



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek – ЕАЭС

Фармакопейные требования и вопросы подготовки материалов регистрационного досье

Е. Л. Ковалева
зам.директора ЦЭК ГЛС ФГБУ НЦЭСМП
Минздрава России,
Май 2021 г.

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



*Подготовка и выпуск Фармакопеи
Союза стал шагом вперед в
совершенствовании вопросов
стандартизации и оценки
качества лекарственных средств.*





Приоритетными для ссылок в материалах регистрационного досье являются **Фармакопея Союза** и **нормативно-правовые акты ЕЭК**.

Если в Фармакопее Союза отсутствуют соответствующие общие ФС и частные ФС, то ссылки могут быть приведены на **фармакопею референтного государства** и **национальные фармакопеи государств - членов ЕАЭС**, в которых лекарственный препарат регистрируется.

Если государство - член ЕАЭС не имеет национальной фармакопеи, приводятся ссылки на основные фармакопеи, используемые в государствах- членах ЕАЭС.

Из основных зарубежных фармакопей приоритетной является **Европейская Ф.**, а Британская Ф. и Американская Ф. - фармакопеи следующего уровня приоритетности.



Фармакопея ЕАЭС меняет методологию контроля качества лекарственных средств, так как переводит контроль качества ЛС в плоскость оценки рисков.

Наглядными примерами являются ОФС 2.3.2.0 «Остаточные органические растворители» и подготовленный для 2-й ч. 1-го тома проект ОФС «Примеси элементов».

ГФ РФ XIV, ОФС.1.1.0008.15
«Остаточные органические
растворители»

Контроль ООР предусмотрен, если органические растворители применялись при производстве ЛП, ФС, ВВ

Ф. Союза, ОФС 2.3.2.0
«Остаточные органические
растворители»

1. Контроль ООР предусмотрен, если органические растворители применялись при производстве ЛП, АФС, ВВ



ГФ РФ, ОФС.1.1.0008.15
«Остаточные
органические
растворители»

Ф. Союза, ОФС.2.3.2.0 «Остаточные
органические растворители»



2. Вводится оценка необходимости контроля ООР в ЛП, которая основана на анализе данных по содержанию ООР во всех компонентах ЛП. В материалах регистрационного досье должны быть представлены данные по оценке ООР в используемых компонентах ЛП и в ЛП.

*ГХ-МС анализатор
остаточных органических
растворителей*



ГФ РФ, ОФС.1.1.0008.15
«Остаточные
органические
растворители»

Ф. Союза, ОФС.2.3.2.0 «Остаточные
органические растворители»



3. Указывается, что необходимо учитывать допустимую суточную дозу ЛП (10 г и менее или более 10 г), длительность применения ЛП и способ применения (при наружном применении приемлемы более высокие уровни содержания ООР).

*ГХ-МС анализатор
остаточных органических
растворителей*



Если суточные дозы ЛП могут превышать 10 г, нормы должны быть приведены с учетом получаемого суточного количества ООР.

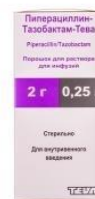
Так, максимальная суточная доза лекарственного препарата (пиперациллин + тазобактам) – **18 г** пиперациллина и **2,25 г** тазобактама, что составляет около **21179 мг** общей массы применяемого лекарственного препарата в течение суток





При допустимом содержании ООР 2 класса токсичности метанола «не более 3000 ppm» его количество составляет **63,5 мг** в сутки, дихлорметана «не более 600 ppm» составляет **12,7 мг** в сутки, а растворителей 3 класса токсичности (этанола, ацетона, этилацетата) «не более 5000 ppm» – **106 мг** в сутки для каждого растворителя.

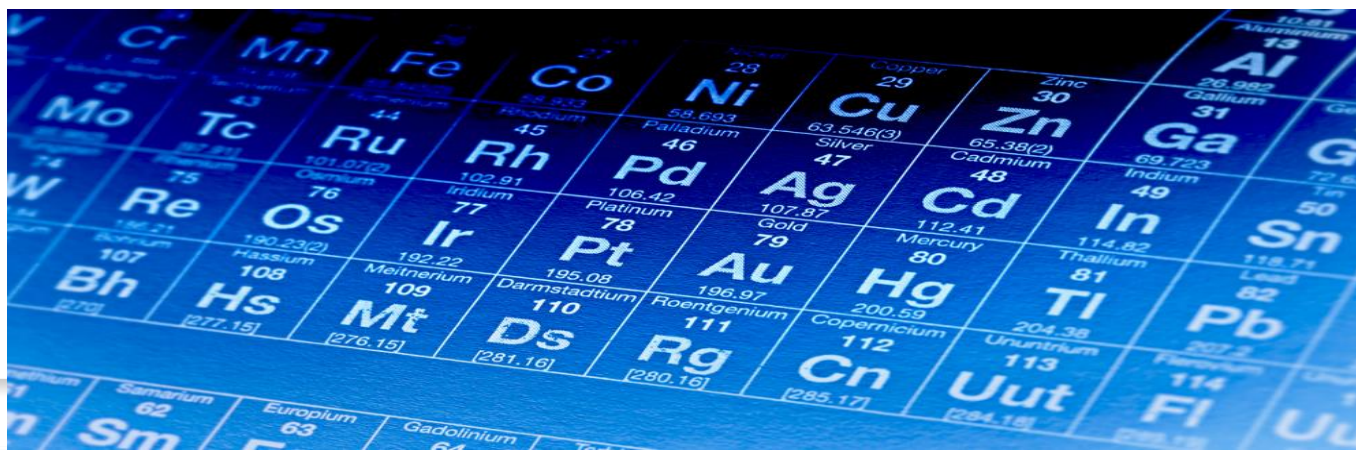
Тогда как допустимые суточные количества органических растворителей 2 класса токсичности (метанола) составляют **6 мг**, дихлорметана – **30 мг**, органических растворителей 3 класса токсичности – **50 мг** (каждого).





В 1-ю часть 1-го тома Ф.Союза включена ОФС.2.1.4.8 «Тяжелые металлы». В ней приведены **8 методик** определения тяжелых металлов, соответствующие статье *2.4.8. Heavy metals Eur. фармакопеи.*

Полуколичественные методики контроля тяжелых металлов несовершенны, при сжигании ЛС и получении золы **часть элементов улетучивается.** Ведущие зарубежные фармакопеи включили монографии по контролю примесей элементов на основе руководства ICH Q3D *Guideline for elemental impurities.*

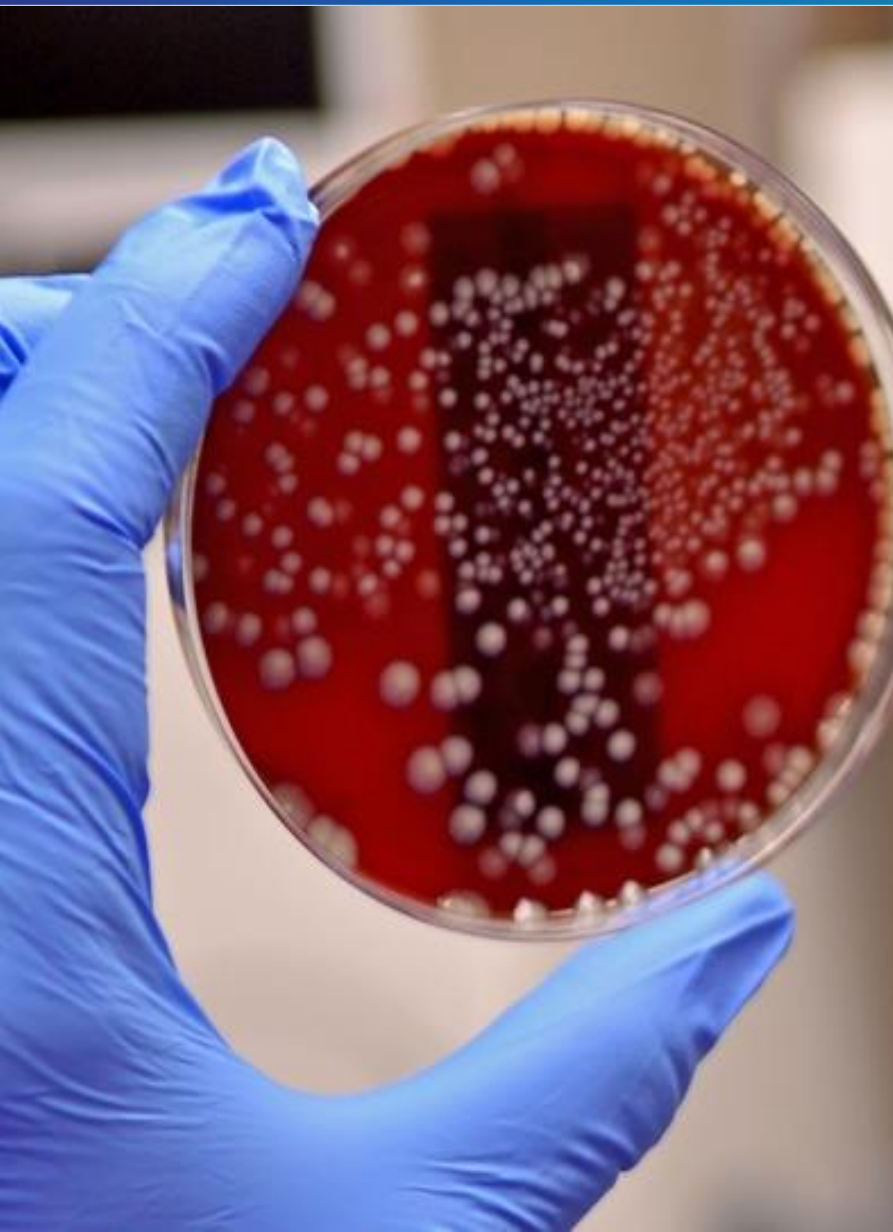




Уже сейчас многие зарубежные компании предоставляют в материалах досье информацию по оценке элементных примесей. Для субстанций, имеющих СЕР, также прилагается необходимая информация.

Подход по оценке примесей элементов предусматривает оценку не только в АФС и вспомогательных веществах, но и в лекарственных препаратах на основе оценки рисков присутствия этих примесей в каждом компоненте препарата: *в АФС и вспомогательных веществах.*

В проект ОФС «Примеси элементов» включен алгоритм оценки содержания элементных примесей в лекарственных препаратах.



Показатель «Микробиологическая чистота» традиционно был обязательным для контроля качества лекарственных средств в РФ.

Испытания на МБЧ необходимы для подтверждения выполнения правил Надлежащей производственной практики и обеспечения качества лекарственного препарата.

Многие заявители при отсутствии показателя «МБЧ» в сертификатах и протоколах анализа на фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества апеллируют к частным фармакопейным статьям Европейской Фармакопеи, в которых этот показатель отсутствует.



Аналогичный аргумент приводится заявителями также *при отсутствии контроля тяжелых металлов в АФС.*

Но это как раз тот случай, когда общие монографии Европ. Фарм. и ФСША предписывают контролировать данные показатели, несмотря на их отсутствие в частных статьях.





Руководство по составлению НД по качеству ЛП (Решение Коллегии ЕЭК № 151 от 07.09.2016) **допускает не проводить контроль МБЧ для ЛП, АФС и ВВ** при соответствующем обосновании.

ГФ РФ XIV	Руководство по составлению НД по качеству ЛП
Испытание на МБЧ обязательно	Испытание на МБЧ допускается не проводить при выполнении определенных условий: -компоненты ЛП подвергаются испытаниям на МБЧ до начала производства; -в процессе производства ЛП по результатам валидационных исследований отсутствует значительный риск микробной контаминации.

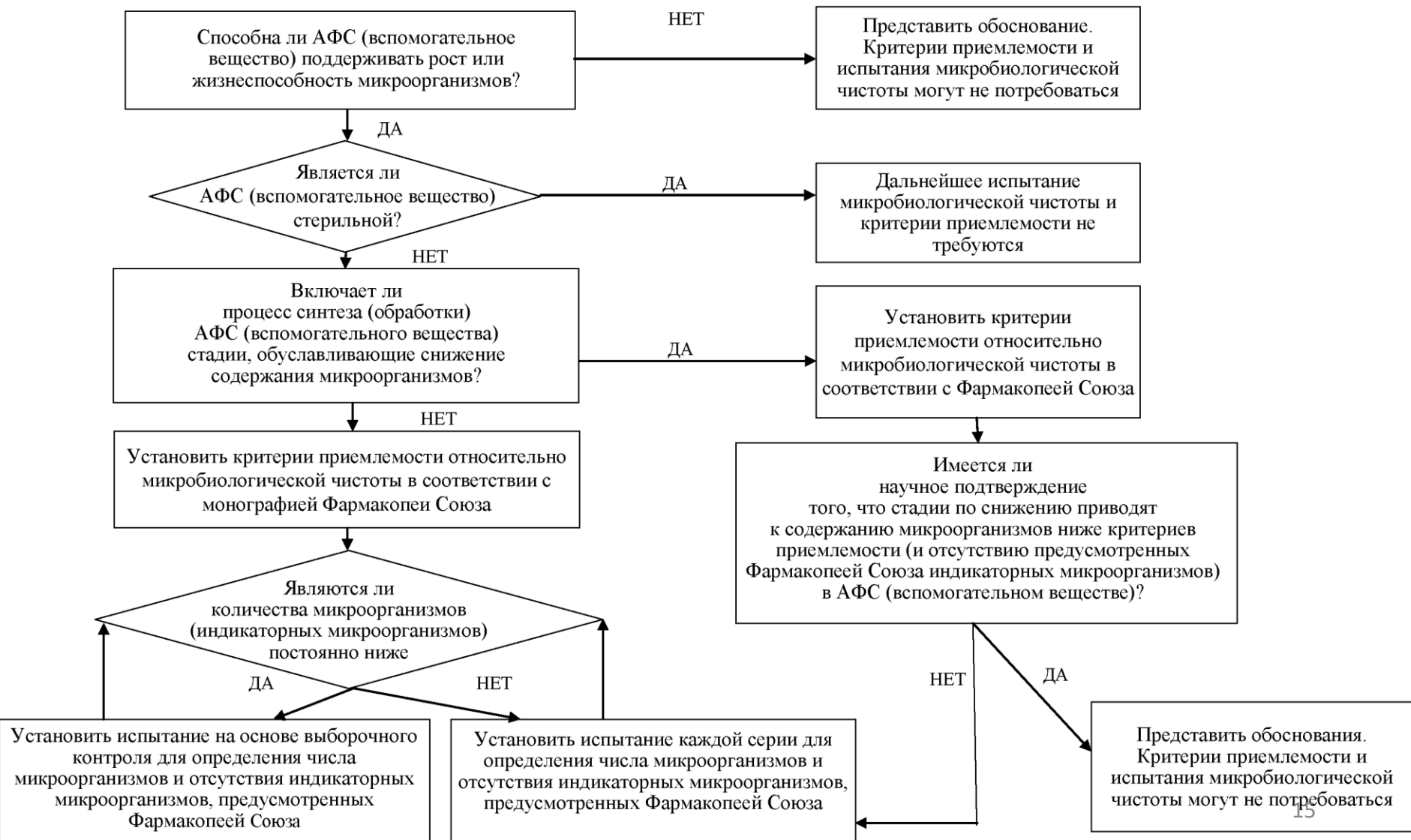


Приведены схемы принятия решений № 6, 8 «Показатели микробиологической чистоты активных фармацевтических субстанций (АФС) и вспомогательных веществ» и «Показатели микробиологической чистоты нестерильных лекарственных препаратов»





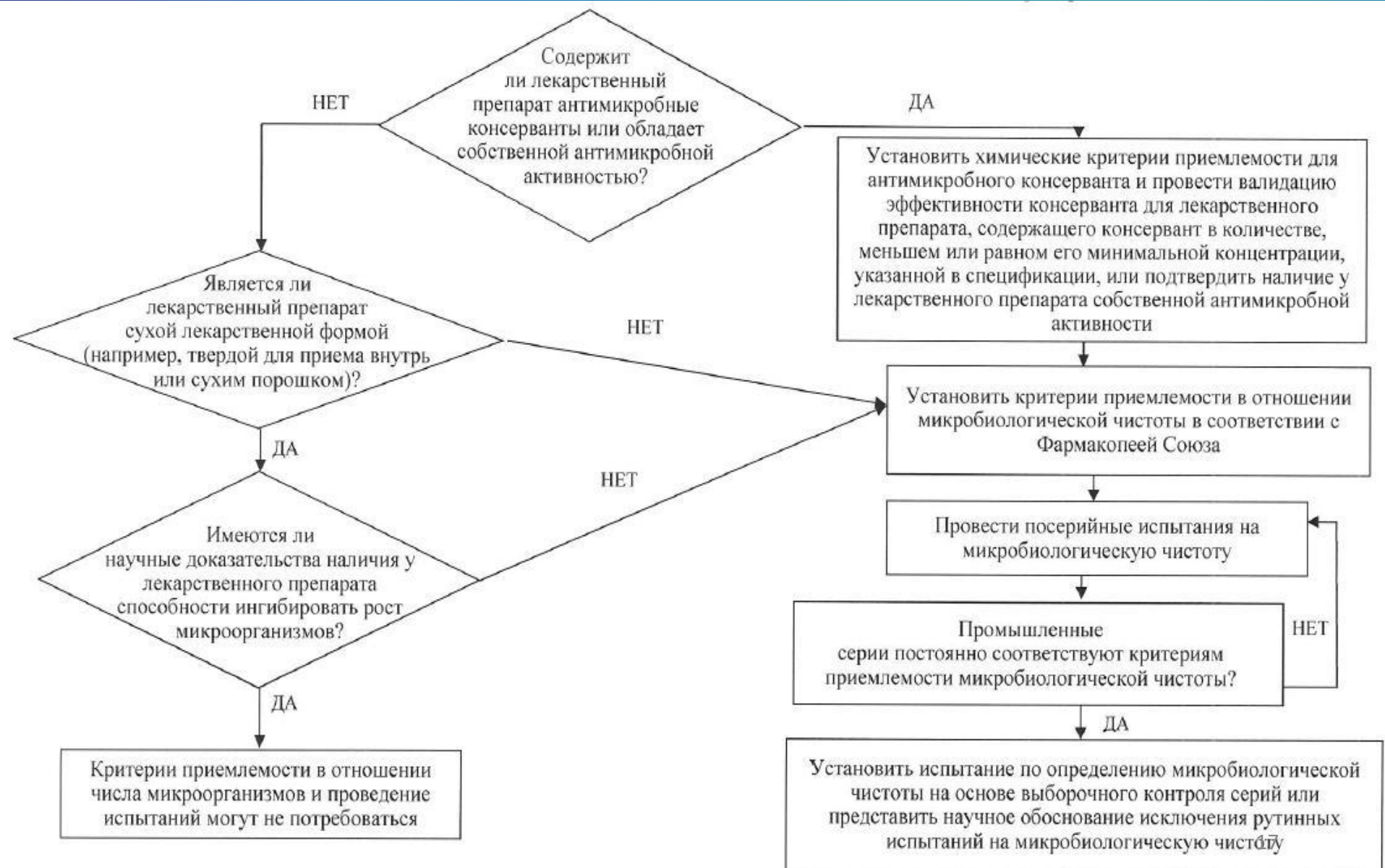
Показатели микробиологической чистоты активных фармацевтических субстанций (АФС) и вспомогательных веществ





Согласно схеме принятия решений № 8 «Показатели микробиологической чистоты нестерильных лекарственных препаратов»

показатель «Микробиологическая чистота» может не вводиться в нормативный документ по качеству лекарственного препарата при выполнении определенных условий.





Поскольку в настоящее время в Фармакопею ЕАЭС пока не включены ФС на лекарственные средства, следует руководствоваться при экспертизе требованиями национальных фармакопей и Руководством по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата.



ГФ РФ XIV

Идентификация

Прямых указаний по идентификации лекарственных препаратов в ГФ РФ нет. В фармакопейных статьях ГФ РФ XIV на ЛП (приоритетным является метод **ВЭЖХ** (>80% всех ФС), также довольно часто используется метод **СФМ** (38%): идентификацию проводят по положению *max* и *min* или в сравнении со спектром СО; **качественные реакции** – составляют 36% ФС.

Фармакопейные статьи на синтетические химические ЛП и ЛП минерального происхождения

≥ 3 метода	15%
2 метода	48%
1 метод	37%



Руководство по составлению НД по качеству ЛП

Идентификация

Указано, что идентификация только с помощью хроматографического времени удерживания не считается специфичной.

Рекомендуется использование **2-х хроматографических методик**, разделение должно быть основано на различных принципах или **объединено 2 испытания в 1 методику**: ВЭЖХ /УФ с диодно-матричным детектором, или ВЭЖХ/МС, или ГХ/МС.





ГФ РФ XIV

Руководство по составлению
НД по качеству ЛП

Количественное определение

Фармакопейные статьи на
синтетические химические ЛП и ЛП
минерального происхождения:

66% ФС - ВЭЖХ

24% ФС - СФМ

8,7% ФС - титриметрия

Указано:

-для количественного определения
могут быть приняты результаты,
полученные в испытании на
однородность дозирования;

-следует использовать специфичную
методику для КО;

-при применении неспецифичной
методики ее нужно сочетать со
специфичной методикой контроля
примесей.





ГФ РФ XIV

Руководство по составлению НД
по качеству ЛП

Родственные примеси

В *ОФС.1.10023.18«Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах»* указано, что в ЛП контроль технологических примесей (из АФС), не являющихся продуктами деградации фармацевтической субстанции, как правило, осуществляется, **если содержание токсичной технологической примеси в ЛП превышает контролируемый предел»**

Контролю подлежат:

- примеси, образующиеся в процессе производства лекарственного препарата;
- продукты деградации АФС



Специфические испытания

Антимикробный консервант

Должна быть доказана эффективность антимикробного консерванта в течение всего срока годности (показано, что *при самой низкой возможной концентрации консервант эффективен в отношении подавления роста микроорганизмов*).

Необходимо также подтвердить эффективность антимикробного консерванта при моделировании условий применения ЛП (при хранении вскрытой упаковки).

Эффективность антимикробного консерванта доказывается проведением необходимого тестирования в соответствии с *ОФС 2.3.1.1. «Эффективность антимикробных консервантов»*.



ГФ РФ XIV

Руководство по составлению НД по
качеству ЛП

Антимикробный консервант

Нет требований

Контроль антимикробного консерванта должен быть предусмотрен *(при предоставлении данных по разработке ЛП и стабильности)допускается проводить контроль только при выпуске)*

Антиоксиданты

Нет требований

Контроль антиоксиданта должен быть предусмотрен *(при соответствующем обосновании (предоставлении данных по разработке ЛП и стабильности)допускается проводить контроль только при выпуске)*



Парентеральные ЛП Осмоляльность/Осмолярность

ГФ РФ XIV

Для инфузионных препаратов:
если не может быть
рассчитано теоретическое
значение осмолярности, то
осмоляльность должна быть
экспериментально
определена

НПА ЕАЭС

Если указывается в маркировке, должна контролироваться
(Согласно Решению Совета ЕЭК № 76 от 3.11.2016 г величина
осмолярность/осмоляльности всегда указывается в
маркировке инфузионных ЛП).
Для обоснования проведения этого испытания в процессе
производства, выборочных испытаний или определения
расчетным способом достаточно данных по разработке ЛП и
валидации



Осмоляльность/Осмолярность:криоскопический метод

ГФ РФ XIV

ФЕАЭС

В ОФС.1.2.1.0003
«Осмолярность» описаны 3
метода определения:
-криоскопический;
-паровая осмометрия;
-мембранная осмометрия

ОФС 2.1.2.32 «Осмоляльность»: криоскопический метод



Включенная в Фармакопею Союза *ОФС 2.1.2.32* «Осмоляльность» описывает только криоскопический метод определения осмоляльности. При этом для высокоосмолярных ЛП (например, рентгеноконтрастные ЛП) **криоскопический метод невозможно использовать** (ограничение до 700 мосм/кг).





Метод паровой осмометрии позволяет проводить определение в широком диапазоне концентраций, но в лабораториях эти приборы приобретаются значительно реже.

Метод мембранной осмометрии применим только к растворам высокомолекулярных веществ.





ГФ РФ XIV

Руководство по составлению НД по
качеству ЛП

Суспензии и порошки для приготовления суспензий

Растворение

Испытание не
предусмотрено

Для нерастворимых АФС следует
включать испытание лекарственного
препарата на растворение (может быть
предусмотрено в процессе
производства, при выпуске
лекарственного препарата).

**Испытание является испытанием выбора
с определением размера частиц**
*Основание: данные результатов исследования
серий, которые были приемлемыми in vivo*



ГФ РФ XIV

Руководство по составлению НД
по качеству ЛП

Размер частиц

Суспензии: размер частиц ≤ 100
МКМ

Суспензии

Осуществляется контроль
распределения частиц по
размеру (min, max, \bar{X}).

Испытание может проводить в
процессе производства, при
выпуске.

Если доказано быстрое
высвобождение АФС из ЛП, то
можно исключить показатель из
спецификации



Размер частиц

Размер частиц (квантильное распределение по размеру)

Современные методы (лазерная дифракция) позволяют оценивать не просто средний размер частиц, если для АФС, ВВ это критичный показатель, но и тип распределения этих частиц, поскольку большое содержание очень тонкодисперсных частиц может обуславливать более быстрое всасывание по сравнению с одноименной субстанцией с большим содержанием крупных частиц.



Лазерный дифракционный анализатор размера частиц Mastersizer 3000 (лазерный гранулометр)
Размер частиц 0.01-3500 мкм



Лазерный дифракционный анализатор размера частиц Mastersizer 3000 (лазерный гранулометр)

Размер частиц 0.01-3500 мкм



Требования *ГФ РФ XIV ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции»* распространяются также и на вспомогательные вещества, используемые при производстве/изготовлении лекарственного препарата.

В Федеральном законе *№ 61-ФЗ «Об обращении ЛС»* дано определение фармакопейной статьи, согласно которому ФС определяет требования только к лекарственному средству. Поэтому в *ГФ РФ XIV* включены всего 10 ФС на вспомогательные вещества. 21 ФС в *ГФ РФ* - **на вещества, имеющие двойное назначение** (могут выполнять функции ВВ или действующих веществ).

Вспомогательное
вещество
антиоксидант



Действующее
вещество
Витамин С





Фактически получается, что в ГФ РФ вспомогательные вещества **имеют второстепенное значение**, тогда как Фармакопея Союза определяет и фармацевтические субстанции, и вспомогательные вещества как субстанции для фармацевтического применения и установлены единые требования к их качеству.



Вспомогательные вещества человеческого и животного происхождения

Соответствие требованиям безопасности можно подтвердить, представив сертификат соответствия монографии Европейской фармакопеи в отношении возбудителей губчатой энцефалопатии или необходимый объем данных по *ОФС 2.3.1.3. «Вирусная безопасность»*.

Иногда в досье заявляется, что вспомогательные вещества животного происхождения не используются в составе ЛП. При этом в состав ЛП входит, например, лактоза, получаемая из коровьего молока.





Мы привыкли, что Фармакопея устанавливает единый стандарт на конкретное лекарственное средство.

В ФСША в частную монографию на ЛП может быть включено более 10 методик испытания на растворение, при этом различия касаются:
норм, условий проведения испытания, методики количественного определения





Для контроля примесей также могут применяться различные методики;

профили примесей в одной частной монографии могут различаться.

В СЕР на АФС контролируемые примеси и нормы по примесям также могут отличаться от соответствующей частной монографии ЕФ.

2.



**Таков эволюционный путь развития Фармакопей:
от единого фармакопейного стандарта в
Фармакопею включаются методики конкретных
производителей**



Нередко задают вопрос, как быть, если требования частной фармакопейной статьи не совпадают с требованиями ОФС.

В таких случаях приоритет - за Фармакопейной статьей на данное лекарственное средство.



В ГФ РФ XIV в *ОФС.1.4.1.0007.15 «Лекарственные формы для парентерального применения»* указано: **испытания по показателям «Прозрачность», «Цветность», «рН» проводят на разведенном ЛП**, полученным при разбавлении тем растворителем и в той концентрации, которые указаны в Инструкции по медицинскому применению, **если нет других указаний в ФС или НД.**

Это указание не всегда применимо и целесообразно, так как:

- в Инструкции нередко предусмотрена возможность применения разных растворителей,
- при существенном разбавлении мы фактически будем оценивать прозрачность, цветность и рН растворителя.



Британская фармакопея.

В монографии *Amiodarone concentrate for infusion* показатель «Цветность» контролируют непосредственно в концентрате.

В монографии *Etopozide concentrate for infusion* определение pH проводят в разбавленном в 10 раз растворе, тогда как при приготовлении ЛП к применению его разбавляют в 50-100 раз.



*В ряде случаев ЛП может применяться разными способами.
В таких случаях может потребоваться предоставления
дополнительных данных или даже включение
дополнительных показателей качества.*

Например, лекарственный препарат с МНН **гефитиниб** в лекарственной форме «таблетки», предназначен для приема внутрь. Согласно Инструкции по медицинскому применению таблетка может быть также диспергирована в течение 15 мин в небольшом (100 мл) объеме воды и пациенту предписано тут же выпить полученную суспензию.

Должно быть доказано, что

- таблетка будет распадаться в течение 15 мин при 15-25 °С;
- полученная суспензия будет отвечать требованию к дисперсности (прохождение через сито 710 мкм).



Согласно *ОФС .1.4.1.0011.18 «Растворы»* ГФ РФ XIV для лекарственных препаратов, представляющих собой стерильные растворы, растворы для приема внутрь, растворы для местного применения должны **быть** предусмотрены показатели «Прозрачность» и «Цветность». При этом для интенсивно окрашенных растворов контроль цветности не возможен.

Что делает производитель, который регистрирует ЛП, имеющий цвет от красного до красно-коричневого?

Он вводит определение цветности для раствора после разбавления, что не имеет смысла.





научный центр
экспертизы средств
медицинского применения