm), 1,1-Дихлорэтан (не более 8 ppm), 1,2-Дихлорэтан (не более 5 ppm), 1,1,1-Трихлорэтан (не более 1500 ppm), Четыреххлористый углерод (не более 4 ppm))

2 класс – негенотоксичные растворители (Ацетонитрил, Метанол, Метиленхлорид, Кумол и др.)

3 класс – растворители низкой токсичности, содержание которых до 0,5% не требует подтверждения (Ацетон, Диметилсульфоксид, Уксусная кислота, Этанол и др.). Предельно допустимое содержание – **50 мг/сут**

Растворители с недостаточно обоснованной токсичностью (1,1-Диэтоксипропан, Изооктан, Петролейный эфир и др.)



Методы установления предельного воздействия

"допустимое суточное воздействие" (ДСВ) - это максимально приемлемое суточное воздействие остаточного органического растворителя в ЛП

Способы установления предельного содержания растворителей 2 класса токсичности

Способ 1

$$\text{Концентрация (ppm)} = \frac{1000 \times \text{ДСВ}}{\text{доза}}$$

Способ 2

предусматривает суммирование количеств остаточного органического растворителя, присутствующего в каждом из компонентов лекарственного препарата. Суммарное содержание растворителя в сутки должно быть меньше, чем ДСВ.



Растворители 1 класса токсичности – каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно.

Растворители 2 класса токсичности

Активные фармацевтические субстанции:

- ✓ не на последней стадии производства – должен быть предусмотрен контроль или представлено обоснование
- ✓ на последней стадии производства – каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно



Обоснование для растворителей 2 класса токсичности

- методика определения растворителей
- фактические данные на **6 опытно-промышленных** или **3 промышленных сериях** фармацевтической субстанции (содержание растворителя **не превышает 10 %** от предельно допустимого содержания)
- копия заключения о соответствии производителя лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики

Растворители 3 класса токсичности

- ✓ 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



РегЛек

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения