

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

Утверждено
решением Ученого совета
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
«31» октября 2023 г. (протокол № 6)

Руководство
по нормированию родственных примесей в фармацевтических субстанциях и
лекарственных препаратах антибиотиков

Москва 2023

ИСПОЛНИТЕЛИ

Ответственный исполнитель: Ковалева Е.Л., заместитель директора Центра экспертизы и контроля ГЛС, д-р фарм. наук.

Исполнители: Прокопов И.А., начальник Управления № 4 по качеству лекарственных средств Центра экспертизы и контроля ГЛС, канд. фарм. наук;
Булова Е.А., эксперт 1 категории Управления № 3 по качеству лекарственных средств Центра экспертизы и контроля ГЛС.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| 1 ПРЕДИСЛОВИЕ..... | 475 |
| 2 ПЕРЕЧЕНЬ ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ | 476 |
| 3 ВВЕДЕНИЕ | 478 |
| 4 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ..... | 479 |
| 5 ПРОФИЛЬ ПРИМЕСЕЙ И ПРЕДЕЛЫ КОНТРОЛЯ, ИДЕНТИФИКАЦИИ И КВАЛИФИКАЦИИ | 480 |
| 5.1 Полусинтетические фармацевтические субстанции..... | 481 |
| 5.2 Фармацевтические субстанции, полученные способом ферментации и представляющие собой индивидуальные соединения..... | 482 |
| 5.3 Фармацевтические субстанции, полученные способом ферментации и представляющие собой семейство близкородственных соединений..... | 482 |
| 5.4 Пептидные антибиотики..... | 483 |
| 5.5 Особые случаи для сложного профиля примесей..... | 483 |
| 5.6 Технологические неродственные примеси | 484 |
| 6 ИНФОРМАЦИЯ ПО ОЦЕНКЕ ПРИМЕСЕЙ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ..... | 484 |
| 6.1 Фармацевтические субстанции | 484 |
| 6.2 Лекарственные препараты | 485 |
| 7 СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ | 487 |

1 ПРЕДИСЛОВИЕ

Активные фармацевтические субстанции антибиотиков могут быть получены способом ферментации, способом ферментации с последующими этапами химического синтеза или химическим синтезом. Процесс ферментации более изменчив и менее контролируемый, поэтому профиль примесей активных фармацевтических субстанций антибиотиков, полученных с использованием способа ферментации, не может соответствовать пределам, предусмотренным для химических синтетических активных фармацевтических субстанций. В настоящее время в ГФ РФ не установлены требования к контролю содержания родственных примесей в антибиотиках, в связи с чем руководство позволит обеспечить единый подход разработчиков, производителей антибиотиков и экспертов к оценке и контролю органических примесей данной группы лекарственных средств.

В руководстве приведены принципы установления пороговых значений для информирования, идентификации и квалификации родственных примесей антибиотиков в зависимости от технологии получения, природы лекарственного средства, в определенных случаях – от максимальной суточной дозы.

2 ПЕРЕЧЕНЬ ТЕРМИНОВ И СОКРАЩЕНИЙ

В настоящем Руководстве применяют следующие определения и обозначения.

| | |
|--|--|
| Исходный материал | – материал, используемый при химическом синтезе активной фармацевтической субстанции, который включен в качестве элемента в структуру промежуточного продукта и (или) активной фармацевтической субстанции. Исходные материалы производятся серийно в промышленных масштабах и имеют установленные химические и физические свойства и структуру. |
| Полусинтетическое лекарственное средство | – лекарственное средство, произведенное путем ферментации с последующей одной или несколькими стадиями химического синтеза. |
| Порог идентификации (предел идентификации) | – предел, выше (больше) которого примеси должны быть идентифицированы. |
| Порог информирования (предел информирования) | – предел, выше (больше) которого должен быть указан результат определения содержания примеси. |
| Порог квалификации (предел квалификации) | – предел, выше (больше) которого примеси должны быть квалифицированы. |
| Потенциальная примесь | – примесь, которая исходя из теоретического описания процесса способна появиться в процессе производства или хранения лекарственного средства, при этом вероятность ее появления не абсолютная. |
| Продукт ферментации | – побочные продукты (первичные или вторичные метаболиты) микроорганизмов, таких как бактерии, дрожжи, грибы и микроводоросли, вне зависимости от того, были или не были модифицированы эти микроорганизмы с помощью традиционных методик или технологии рекомбинантной ДНК. |
| Профиль примесей | – описание идентифицированных и неидентифицированных примесей, присутствующих в лекарственном средстве. |
| Родственные примеси (родственные соединения) | – органические примеси, родственные по структуре, целевому действующему веществу, включающие в себя промежуточные продукты, побочные продукты синтеза, продукты деградации (продукты разложения). |
| Семейство соединений | – активная фармацевтическая субстанция, состоящая из нескольких компонентов. |

В настоящем Руководстве применяют следующие сокращения и обозначения.

| | |
|-------|---|
| АФС | - активная фармацевтическая субстанция |
| ГФ РФ | - Государственная фармакопея Российской Федерации |
| ЕАЭС | - Евразийский экономический союз |
| ЛП | - лекарственный препарат |
| ЛС | - лекарственное средство |
| МСД | - максимальная суточная доза |
| ФЕАЭС | - Фармакопея Евразийского экономического союза |

3 ВВЕДЕНИЕ

Активные фармацевтические субстанции (АФС) антибиотиков получают путём ферментации, ферментации с последующими одним или более этапами химического синтеза (полусинтетические АФС) или путём химического синтеза. Процессы ферментации, по сравнению с процессами химического синтеза, являются более изменчивыми и менее контролируемыми, поэтому профиль примесей АФС, в технологии получения которой используется процесс ферментации, может быть более сложным и менее предсказуемым, чем профиль примесей химической синтетической АФС.

В процессе ферментации участвуют микроорганизмы, поэтому такие процессы менее прогнозируемые, менее контролируемые и более сложные по сравнению с химическими реакциями. Вариабельность состава АФС, полученных способом ферментации, зачастую больше, чем химических синтетических АФС. В результате профиль примесей АФС, полученных способом ферментации, может быть более сложным и менее прогнозируемым по сравнению профилем примесей химических синтетических АФС.

Пороги идентификации, квалификации и регистрации содержания родственных примесей в АФС, полученных путём химического синтеза, определены в ГФ РФ, ОФС.1.1.0023 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах», в ГФ РФ, ОФС.1.1.0006 «Фармацевтические субстанции» и ФЕАЭС, 2.3.18.0. «Субстанции для фармацевтического применения» и Решении Коллегии Евразийской экономической комиссии от 4 октября 2022 г. N 138 "Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей".

Из-за отсутствия общих требований родственные примеси в антибиотиках оценивались для каждого конкретного случая, что привело к принятию различных порогов примесей для одного и того же антибиотика и для разных соединений одного и того же класса (например, аминогликозидов).

При регистрации новых антибиотиков существует необходимость применения единых подходов к установлению содержащихся в них примесей с учетом рекомендаций данного руководства.

В некоторых случаях могут быть приемлемыми более высокие пороги, если они необходимы и обоснованы с учётом способа и длительности применения лекарственного препарата.

В данном документе представлено руководство по составлению спецификаций на родственные примеси в антибиотиках, получаемых способом ферментации или ферментации с последующими этапами химического синтеза, а также руководство относительно регистрации, идентификации и квалификации родственных примесей в АФС и лекарственных препаратах антибиотиков. Руководство не применимо в отношении новых АФС в лекарственных препаратах, предназначенных для клинических исследований.

Приведённые в данном руководстве предельные значения являются общими требованиями и могут корректироваться для конкретных АФС или лекарственных препаратов. Могут быть предусмотрены дополнительные требования при необходимости (например, по причинам безопасности).

Для антибиотиков с АФС, представляющей собой семейство близкородственных соединений, когда бывает трудно применять эти общие пороги,

дано общее руководство по установлению предельных значений и составлению спецификаций, а также по квалификации профилей примесей.

Данное руководство не охватывает примеси, возникшие в процессе ферментации, например, примеси из микроорганизмов-продуцентов, питательной среды, субстратов.

Данное руководство применяется для новых АФС и новых источников существующих АФС.

Данное руководство не применяется ретроспективно, но рекомендуется его использовать для создания передовых методов и пересмотру действующих фармакопейных статей (для зарегистрированных препаратов новые требования фармакопейных статей применимы при введении или пересмотре фармакопейной статьи). Для новых источников существующих АФС данное руководство следует рассматривать в сочетании с фармакопейными статьями на АФС.

Сравнение с уровнями/профилями примесей для зарегистрированных АФС или препаратов является одним из способов квалификации примесей.

4 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Профиль примесей зависит от производственного процесса. Даже если используется один и тот же штамм микроорганизмов, профиль примесей может отличаться. Пороговые значения этого руководства не предназначены для применения к исходным материалам, полученным ферментацией.

Для полусинтетических антибиотиков должно быть представлено описание этапов ферментации (в частности этапов очистки), если другое не обосновано простым составом исходного материала, полученного способом ферментации, и количество этапов и природу химических превращений после ферментации.

Этапы химического синтеза должны способствовать значительному уменьшению и инаktivации побочных продуктов ферментации в АФС; так, например, этерификация и солеобразование продуктов ферментации (например, производные бензилпенициллина, такие как бензилпенициллин натрия или бензилпенициллин новокаиновая соль) не считаются значимыми этапами синтеза, которые могли бы обосновать непредоставление подробного описания процесса ферментации, и в том числе этапа очистки.

В тех случаях, когда исходный материал, полученный ферментацией, не является комплексным, а также учитывая количество этапов и природу химических превращений после ферментации, может быть достаточно спецификации на исходный материал, полученный ферментацией, в которой предусмотрен контроль количественного определения, распределения компонентов (если применимо) и родственных примесей (специфицируемых, неспецифицируемых и суммы примесей). Во всех случаях должно быть представлено обоснование.

Для полусинтетических АФС должна быть проведена оценка профиля примесей исходного материала, полученного ферментацией, для оценки его вклада в профиль примесей АФС.

Родственные примеси, обнаруживаемые после ферментации, включают сопутствующие продукты, промежуточные продукты и продукты деградации. К примесям полусинтетических антибиотиков также относятся исходное вещество, которое является продуктом ферментации, и родственные примеси в исходном веществе, сопутствующие продукты синтеза (включая производные примесей в исходном веществе), промежуточные продукты синтеза и продукты деградации.

Для любых критичных промежуточных продуктов (в том числе промежуточные продукты между разными этапами очистки) должны быть приведены спецификации. В спецификации должны быть включены пределы для специфицируемых и единичных неспецифицируемых примесей. Должны быть указаны примеси, вносящие вклад в профиль примесей АФС. Заявитель должен предоставить обоснование профиля примесей, способы их удаления, а также указать, какие примеси возможно обнаружить в АФС.

Как полусинтетический антибиотик, так и антибиотик, полученный способом ферментации, по строению может являться однокомпонентной субстанцией, и за счёт этого он может быть эффективно очищен. Считается предпочтительным, по сравнению с предоставлением дополнительных данных по безопасности, оптимизировать этапы очистки, насколько это возможно, чтобы уровень примесей был ниже предела квалификации.

Антибиотики, полученные способом ферментации, могут представлять собой семейство близкородственных соединений, проявляющих соответствующую биологическую активность. В подобных случаях при составлении спецификаций бывает трудно решить, является ли соединение частью АФС или должно рассматриваться в качестве примеси при установлении спецификаций (например, полимиксин, гентамицин). Отнесение конкретных веществ к компонентам АФС должно основываться на доклинических и клинических исследованиях, если только АФС не описана в фармакопейной статье, в которой указаны компоненты АФС. Родственные соединения, не отнесённые к компонентам АФС, должны рассматриваться в качестве родственных примесей.

Квалифицировать примесь или профиль примесей для указанного уровня можно несколькими способами:

- 1- путём соответствующих доклинических исследований;
- 2- с помощью данных из литературных источников;
- 3- сравнением с профилями примесей оригинальных (референтных) лекарственных препаратов;
- 4- доказательством того, что соответствующая примесь является значимым метаболитом фармацевтической субстанции.

5 ПРОФИЛЬ ПРИМЕСЕЙ И ПРЕДЕЛЫ КОНТРОЛЯ, ИДЕНТИФИКАЦИИ И КВАЛИФИКАЦИИ

При установлении пороговых значений антибиотики классифицируют по способу получения (получены только способом ферментации или ферментации с последующими этапами синтеза) и по составу (представляет ли собой антибиотик однокомпонентную субстанцию или семейство близкородственных соединений).

Профиль примесей АФС антибиотиков должен быть охарактеризован.

Контроль примесей в АФС и ЛП антибиотиков должен осуществляться в соответствии с фармакопейными статьями ГФ РФ и ФЕАЭС. Для обоснования профиля и критериев приемлемости примесей могут быть применимы требования частных монографий ведущих зарубежных фармакопей (Европейской, Американской, Британской и Японской) на антибиотики. При отсутствии фармакопейных стандартов качества на АФС и ЛП, а также в случае обнаружения примесей или близкородственных соединений в ЛС, отличных от указанных в фармакопейных статьях и монографиях, рекомендуется для установления

пороговых значений примесей и необходимости их контроля в ЛС, применять положения данного Руководства.

В отношении родственных веществ должны быть установлены пороговые значения для:

- каждой специфицируемой идентифицированной примеси;
- каждой специфицируемой неидентифицированной примеси;
- любой неспецифицируемой примеси с критерием приемлемости, не превышающим порог идентификации;
- суммы примесей.

В особых случаях, когда показано, что на практике невозможно идентифицировать какую-либо единичную примесь, должны быть предоставлены доказательства её строения в достаточном объеме (например, данные ВЭЖХ/масс-спектрометрии), которые подтверждают, что примесь может быть классифицирована как родственное исходному соединению вещество.

В подобных случаях такая примесь должна быть указана как специфицируемая неидентифицированная примесь при помощи соответствующего аналитического маркера, например, относительного времени удерживания ВЭЖХ (RRT).

5.1 Полусинтетические фармацевтические субстанции

Полусинтетические антибиотики получают из исходного материала–продукта ферментации, с помощью последующих химических превращений и процесса, который включает этапы экстракции и/или очистки.

Этапы химической модификации в сочетании с очисткой делают возможным получение АФС со сниженным уровнем примесей.

Во многих случаях исходное вещество, которое подвергается дальнейшим химическим превращениям, нередко является хорошо охарактеризованным соединением надлежащей чистоты (например, 6-аминопенициллановая кислота используется при синтезе полусинтетических антибиотиков пенициллинового ряда (например, амоксициллина).

Примеры полусинтетических АФС: кларитромицин, азитромицин, амоксициллин, имипенем, меропенем (меропенем может быть получен также только химическим синтезом), цефалоспорины (цефоперазон, цефтриаксон, цефалексин и другие).

Для полусинтетических антибиотиков, молекулы которых представляют собой индивидуальное соединение, применимы требования ГФ РФ, ОФС.1.1.0006 «Фармацевтические субстанции» и ФЕАЭС, 2.3.18.0. Субстанции для фармацевтического применения (таблица И.1).

Таблица И.1 – Пороги регистрации, идентификации и квалификации родственных примесей в полусинтетических АФС

| | МСД ≤ 2 г/сут | МСД > 2 г/сут |
|---------------------|---------------|---------------|
| Порог регистрации | 0,05 % | 0,03 % |
| Порог идентификации | 0,10 % | 0,05 % |
| Порог квалификации | 0,15 % | 0,05 % |

Если полусинтетическая АФС представляет собой семейство близкородственных соединений, то применяются предельные значения, указанные

для субстанций, полученных способом ферментации и являются семейством близкородственных соединений (раздел 3.3).

5.2 Фармацевтические субстанции, полученные способом ферментации и представляющие собой индивидуальные соединения

Данные АФС, состоящие только из одного активного компонента, относительно легко очищать, и поэтому для них можно применять относительно низкие предельные значения.

Примеры АФС, полученных способом ферментации и представляющих собой индивидуальные соединения: соли бензилпенициллина (бензилпенициллин натрия/калия, бензилпенициллина новокаиновая соль), стрептомицина сульфат.

Критерии приемлемости для родственных примесей должны быть установлены в соответствии со следующими пороговыми значениями:

Контролируемый порог: 0,10 %

Порог идентификации: 0,15 %

Порог квалификации: 0,15 %

5.3 Фармацевтические субстанции, полученные способом ферментации и представляющие собой семейство близкородственных соединений

АФС, представляющие собой семейство близкородственных соединений, трудно очистить от других присутствующих близкородственных соединений, а чрезмерная очистка может привести к изменению компонентного состава. Некоторые из компонентов имеют антибиотическую активность, другие же компоненты такой активностью не обладают. Близкородственные соединения, не обладающие антибиотической активностью, рассматриваются в качестве родственных примесей, но для них сложно установить низкие предельные значения.

Примеры АФС, представляющие собой семейство близкородственных соединений: эритромицин, полимиксин, колистиметат, грамицидин.

В некоторых случаях для АФС, полученных способом ферментации, может оказаться невозможным придерживаться пороговых значений, приведённых в данном руководстве.

Существует несколько способов квалификации примесей, включая сравнение с оригинальным лекарственным препаратом.

Критерии приемлемости для родственных примесей должны быть установлены в соответствии со следующими пороговыми значениями:

Таблица И.2 – Пороговые значения регистрации, идентификации и квалификации родственных примесей АФС, полученных способом ферментации и представляющих собой семейство близкородственных соединений

| | | |
|----------------------|---------------------|--------------------|
| Контролируемый порог | 0,10 % | |
| Порог идентификации | 0,15 % | |
| Порог квалификации | 0,50 % ¹ | 0,2 % ² |

Примечание – ¹ - порог квалификации для близких по строению родственных примесей (в том числе при МСД более 2 г); обоснование того, что родственная примесь (соединение, по определению не относящееся к АФС) является близкой по

строению к исходному веществу, должно быть обосновано, например с использованием метода ВЭЖХ/масс-спектрометрия.

²- порог квалификации для других родственных примесей (в том числе при МСД более 2 г).

При заявлении о близости по строению родственных примесей следует учитывать следующие факторы:

(1) Примесь должна быть специфицированной идентифицированной примесью. Если она не идентифицирована, то применяется порог квалификации 0,2 %.

(2) Примесь должна иметь те же физико-химические характеристики (включая спектральные), что и соединения, из которых состоит АФС.

(3) Главные характеристические структурные элементы примеси должны быть такими же, как у соединений АФС.

(4) Допускаются только изменения функциональных групп, отличающих компоненты АФС друг от друга. К характерным изменениям относятся небольшие отличия в строении алкильных цепей (разное ветвление, одно отсутствующее или дополнительное метиленовое звено).

(5) Отсутствие новых генотоксических функциональных групп с очень высоким токсикологическим значением, например, N-нитрозо-, эпокси- или азоксигрупп.

Сложные по компонентному составу АФС (например, такие как тейкопланин и гентамицин), возможно не будут соответствовать указанным пороговым значениям.

5.4 Пептидные антибиотики

Для антибиотиков, представляющих собой пептиды (например, бацитрацин, грамицидин, даптомицин, капуреомин) принимаются те же пороговые значения, которые приведены в ГФ РФ, ОФС.1.1.0006 «Фармацевтические субстанции» и ФЕАЭС, 2.3.18.0. Субстанции для фармацевтического применения для синтетических пептидов (таблица И.3). Однако указанные пределы не применимы к некоторым модифицированным пептидам, в состав которых, помимо аминокислот, входят другие функциональные группы (например, ванкомицин).

Таблица И.3 – Пороги регистрации, идентификации и квалификации АФС пептидных антибиотиков

| | |
|----------------------|-------|
| Контролируемый порог | 0,1 % |
| Порог идентификации | 0,5 % |
| Порог квалификации | 1,0 % |

5.5 Особые случаи для сложного профиля примесей

В том случае, когда профиль примесей очень сложный, или когда две примеси очень похожи, иногда не представляется технически возможным добиться разделения пиков. В таких случаях, может быть необходимо установить порог для суммы неразделившихся пиков. В этом случае предельные значения следует применять, по возможности, для суммы пиков.

В исключительных случаях, при контроле очень сложных профилей примесей, когда идентификация отдельных пиков невозможна, заявитель должен

предложить сочетание различных испытаний, позволяющих продемонстрировать однородность серий в отношении примесей. Если заявитель квалифицировал профиль примесей АФС, тогда возможно охарактеризовать профиль примесей с помощью спецификации, основанной на достаточном числе производственных серий.

Такая спецификация может включать в себя следующие параметры:

1. Ограничение числа пиков (если применимо, то в виде диапазона), которые выходят в пределах заранее установленного узкого диапазона значений относительного времени удерживания (RRT), и соответствующего этим пикам содержания (в виде суммы).

2. Относительные допустимые пределы в заранее установленном диапазоне значений RRT (например, «не менее одного пика между значениями RRT x и y с содержанием от A до B %»).

3. Ограничение числа пиков, превосходящих пороговую величину, которые выходят в заранее установленном диапазоне значений RRT в зависимости от профиля примесей АФС и лекарственного препарата (например, «любой отдельный пик с RRT между w и z - не более C %, но не более одного пика больше D %, причём $C > D$, например, $C = 2,0$ %, $D = 1,5$ %). Данный подход применим только для АФС, представляющей собой семейство близкородственных соединений.

5.6 Технологические неродственные примеси

Отдельным классом органических примесей в антибиотиках являются технологические примеси, не являющиеся родственными соединениями или органическими растворителями. К таким веществам относятся, в частности, N,N -диметиланилин, N,N -диметилацетамид, 2-этилгексановая кислота и ее производные, используемые в процессе производства АФС в качестве реагентов. Контроль остаточного содержания данных веществ может быть предусмотрен фармакопейными статьями ГФ РФ и монографиями зарубежных фармакопей на АФС. Вместе с тем, если заявитель продемонстрировал, что текущий процесс производства конкретной АФС не предусматривает использования данных реагентов, включение контроля их остаточного содержания в спецификацию качества АФС нецелесообразно.

В случае если N,N -диметиланилин, N,N -диметилацетамид, 2-этилгексановая кислота или ее производные используются на каком-либо из этапов производственного процесса, включая промежуточные продукты, то спецификацией качества АФС должен быть предусмотрен контроль их остаточного содержания, например, методом газовой хроматографии. Для установления соответствующих пороговых значений необходимо руководствоваться действующими фармакопейными стандартами. При этом включать контроль остаточного содержания данных примесей в спецификацию качества ЛП не требуется.

6. ИНФОРМАЦИЯ ПО ОЦЕНКЕ ПРИМЕСЕЙ ПРИ РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ВНЕСЕНИИ ИЗМЕНЕНИЙ

6.1 Фармацевтические субстанции

Профиль примесей в новых АФС должен быть охарактеризован, а единичные примеси должны быть идентифицированы и, если необходимо,

квалифицированы с помощью соответствующей серии доклинических и клинических испытаний.

Профиль примесей в существующих АФС, которые не описаны в ГФ РФ или ФЕАЭС, должен быть охарактеризован, а единичные примеси должны быть идентифицированы и, при необходимости, квалифицированы.

Для АФС, описанных в ГФ РФ или ФЕАЭС, профиль примесей должен быть охарактеризован и должен соответствовать профилю примесей, описанному в соответствующей фармакопейной статье.

6.2 Лекарственные препараты

Профиль примесей лекарственного препарата должен соответствовать профилю примесей фармакопейной статьи (если лекарственный препарат описан в фармакопее). В случае, если лекарственный препарат не описан в фармакопее, его профиль примесей должен быть обоснован путем сравнения с профилем примесей оригинального (референтного) препарата или проведенными токсикологическими исследованиями, позволяющими аргументированно обосновать заявленный профиль примесей.

В спецификацию включают родственные примеси, являющиеся продуктами деградации. Примеси, образующиеся в процессе производства АФС, не должны контролироваться, если они также не являются продуктами деградации.

К вскрытому/восстановленному препарату (срок годности при использовании) должны применяться те же самые спецификации, что и для лекарственного препарата до вскрытия, если иное не обосновано соответствующими квалификационными данными, например, сравнением с уровнями примесей в оригинальном/референтном препарате. Новые продукты деградации, не включённые в спецификацию на лекарственный препарат до вскрытия, должны быть перечислены в спецификации на восстановленный препарат.

Для всех групп могут быть установлены более высокие критерии приемлемости для идентификации и квалификации в соответствии с дозами/пороговыми значениями, указанными в ГФ РФ, ОФС.1.1.0023 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах».

Таблица И.4 – Пороговые значения регистрации, идентификации и квалификации примесей для лекарственных препаратов

| | Способ получения АФС, входящей в состав препарата | | | Пептиды |
|---------------------|---|---|------------------------------------|---------|
| | Полусинтетическая АФС | Ферментация (однокомпонентное соединение) | Ферментация (семейство соединений) | |
| Порог регистрации | 0,1 % | 0,15 % | 0,15 % | 0,1 % |
| Порог идентификации | 0,2 % | 0,2 % | 0,2 % | 0,5 % |
| Порог квалификации | 0,2 % | 0,2 % | 0,5 %*/ 0,2 %** | 1,0 % |

Примечание – * для близких по строению родственных примесей;

** для других родственных примесей.

Как правило, для оценки содержания примесей могут быть применены три основных подхода: метод нормализации, использование раствора сравнения, приготовленного из испытуемого раствора, или использование раствора стандартного образца. У каждого подхода есть преимущества и недостатки.

Для оценки содержания примесей рекомендуется использовать метод внешнего стандарта. Способ сравнения площадей имеет ограничения в применении, поскольку:

- 1) накладывает более строгие требования к методике приготовления растворов (размер навески должен быть близок к указанному в методике);
- 2) при оценке суммы примесей или при наличии примесей с разными факторами отклика данный способ фактически сводится к словесному описанию расчетной формулы;
- 3) при наличии отдельных примесей, определяемых методом внешнего стандарта, данным способом невозможно оценить суммарное содержание примесей.

Фактически способ сравнения площадей применим только для подтверждения отсутствия конкретной примеси на уровне выше допустимого.

Если примеси оценивают методом нормализации, но отклик детектора для примесей и для основного вещества различается, то используют поправочные коэффициенты (k). Их значения определяют согласно ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0001 «Хроматография» в процессе валидации методики или используют данные научной литературы. $k = 1/RRF$, где RRF – относительный фактор отклика детектора. Если примесей, для оценки которых необходим поправочный коэффициент, одна–две, то значение коэффициентов указывают в значении коэффициентов указывают в расшифровке множителей расчетной формулы. При большем количестве таких примесей коэффициенты указывают в таблице идентификации пиков или в отдельной таблице. Нормирование площадей пиков может быть приемлемым (вместо использования метода внешнего стандарта) для некоторых АФС, представляющих собой семейство близкородственных соединений. Данный подход можно применять при анализе соответствующих промежуточных продуктов. При использовании нормирования площадей пиков должна быть показана линейность для предполагаемого диапазона, а также должен быть указан порог игнорирования примесей.

При проведении квалификации профиля примеси по сравнению с оригинальным/референтным препаратом, следует использовать достаточно специфическую аналитическую методику. Для сложных смесей методика разделения (например, ВЭЖХ) должна сочетаться с масс-спектрометрией (или другими методиками). При соответствующем обосновании для рутинных тестирований допустимо использовать более простые методики.

Порог количественного определения аналитической методики не должен быть больше (\leq) порога регистрации. Для субстанций со слабыми хромофорами вместо УФ-поглощения следует использовать другие методы детектирования. Если в некоторых случаях невозможно зарегистрировать или идентифицировать примеси при пороговых значениях, приведённых в данном руководстве, то это следует учесть при оценке.

7 СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. EMA/CHMP/CVMP/QWP/199250/2009. Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics. URL:https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-guideline-setting-specifications-related-impurities-antibiotics_en.pdf (дата обращения: 30.04.2023).
2. ОФС.1.1.0006 Фармацевтические субстанции. (Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд.).
3. ОФС.1.1.0023 Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. (Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд.).
4. ОФС.1.2.1.2.0001 Хроматография. (Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд.).
5. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 N 138 "Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей". – URL:https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01236589/err_07102022_138_doc.pdf (дата обращения: 04.08.2023). – Текст: электронный.
6. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.08.2020 N 100 "О Фармакопее Евразийского экономического союза". – URL:https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01426917/err_13082020_100 (дата обращения: 04.08.2023). – Текст: электронный.