



ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России



PerLek

Контроль генотоксичных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах

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



Генотоксичные (мутагенные) 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

Медицинские последствия генотоксичных поражений

Индукция	Место воздействия	Последствия
1. Мутаций	1.1. В зародышевых клетках	Наследственные болезни, бесплодие, злокачественные новообразования, преждевременное старение, нарушение иммунитета, врожденные пороки развития, спонтанные аборт
	1.2. В соматических клетках	Злокачественные новообразования, преждевременное старение, нарушение иммунитета
	1.3. В эмбриональных клетках	Врожденные пороки развития, спонтанные аборт, заболевания, обусловленные соматическим мозаицизмом
2. ДНК-повреждений		Канцерогенез, мутагенез, тератогенез, цитотоксичность

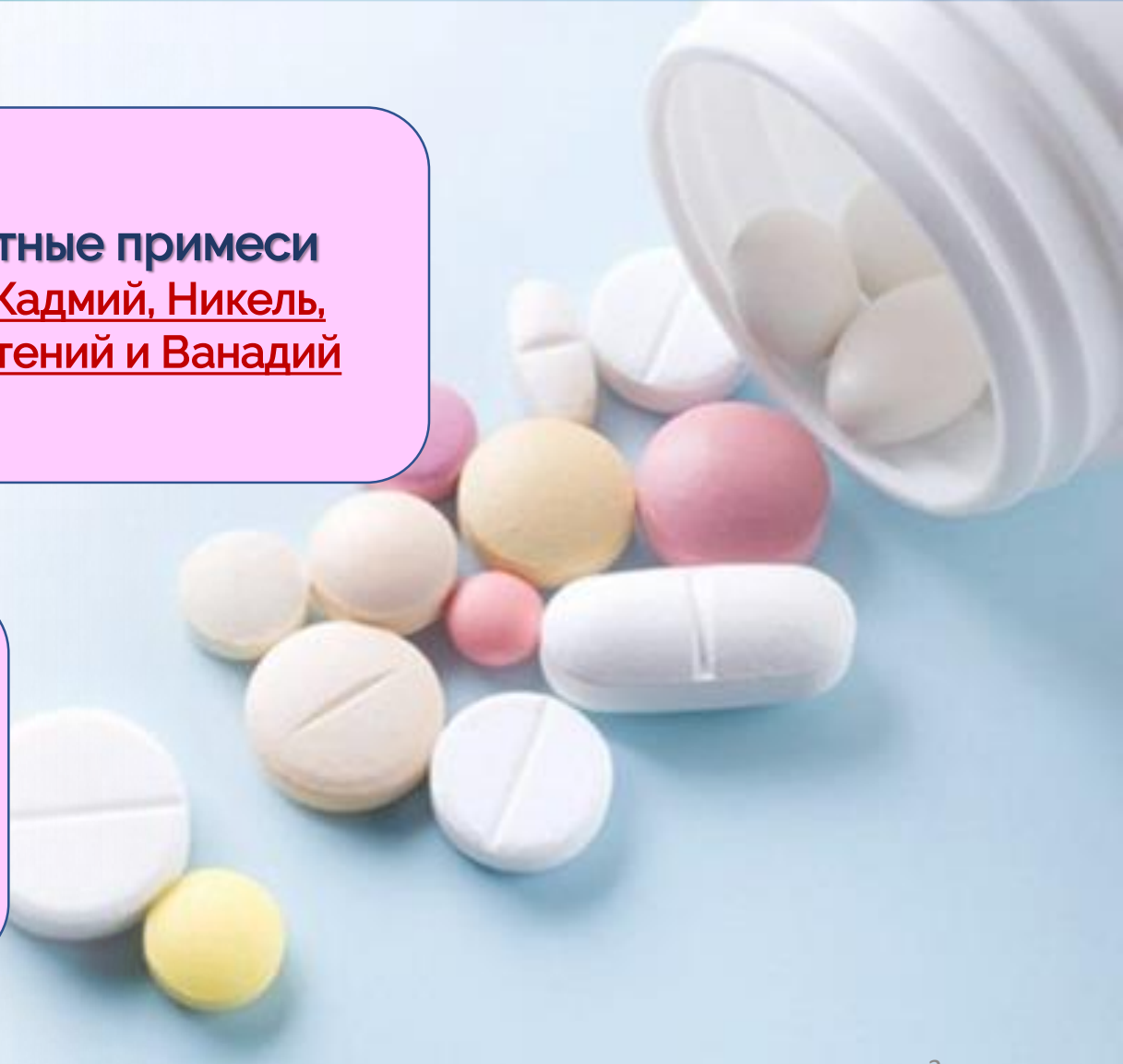


**Остаточные органические
растворители**

Бензол
(канцероген)

Элементные примеси
Мышьяк, Кадмий, Никель,
Родий, Рутений и Ванадий

Органические примеси
(технологические примеси и
продукты деградации)





Примеси Нитрозаминов

Ранитидин и
Низатидин

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

Рифампицин и
Рифапентин

Дулоксетин
Флуоксетин
Пароксетин

Метформина гидрохлорид
(ЛФ с пролонгированным
высвобождением)

Варениклин

Дабигитран

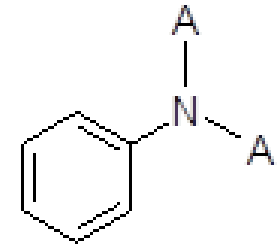
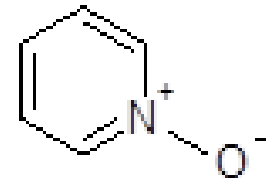
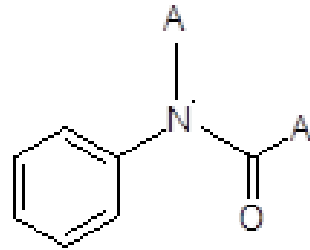
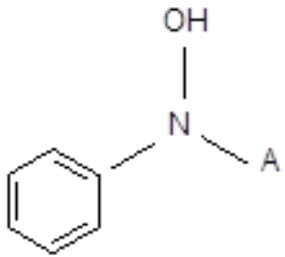
Разагалин

Амитриптилин
Нортриптилин

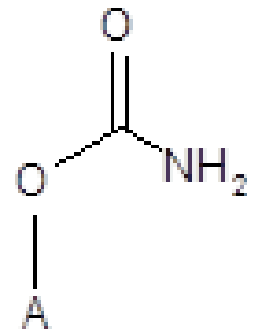
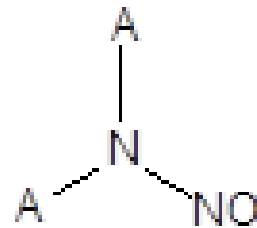
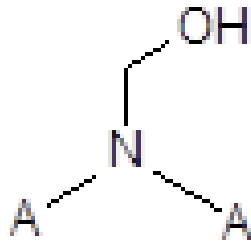
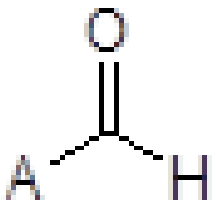
Ситаглиптин



Ароматические группы

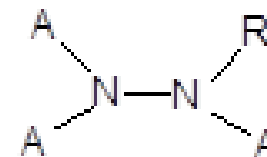
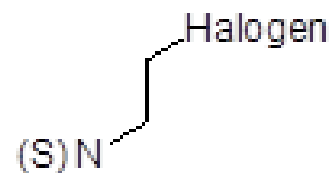
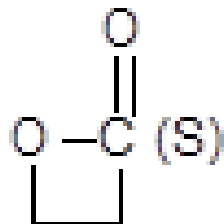
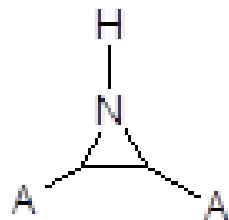
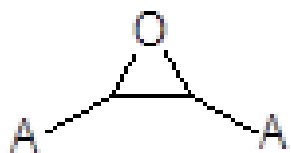


Алкильные группы

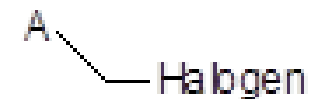
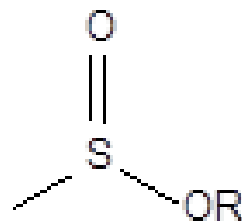
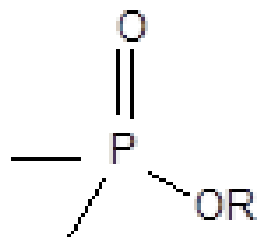




Алкильные группы



Группы гетероатомов



Радикалы: A = Алкил, Арил или H

Halogen = F, Cl, Br, I

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



FDA

Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs
Guidance for Industry

EMA

Assessment report

Nitrosamine impurities in human medicinal products

(Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004)



**Рекомендация Коллегии Евразийской
экономической комиссии
от 6 августа 2019 г. № 23**

**"О Руководстве по оценке и контролю ДНК-
реактивных (мутагенных) примесей в
лекарственных средствах и установлению
границ потенциального канцерогенного
риска"**





Оценка мутагенного потенциала не проводится в отношении АФС и ЛП:

- Биологических
- Пептидных
- Радиофармацевтических
- Продуктов ферментации
- Лекарственного растительного сырья, растительных АФС, лекарственных растительных препаратов и неочищенных препаратов животного и растительного происхождения

В ОТНОШЕНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Руководство не распространяется:

- на фармацевтические субстанции и лекарственные препараты, предназначенные для лечения распространенного рака
- на вещества, экстрагируемые из упаковки лекарственного препарата.



Руководство распространяется на:

- ✓ новые фармацевтические субстанции и новые лекарственные препараты, находящиеся на этапе клинической разработки или в процессе регистрации
- ✓ зарегистрированные лекарственные препараты в определенных случаях





Допустимая доза мутагенной примеси, основанная на **пороге токсикологической угрозы**, составляет **1,5 мкг***

* **Исключение:**

- Афлатоксиноподобные
- N-нитрозо- и азоксисоединения





Оценка примесей в зарегистрированных лекарственных препаратах

1. Изменения химических свойств, процесса производства и контроля качества (изменения метода синтеза, реагентов, растворителей, технологического процесса и т. д.) активной фармацевтической субстанции.
2. Изменения химических свойств, процесса производства и контроля качества (например, изменение состава, процесса производства, лекарственной формы) лекарственного препарата.
3. Изменение области клинического применения зарегистрированных лекарственных препаратов или показаний для их применения:
 - ✓ значительное увеличение суточной дозы лекарственного препарата;
 - ✓ увеличение продолжительности применения;
 - ✓ изменение показания к применению при лечении тяжелого или угрожающего жизни заболевания.

Получены новые релевантные данные об опасности контролируемой примеси или обнаружена новая примесь, являющаяся известным мутагеном класса 1 или 2



Оценка мутагенного потенциала примесей в АФС и ЛП до их регистрации проводится для:

- Технологических фактических идентифицированных примесей с известной химической структурой и потенциальных примесей
- Фактических и потенциальных продуктов деградации, которые с высокой долей вероятности будут содержаться в АФС или готовом ЛП





Классификация примесей по мутагенному и канцерогенному потенциалу и соответствующие меры контроля

Класс	Определение	Меры контроля
1	Известные мутагенные канцерогены	Контроль на уровне, который равен или ниже специфичного для соединения допустимого предела содержания
2	Известные мутагены с неизвестным канцерогенным риском (наличие мутагенности в бактериальных тест-системах, отсутствие данных о канцерогенности у грызунов)	Контроль на уровне, который равен допустимому или ниже допустимого предела содержания (данный уровень соответствует порогу токсикологической угрозы)
3	Структурный признак, не связанный со структурой фармацевтической субстанции. Отсутствие данных по мутагенности	Контроль на уровне, который равен допустимому или ниже допустимого предела (данный уровень соответствует порогу токсикологической угрозы) либо проведение теста на мутагенность в бактериальных тест-системах, по результатам которого вещество относят к классу 5 (если оно не мутагенно) или классу 2 (если оно мутагенно)
4	Структурный признак, тот же признак у фармацевтической субстанции или родственных для фармацевтической субстанции соединений (например, промежуточных производственных продуктов), которые подверглись испытанию и оказались немутагенными	Рассматривать как немутагенную примесь
5	Отсутствие структурных признаков или структурный признак с данными, подтверждающими отсутствие мутагенности или канцерогенности	Рассматривать как немутагенную примесь



Установление характеристик риска (примеси класса 1, 2 и 3)

- на пороге токсикологической угрозы (1,5 мг/сутки)
- на оценке рисков, специфичных для конкретного химического соединения, для которого допустимое поступление рассчитывается на основе канцерогенной активности и линейной экстраполяции
- на основании значений токсикологических порогов для таких соединений, указанных в документах, принятых международными организациями, занимающимися вопросами безопасности химических соединений
- методика расчета класс-специфичного поступления
- подход, основанный на установлении дозы, не приводящей к развитию наблюдаемых эффектов (NOEL)
- расчет разрешенной дневной экспозиции примеси с использованием коэффициентов неопределенности в случае наличия у химического соединения



Допустимое поступление в организм человека для каждой отдельной мутагенной примеси в составе ЛП

Продолжительность лечения	≤ 1 мес	>1 - 12 мес	>1 - 10 лет	>10 лет или пожизненный
Суточная доза [мкг/день]	120	20	10	1,5

Например, допустимое поступление примеси от ЛП, применяемого 1 раз в неделю в течение 2 лет (то есть 104 дня применения), будет составлять 20 мкг/сут.



Допустимое поступление в организм человека для нескольких мутагенных примесей в составе ЛП

Продолжительность лечения	≤ 1 мес	>1 - 12 мес	>1 - 10 лет	>10 лет или пожизненный
Суточная доза [мкг/день]	120	60	30	5

Применимо для 3 и более примесей класса 2 или класса 3

- ✓ Комбинированный ЛП – **раздельное** нормирование примесей **каждого** действующего вещества
- ✓ Примеси класса 1 и примеси со **специфичными** пределами **не включают** в суммарное содержание примесей класса 2 и класса 3
- ✓ **Продукты деградации** – **отдельный** контроль и суммарный предел **не применяется**



**Подходы к оценке рисков применимы
ко всем путям введения
лекарственных препаратов и для
любых популяций пациентов,
подвергшихся воздействию примесей.**





Контроль мутагенных технологических примесей в АФС

- **Вариант 1** – включение в спецификацию на АФС испытания по определению содержания мутагенных примесей с установлением нормативных требований на уровне или ниже допустимого предела содержания и с использованием соответствующей аналитической методики

Периодические испытания – содержание мутагенной примеси в АФС менее 30% от допустимого предела для 6 последовательных опытно-промышленных или 3 последовательных промышленных серий АФС

Например, для АФС амлодипина безилата возможно образование мутагенных примесей (сложные эфиры бензолсульфоновой кислоты).
Рутинный контроль – не более 150 ppm каждого эфира.
Периодический контроль – менее 45 ppm каждого эфира.



Контроль мутагенных технологических примесей в АФС

- **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



Контроль мутагенных технологических примесей в АФС

- **Вариант 3** – включение в спецификацию сырья, исходного материала, промежуточного продукта или во внутрипроизводственный контроль испытания на примесь с критериями приемлемости, превышающими предел допустимого уровня поступления примеси, с использованием надлежащей аналитической методики.

Представить аналитические данные, обосновывающие выбранный подход к контролю



Контроль мутагенных технологических примесей в АФС

- **Вариант 4** – отказаться от аналитических испытаний на содержание примеси и ее включения в спецификацию и перейти на стратегию контроля процесса производства.



Контроль продуктов деградации мутагенных примесей

- Контроль данных примесей должен быть включен в Спецификации на активную фармацевтическую субстанцию или лекарственный препарат.



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения