



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения

Оценка и контроль примесей в лекарственных средствах

Е. Л. Ковалева
доктор фармацевтических наук
зам.директора ЦЭК ГЛС ФГБУ НЦЭСМП
Минздрава России
Июль 2021 г.

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



Оценка и контроль примесей в ЛС

Одной из важнейших составляющих качества лекарственных средств является их чистота.

Контроль чистоты предусматривает оценку химических примесей, среди которых выделяют:

- органические примеси,
- неорганические примеси,
- остаточные органические растворители.





Органические примеси -

это технологические примеси и продукты разложения действующего вещества и/ или вспомогательных веществ.

*Контроль органических примесей стал вводиться в 70-е г.г. 20 века:
для этих целей использовался **метод ТСХ**.*

Требования по контролю органических примесей в ЛС приведены в руководствах ИСН (международный совет по гармонизации требований к лекарственным препаратам для медицинского применения), ведущих зарубежных фармакопеях (ЕФ и ФСША), ГФ РФ.





Требования к контролю органических примесей приведены в:

✓ГФ РФ XIV:

- ❖ ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции»
- ❖ ОФС.1.1.0023.18 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах»
- ❖ ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы»
- ❖ ОФС .1.1.0026.18 « Лекарственные препараты»

✓Нормативные документа ЕЭК:

- ❖ « 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 г.)
- ❖ «Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственных препаратов» (Решение Коллегии ЕЭК № 151 от 07.09.2018 г.)
- ❖ *В работе «Руководство по изучению примесей в лекарственных средствах и установлению требований к ним в Спецификациях», которое охватывает все группы примесей и является фактически переводом соответствующих руководств ИСН.*



Сфера действия указанных документов не распространяется на лекарственные средства:

- биологические,
- биотехнологические,
- радиофармацевтические,
- полусинтетические,
- полученные из сырья животного и растительного происхождения,
- являющиеся продуктами ферментации.



В руководстве **ICHQ3A**, монографии **Евр. Ф. «Substances for pharmaceutical use»** установлены пределы контроля, идентификации и квалификации органических примесей в фармацевтических субстанциях в зависимости от максимальной суточной дозы действующего вещества.
Эти требования включены в **ГФ РФ**, ОФС.1.1.006.15 «Фармацевтические субстанции», соответствующий показатель называется
«Родственные примеси».





Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей в фармацевтических субстанциях

Максимальная суточная доза ЛС	Контролируемый предел*	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	$> 0,03$ %	$> 0,05$ %	$> 0,05$ %

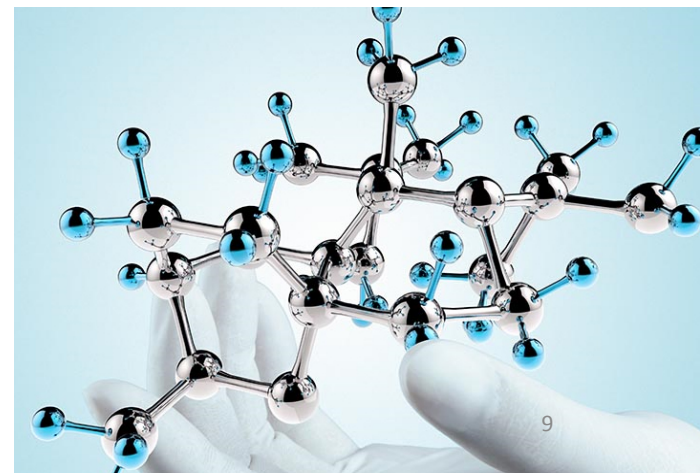
* предел, выше которого примесь должна контролироваться



Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей в фармацевтических субстанциях (синтетических пептидах)

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

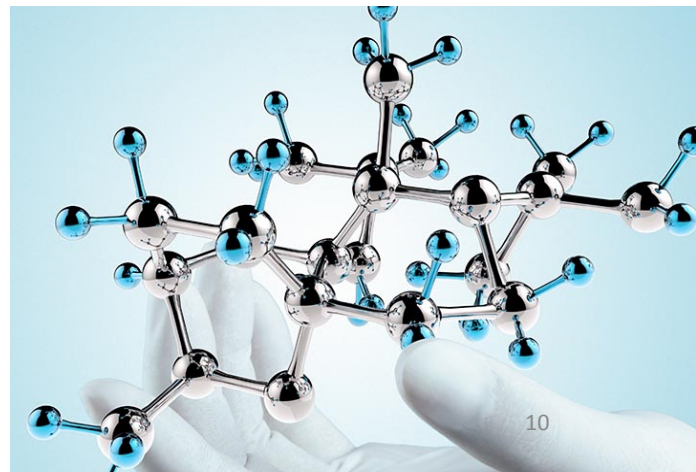
Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей в фармацевтической субстанции, представляющей собой синтетический пептид, **установлены вне зависимости от суточной дозы**





Профили примесей в фармацевтических субстанциях в ФСША и ЕФ и методики их определения, как правило, не совпадают.

Согласно **Концепции гармонизации фармакопей государств-членов ЕАЭС Евр.Ф.** является фармакопеей первого уровня приоритетности среди ведущих зарубежных фармакопей, ее требования рассматриваются как **базовые.**





Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей

В соответствии с руководством **ICHQ3B** методология оценки содержания продуктов деградации в лекарственных препаратах, как и в фармацевтических субстанциях, основывается на максимальной суточной дозе действующего вещества.

В ОФС.1.1.0023.18 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах» приведены соответствующие требования к контролю примесей в лекарственных препаратах, которые имплементированы из соответствующего руководства **ICHQ3B** «Примеси в новых лекарственных препаратах», правда в **ГФ РФ** к этим пределам добавлено указание **«ориентировочные»**, которого нет в **ICHQ3B**.



Ориентировочные пределы содержания продуктов деструкции в лекарственных препаратах

Максимальная суточная доза <1>	Предельное содержание примеси <2>, <3>
Контролируемый предел	
≤ 1 г	0,1 %
> 1 г	0,05 %
Предел 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 %



Ориентировочные пределы содержания продуктов деструкции в лекарственных препаратах

Максимальная суточная доза <1>	Предельное содержание примеси <2>, <3>
Предел 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 действующего вещества, вводимое пациенту в течение суток;

<2> - предельное содержание для продуктов деструкции выражается либо в процентном содержании по отношению к действующему веществу, 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.



Контроль, идентификация и квалификация родственных примесей

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

Заявитель должен предоставить обоснование для установления критериев приемлемости примесей, которое включает оценку безопасности.



Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей

Объем исследований, необходимый для квалификации примесей, приведен в руководствах **ICH Q3A, Q3B.**



Уровень любой примеси, присутствующей в лекарственном средстве, **считается приемлемым**, если он

или

- соответствует пределам, установленным в руководствах ИСН Q3А, Q3В, в фармакопейной статье Фармакопеи Союза, фармакопей государств- членов ЕАЭС или монографии ЕФ, ФСША или БФ (приведено по снижению приоритетности),

или

- был адекватно оценен в сравнительных исследованиях генотоксичности или генотоксичности *in vitro*;

или

- был оценен с помощью приемлемой модели *(например, с помощью модели поиска количественных соотношений структура-свойство (QSAR Quantitative Structure-Activity Relationship))*.



Контроль родственных примесей

ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы», ОФС .1.1.0026.19 «Лекарственные препараты» ГФ РФ XIV предусматривают контроль родственных примесей в лекарственных препаратах, но в международной практике остается дискуссионным вопрос **контроля технологических примесей синтеза фармацевтической субстанции** в лекарственных препаратах.





Контроль технологических примесей АФС в ЛП

Британская Фармакопея	Фармакопея США, ICH Q3В, Руководство по составлению НД по качеству ЛП (ЕАЭС)	Руководство по надлежащей фармакопейной практике ВОЗ (GPhP)	ОФС.1.1.0023.18 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах» ГФ РФ XIV
Требуется (осуществляется определение и нормирование технологических примесей синтеза фармацевтической субстанции в ЛП)	Предусмотрена оценка только продуктов деградации в ЛП	Требуется, если содержание технологической примеси выше предела неспецифицируемой примеси	Требуется, если технологическая примесь токсична и ее содержание превышает контролируемый предел для профиля примесей - продуктов деградации



Контроль, идентификация и квалификация родственных примесей

В настоящее время в медицинской практике широко применяются комбинированные лекарственные препараты, содержащие два и более действующих вещества.

В ГФ РФ отсутствуют фармакопейные статьи на комбинированные ЛП

В Британскую и Американскую фармакопеи включены монографии на двух – и многокомпонентные препараты. В Британской Ф. в 40 % монографий на комбинированные ЛП не предусмотрен контроль примесей, а в Американской Ф. их число составляет 70 %.

Единый подход к оценке органических примесей в комбинированных ЛП пока не установлен.



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.



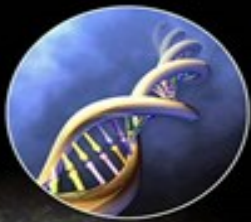
Контроль родственных примесей в комбинированных ЛП

В действующих монографиях <476> «Control of organic impurities in drug substances and drug products» и <1086> «Impurities in drug substances and drug products» отсутствуют указания по контролю примесей в комбинированных ЛП

В ОФС «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и ЛП» ГФ РФ 14 изд. оценку неидентифицированных примесей в комбинированном ЛП **рекомендовано** проводить относительно ДВ с наименьшим содержанием.



Генотоксичные (мутагенные) примеси



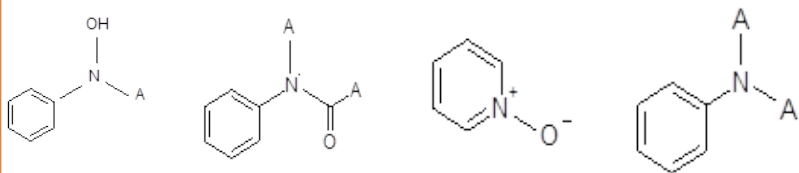
В последние годы большое внимание уделяется определению и нормированию ДНК-реактивных (мутагенных) примесей в лекарственных средствах, которые даже в незначительных количествах (в концентрации 1 ppm) могут повреждать ДНК, инициировать генетические мутации и способны провоцировать возникновение онкологических заболеваний



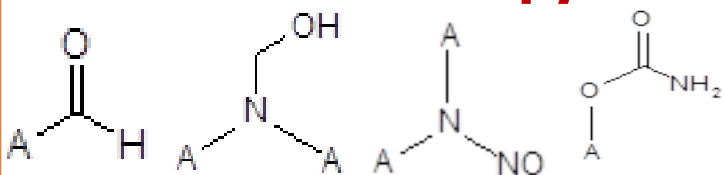
Генотоксичные (мутагенные) примеси

К потенциальным мутагенным (канцерогенным) соединениям относятся вещества, содержащие ароматические, алкильные функциональные группы, группы гетероатомов, которые могут взаимодействовать с молекулой ДНК, повреждая ее.

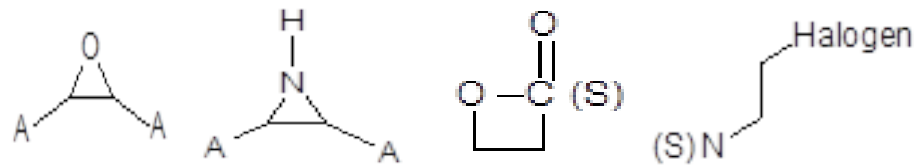
Ароматические группы



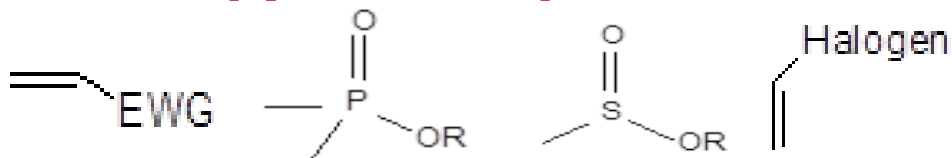
Алкильные группы



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.)



Генотоксичные (мутагенные) примеси

В данном руководстве безопасной для пожизненного применения считается допустимая доза ДНК-реактивной (мутагенной) примеси, составляющая **1,5 мкг в день.**

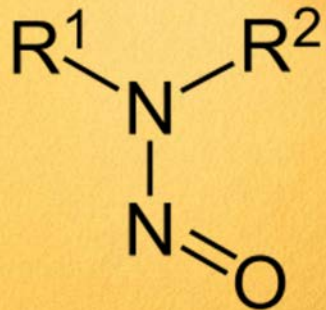


Исключением являются генотоксичные примеси, содержащие структурные группы, для которых была установлена необычайно высокая активность, что значительно повышает канцерогенный риск даже в дозах, не превышающих порог токсикологической угрозы (ТТС). К данной группе относятся N-нитрозо- и азокси- соединения.



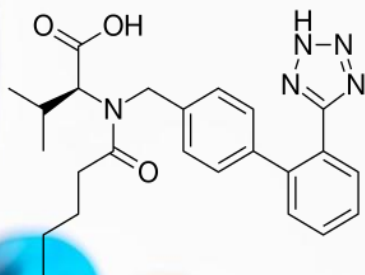
Генотоксичные (мутагенные) примеси

EDQM обратился ко всем производителям сартанов в связи с необходимостью провести проверку этих ЛС на возможное присутствие **примесей нитрозаминов**. Позднее примеси нитрозаминов были обнаружены в ЛП содержащих ранитидин, азитромицин.





Генотоксичные (мутагенные) примеси



В начале 2021 г. **EMA** обратилось к производителям ЛП рифампицина, заявив о необходимости проверки ЛП перед их выпуском в обращение на наличие нитрозамина 1-нитрозо-метилпиперазина (MeNP).

Методики, позволяющие контролировать мутагенные примеси, требуют современного оборудования.

Как правило, это газовая хроматография или жидкостная хроматография с масс-спектрометрией.



Генотоксичные (мутагенные) примеси

EDQM, FDA предлагают методики контроля примесей нитрозаминов.

В Евр.ф. включена монография 2.5.42 «N-nitrosamines in active substances», в которую включены методики, позволяющие проводить определение на предельное содержание примесей нитрозоаминов, а также их количественное определение.

введены соответствующие указания в монографии на Валсартан, Лозартан калия и др

EMA и FDA опубликовали суточные допустимые пределы содержания для примесей нитрозаминов в ЛП сартанов





Остаточные органические растворители

Фармакопея ЕАЭС меняет методологию контроля качества лекарственных средств, так как переводит контроль в плоскость оценки рисков вместо тотальной проверки всего и вся.

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

ГФ РФ, ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители»

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

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

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



Остаточные органические растворители

ГФ РФ, ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители»

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



*ГХ-МС анализатор остаточных
органических растворителей*

При этом необходимо учитывать допустимую суточную дозу ЛП : **10 г и менее** или **более 10 г**, и с учетом длительности применения ЛП и способа применения (при наружном применении приемлемы более высокие уровни содержания ООР).

В материалах регистрационного досье должны быть представлены материалы по оценке ООР в используемых компонентах ЛП и в ЛП.



Оценка остаточных количеств органических растворителей в ЛП:

1. Если растворители используются в технологическом процессе получения ЛП, они должны контролироваться в ЛП.

2. В тех случаях, когда органические растворители не применяются в производстве самого ЛП:

2.1. Если максимальный суточный прием ЛП не превышает 10 г и содержание ООР в каждом компоненте ЛП удовлетворяет установленным в ОФС требованиям, то контроль ООР в ЛП не требуется.

2.2. Если же суммарное количество в соответствии с пределами содержания ОР в каждом компоненте ЛП превышает допустимое суточное воздействие на организм (PDE), необходимо принять меры к снижению их содержания и ввести контроль в ЛП.



Определение тяжелых металлов

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





ТРАДИЦИОННЫЙ КОЛОРИМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТМ ИМЕЕТ РЯД ОГРАНИЧЕНИЙ

- ✓ может использоваться только для элементов, которые образуют окрашенные сульфидные осадки;
- ✓ метод неспецифичен;
- ✓ не позволяет идентифицировать отдельные элементы;
- ✓ требуется значительное количество образца ЛС (*например, около 1 г образца для предела чувствительности 0,5 мкг/мл*);
- ✓ определение ТМ в зольном остатке органических ЛС может приводить к значительной потере элементов (Se, Sb, Sn, Ru; Hg вообще не выделяется из-за высокой летучести).





Определение тяжелых металлов

В ГФ РФ XIV изд. включены:

ОФС 1.2.1.1.0008.15 «Масс-спектрометрия»,

ОФС 1.2.1.1.0004.15 «Атомно-эмиссионная спектрометрия»,

в которых в том числе описаны методы масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой;

ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия».

Эти методы могут быть использованы для контроля тяжелых металлов в лекарственных средствах



В то же время в фармакопейных статьях на химические синтетические фармацевтические субстанции в ГФ РФ XIV определение тяжелых металлов предусмотрено, как правило, полуколичественным визуальнометрическим методом.





Определение элементных примесей

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS
FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES

Q3D

Current Step 4 version
dated 16 December 2014

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Switzerland, Japan, USA and Canada.

Ведущие зарубежные фармакопеи включили монографии по контролю примесей элементов на основе руководства ICH Q3D Guideline for elemental impurities.

В руководстве ICHQ3D «Guideline for elemental impurities» приведена оценка безопасности потенциальных 24 элементных примесей, дана классификация элементов, описано, как проводить оценку рисков для ЛП.



КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ ГРУППЫ ЭЛЕМЕНТНЫХ ПРИМЕСЕЙ В РУКОВОДСТВЕ ICH Q3D «GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES»

Класс 1: As, Cd, Hg, Pb;

Класс 2A: Co, Ni, V

Класс 2B: Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se, Ti;

Класс 3: Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn.

В зависимости от токсичности и вероятности присутствия в лекарственном средстве элементы разделены на три класса.

Вероятность наличия элементов в фармацевтических субстанциях и ВВ зависит от нескольких факторов:

•возможность использования в технологических процессах и материалах;

•распространенность элемента в природе и его экологическое распределение.

При оценке рисков для контроля элементных примесей следует учитывать путь введения ЛП, класс токсичности элемента и целенаправленное его использование в синтезе субстанции, например, в качестве катализатора



Рекомендации по оценке рисков содержания элементных примесей (ICH Q3D)

Классы элементных примесей	Используется в производственном процессе	Не используется целенаправленно в производственном процессе		
		Оценка рисков Требуется (+)/ Не требуется (-).		
Кл.1: Cd, Pb, As, Hg	+	+		
Кл. 2A: Co, V, Ni	+	+		
Кл. 2B	+	-		
Кл.3	+	Пероральное применение	Парентеральное применение	Ингаляционное применение
		-	Li, Sb Cn + Ba, Mo, Sn, Cr -	+



Рекомендации по оценке рисков содержания элементных примесей (ICH Q3D)

К **1-ому классу** относятся элементы, которые являются наиболее токсичными для человека и обычно намеренно не используются. Их присутствие связано с использованием компонентов, представляющих собой природные минеральные вещества. Независимо от пути введения ЛП необходимо проводить оценку рисков на наличие данных примесей в фармацевтической субстанции и ВВ (As, Cd, Hg, Pb).

Элементы **2А класса** имеют относительно высокую вероятность присутствия в ЛП и поэтому требуют проведения оценки рисков для всех путей введения.

Элементы **2В класса** имеют низкую вероятность присутствия в ЛП ввиду их низкой распространенности. Если элементы не используются намеренно в производстве, то оценку рисков можно не проводить.

Элементы **3 класса** обладают относительно низкой токсичностью при **пероральном пути** введения (**PDE, как правило, более 500 мкг/ день**) и если они не используются намеренно, то включать их в оценку рисков не требуется. Для препаратов парентерального и ингаляционного пути введения следует оценивать вероятность присутствия данных элементов в тех случаях, когда **PDE превышает 500 мкг/ день**.



Определение элементных примесей

Согласно проекту ОФС «Примеси элементов», подготовленному для 2-й части 1-го тома Фармакопеи Союза следует проводить оценку необходимости контроля элементных примесей **не только в фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществах, но и в лекарственных препаратах** на основе оценки рисков присутствия этих примесей в каждом компоненте препарата: в активных фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществах.

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



Допустимые концентрации элементных примесей

Если максимальное количество ЛП, употребляемое в сутки, не превышает 10г, и в каждом из компонентов его состава содержание элементных примесей не превышает установленные пределы, то они (ВВ) могут использоваться в составе препарата в любых соотношениях и нет необходимости контроля содержания примесей элементов в ЛП.

Показатель тяжелые металлы, основанный на полуколичественном методе, удален из частных монографий Ф.США и ЕФ на фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества.

Тесты на специфические элементные примеси в ЕФ останутся в частных монографиях на субстанции природного происхождения и сохранятся тесты для элементов, для которых нет установленной нормы PDE (например, железо, алюминий).



Производители должны проводить соответствующие исследования по обнаружению примесей в лекарственных средствах при фармацевтической разработке, оценивать возможные риски, исходя из максимальной суточной дозы ЛП, длительности его применения, предоставлять соответствующие материалы в регистрационном досье, и предпринимать меры, направленные на снижение содержания примесей в ЛП.



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения