



ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России



Органические примеси в новых и воспроизведенных лекарственных средствах

Ковалева Е.Л.
зам. директора ЦЭК ГЛС

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



ЕАЭС

Требования к проведению исследований (испытаний) ЛС в части оценки и контроля содержания примесей (Решение Коллегии ЕЭК от 4.10.2022 № 138, вступило в силу с начала апреля 2023 г.)

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

РФ





ЕАЭС	РФ
Фармакопея ЕАЭС, 1-я часть 1-го тома	ГФ РФ XIV
ОФС 2.3.5.0. Контроль примесей в субстанциях для фармацевтического применения	ОФС.1.1.0023.18 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах»
Фармакопея ЕАЭС, 2-я часть 1-го тома	
<u>ОФС 2.5.3.1 Лекарственные препараты</u>	ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы»
ОФС 2.3.18.0 Субстанции для фармацевтического применения	ОФС .1.1.0026.19 «Лекарственные препараты» ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции»



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,
- вспомогательные вещества





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):

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

Определение соответствует данному в **ОФС.1.1.0023.18 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах» ГФ РФ XIV.**



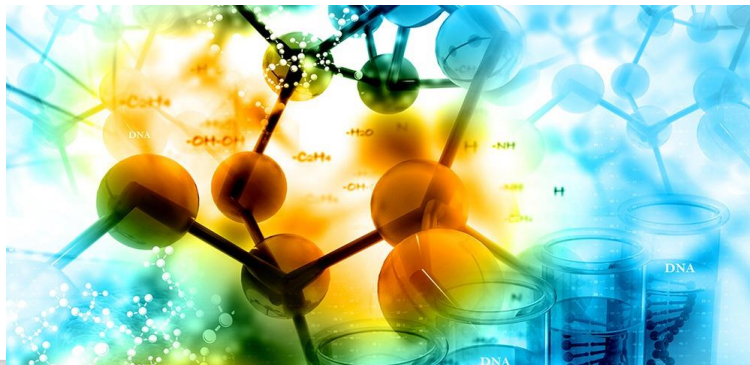


- ❖ **Родственные примеси** (родственные соединения) (related substances) – органические примеси, родственные по структуре целевому действующему веществу, включающие в себя промежуточные продукты, побочные продукты синтеза, продукты деградации.
- ❖ **Идентифицированная примесь** – примесь с установленной 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 со своим собственным 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.





"Новая фармацевтическая субстанция", "новая молекулярная структура" (new molecular entity) – фармацевтическая субстанция, содержащая молекулу нового химического вещества, отсутствующего в составе какого-либо зарегистрированного лекарственного препарата, в том числе новую соль, эфир или производное (с нековалентной связью) фармацевтической субстанции, разрешенной для применения.

"Опытно-промышленная серия" (pilot scale batch) – серия фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, произведенная на промышленном оборудовании в соответствии с технологией, используемой при полномасштабном серийном производстве (или посредством ее моделирования). Опытно-промышленная серия для твердых лекарственных форм для приема внутрь, как правило, составляет не менее 1/10 объема промышленной серии или 100 000 единиц дозированной лекарственной формы (в зависимости от того, что больше).



«Новый лекарственный препарат» – лекарственный препарат, который ранее не был зарегистрирован в соответствии с законодательством государств – членов Евразийского экономического союза или в соответствии с Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета ЕЭК от [3 ноября 2016 г. № 78](#)), в состав которого входит новая активная фармацевтическая субстанция.





Максимальная суточная доза ЛС	Контролируемый предел*	Предел идентификации	Предел квалификации
≤ 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	$> 0,03\%$	$> 0,05\%$	$> 0,05\%$



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





Приложение 2. Схема решений № 4. Установление критерия приемлемости для контролируемой примеси в АФС

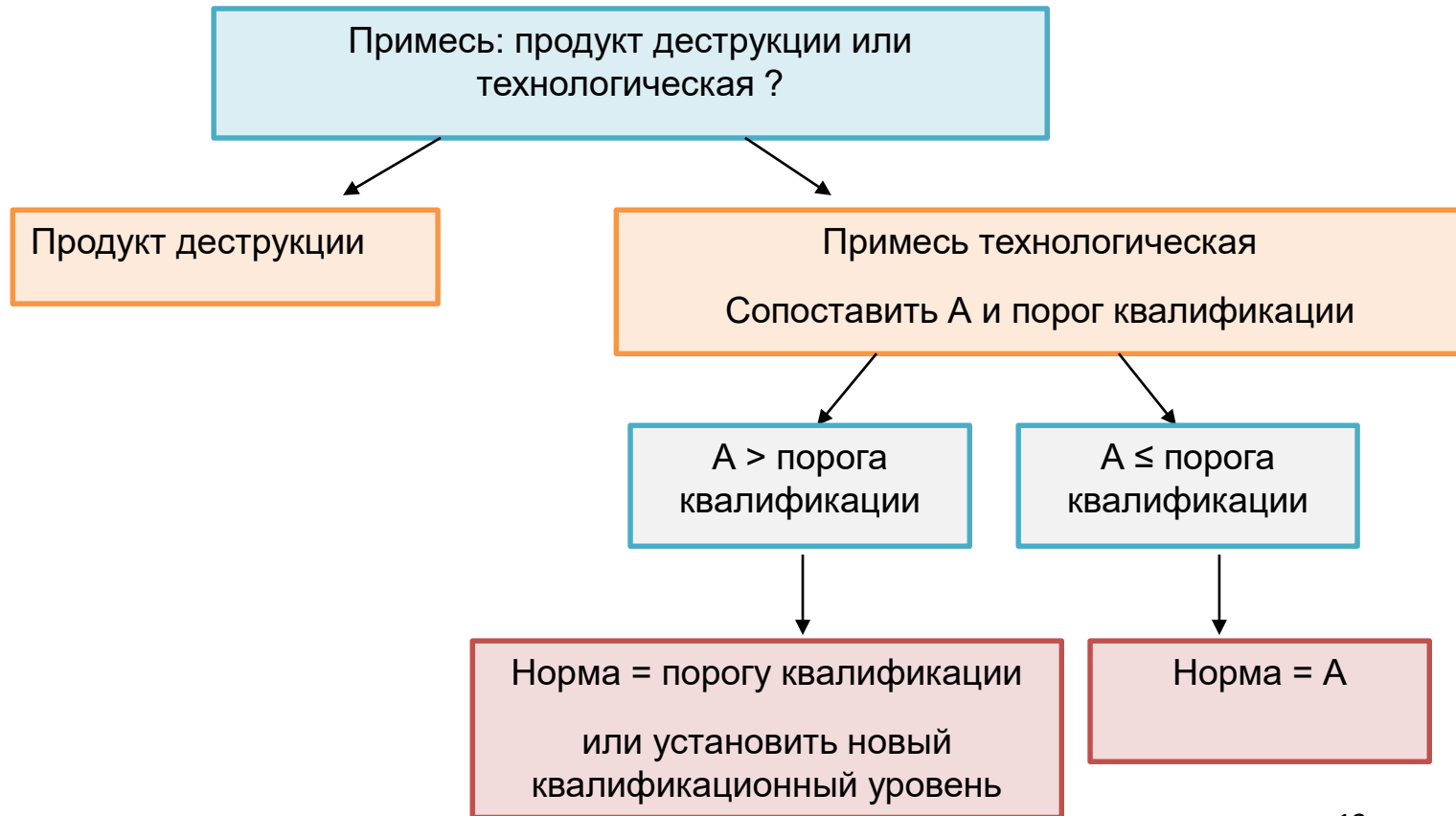
I. По результатам анализа серий АФС, полученных на этапах разработки, опытно-промышленного производства, для контролируемой примеси определили \bar{X} .

II. Рассчитали S:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$$

III. Суммировали среднее значение уровня содержания примеси и верхний доверительный интервал:

$$A = \bar{X} + 3S$$





Примесь – продукт деструкции.

Установить содержание примеси на дату повторного испытания или на конец срока годности (долгосрочные и ускоренные исследования).

Получили: B – максимальное содержание примеси,
сопоставить B и порог квалификации

$B >$ порога
квалификации

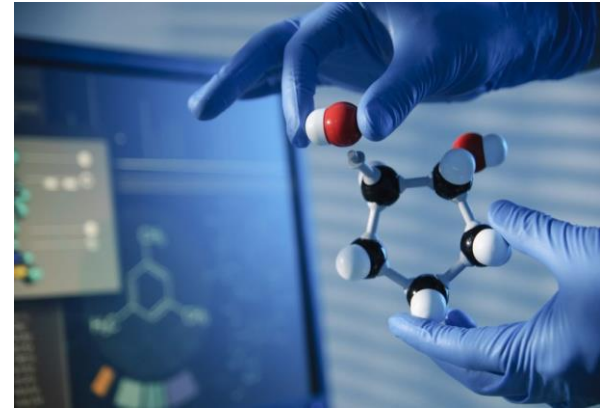
Норма = порог квалификации
или установить новый
квалификационный уровень

$B \leq$ порог
квалификации

Норма = B



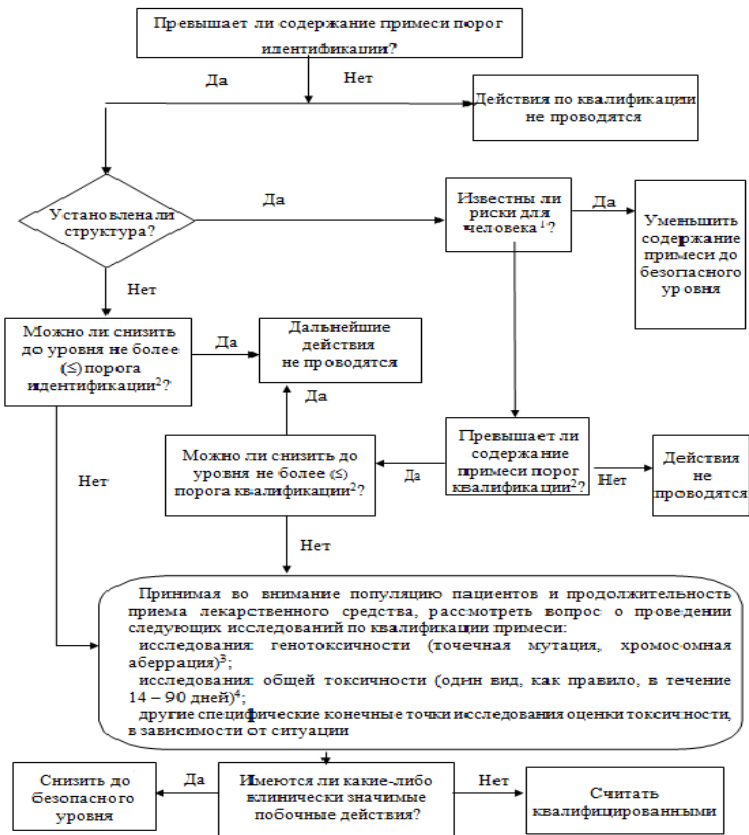
Квалификация – процесс получения и оценки данных, которые устанавливают биологическую безопасность отдельной примеси или данного профиля примесей на специфицированном(ых) уровне(уровнях).





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

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



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

² Более низкие пороговые значения допустимы, если примесь является крайне токсичной.

³ 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 аббераций (проведенные в условиях *in vitro*) считаются приемлемым минимальным скринингом.

⁴ 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.



В регистрационном досье в 3.2.S.4.4 должны быть предоставлены результаты анализа серий АФС по показателю «Родственные примеси» для серий АФС, использованных в производстве ЛП для:

Клинических исследований

Доклинических исследований

Исследования стабильности

Серий, полученных промышленным
способом производства



В отношении каждой серии новой АФС должно быть указано:

номер серии, ее размер

дата производства

адрес места производства

производственный процесс

содержание примесей

применение серии

ссылка на используемую аналитическую методику



**Британская
фармакопея**

**Фармакопея США,
Европейская
фармакопея,
ICH Q3B, Руководство
по составлению НД по
качеству ЛП, ОФС
2.5.3.1
«Лекарственные
препараты»**

**Руководство по
надлежащей
фармакопейной
практике ВОЗ (GPhP)**

**ОФС.1.1.0023.18
«Родственные
примеси в
фармацевтических
субстанциях и
лекарственных
препаратах»
ГФ РФ XIV изд.**

Требуется
(осуществляется
определение и
нормирование)

Предусмотрен
контроль только
продуктов
деградации в ЛП

Требуется,
если содержание
примеси выше
предела
неспецифицируемой
примеси

Требуется,
если
технологическая
примесь токсична и
ее содержание
превышает
контролируемый
предел для профиля
примесей.



Максимальная суточная доза <1>

Пороговые значения <2>, <3>

Порог информирования

≤ 1 г

0,1%

> 1 г

0,05%

Порог идентификации

< 1 мг

1,0% или 5 мкг суточного потребления
примеси (что меньше)

1 мг - 10 мг

0,5% или 20 мкг суточного потребления
примеси (что меньше)

> 10 мг – 2 г

0,2% или 2 мг суточного потребления
примеси (что меньше)

> 2 г

0,10%



Максимальная суточная доза <1>

Пороговые значения <2>, <3>

Порог квалификации

< 10 мг

1,0% или 50 мкг суточного потребления
примеси (**что меньше**)

10 мг – 100 мг

0,5% или 200 мкг суточного
потребления примеси (**что меньше**)

100 мг – 2 г

0,2% или 3 мг суточного потребления
примеси (**что меньше**)

> 2 г

0,15%

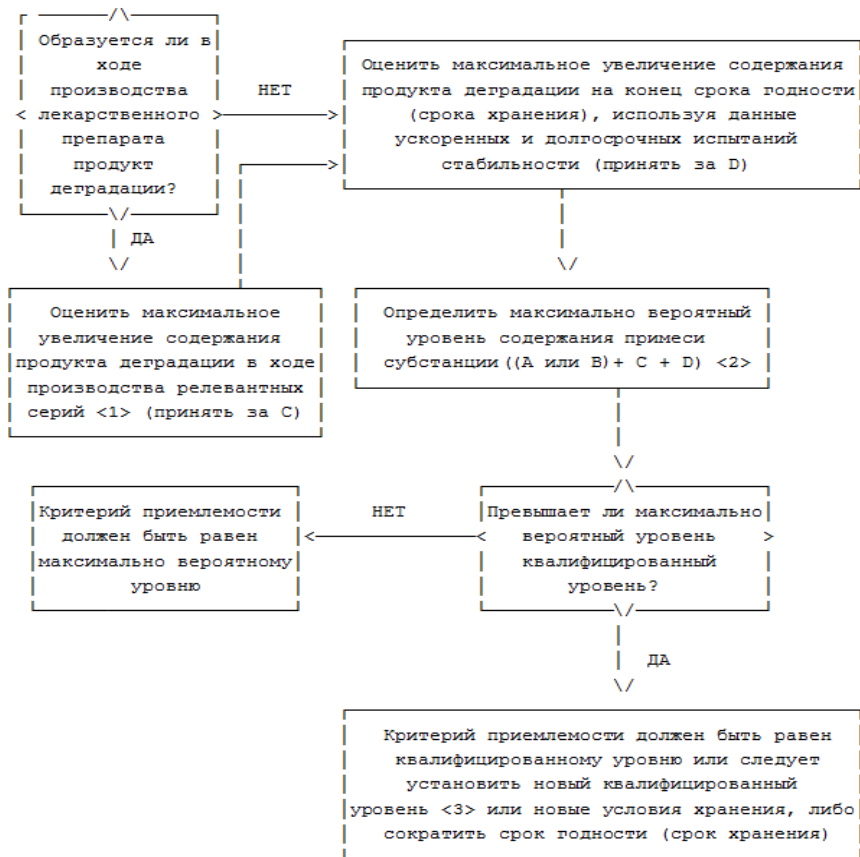


Примечания:

<1> - количество фармацевтической субстанции, вводимое пациенту в течение суток;

<2> - предельное содержание для 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 научно обоснован с учетом безопасности примеси.



- <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 [№ 4](#).
- <3> Определяется в соответствии с правилами по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в спецификациях, утверждаемых Комиссией.



Результаты определения примесей в новом ЛП для серий предоставляются в 3.2.P.5.4. регистрационного досье:

Для клинических исследований

Для исследований безопасности

Для исследования стабильности

Полученных промышленным способом
производства



Для каждой серии нового ЛП в регистрационном досье должно быть
указано:

номер серии, ее размер

дата производства

адрес места производства

производственный процесс

система упаковки

содержание продуктов деградации

назначение серии ЛП

номер серии АФС

условия хранения



Примеси в существующих АФС
Установление критериев приемлемости для примесей

155. При установлении критерия приемлемости для примеси в первую очередь необходимо установить, **указана ли эта примесь в Фармакопее ЕАЭС**,
а **при отсутствии в ней – в фармакопях государств-членов или фармакопях** в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза, утвержденной Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от [22.09.2015 № 119](#)

В случае если в частную фармакопейную статью включен показатель предельного значения содержания специфицированной примеси (фармакопейный предел), в спецификации существующей АФС необходимо использовать в качестве критерия приемлемости значение не выше этого установленного фармакопейного предела.



156. В случае если уровень специфицированной примеси превышает фармакопейный предел, указанный в частной фармакопейной статье, следует провести квалификацию такой примеси. В случае если надлежащая квалификация была осуществлена, заявитель вправе направить в Фармакопейный комитет Евразийского экономического союза обращение о пересмотре критерия приемлемости примеси в частной фармакопейной статье Фармакопеи ЕАЭС.

157. В случае если в Фармакопее ЕАЭС или в фармакопеях государств-членов или в фармакопеях в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей не установлен критерий приемлемости для указанной примеси, следует квалифицировать такую примесь путем ее сравнения с содержанием данной примеси в оригинальном или референтном лекарственном препарате (далее – препарат сравнения) или АФС, используемой в препарате сравнения.



158. При определенных обстоятельствах (например, если уровень значимой примеси метаболита слишком высокий и возможно значительное влияние примеси на такие показатели качества, как активность) требуется установить критерий приемлемости ниже квалифицированного уровня, для того чтобы гарантировать качество активной фармацевтической субстанции. В таком случае следует установить критерий приемлемости ниже квалифицированного уровня примеси.

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





	Процедура 1	Процедура 2
Fluoroloratadine	$\leq 0,2$	–
Loratadine related compound A	–	$\leq 0,1$
Loratadine related compound B	–	$\leq 0,1$
Loratadine related compound C	–	$\leq 0,2$
Hydroxyloratadine	–	$\leq 0,1$
Hydroxy deacyl analog	–	$\leq 0,1$
Dichlorobenzocycloheptapyridinone	–	$\leq 0,1$
4-Chloroloratadine	–	$\leq 0,1$
Individual unspecified impurity	$\leq 0,1$	$\leq 0,10$
Total impurities	$\leq 0,3$	$\leq 0,3$



	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	$\leq 0,3$	$\leq 0,1$



В настоящее время в медицинской практике широко применяются комбинированные лекарственные препараты, содержащие два и более действующих веществ, и с каждым годом количество подаваемых на государственную регистрацию препаратов, содержащих несколько действующих веществ, только увеличивается.

В ГФ XI, XII и XIII изд.
отсутствуют статьи на ЛП.



Приказ Минздрава России от
11.04.2022 № 246 ввел в действие
ФС на комбинированные ЛП
(≥ 2 компонентов)



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 являются 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 (контроль органических примесей в фармацевтических субстанциях и ЛП) предлагается определять все продукты деструкции относительно каждого действующего вещества, что, безусловно, **является сложной задачей.**

EMA в ответах на вопросы заявителей указывает: «Если неидентифицированная примесь не может быть отнесена к определенному действующему веществу, ее необходимо сравнить с пиками (сигналами) всех действующих веществ, чтобы проверить, не превышен ли порог идентификации. В случае превышения примесь должна быть идентифицирована и отнесена к соответствующему действующему веществу. Если не превышает порог идентификации, то норма устанавливается таким образом, чтобы обеспечить наименьшее воздействие на пациента».

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



Они могут быть:

- Синтетическими
- Полусинтетическими
- Полученными способом ферментации

В 2012 г. принято руководство [EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009](#) **Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics**, в котором приведены пороговые пределы для контроля, идентификации и квалификации примесей



В руководстве ЕМА для фармацевтических субстанций полусинтетических антибиотиков приведены требования к органическим примесям, соответствующие критериям ICH Q3A.

Эти требования применимы к антибиотикам, если полусинтетическая фармацевтическая субстанция состоит из одного соединения, а не из группы близкородственных соединений.



Максимальная суточная доза, г	Порог регистрации примеси, %	Порог идентификации примеси, %	Порог квалификации примеси, %
≤ 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	$> 0,03\%$	$> 0,05\%$	$> 0,05\%$



В то же время для ЛП, АФС которых представляют собой полусинтетические антибиотики, нормы по примесям в руководстве ЕМА установлены независимо от суточной дозы (в отличие от руководства ICH Q3B) и составляют:

- 0,1% – порог регистрации примеси;
- 0,2% – порог идентификации примеси;
- 0,2% – порог квалификации примеси.



Пороговые уровни	Одно соединение	Семейство родственных соединений
Порог регистрации примеси	0,10%	0,10%
Порог идентификации примеси	0,15%	0,15%
Порог квалификации примеси	0,15%	0,50% / 0,2%



Пороговые уровни	Одно соединение	Семейство родственных соединений
Порог регистрации примеси	0,15%	0,15%
Порог идентификации примеси	0,2%	0,2%
Порог квалификации примеси	0,2%	0,5% / 0,2%



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения