



**СПХФУ**

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ХИМИКО-  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



**КОНФЕРЕНЦИЯ GLP-PLANET IV**

# **Родственные примеси в лекарственных средствах – «минное поле» фармацевтической разработки**

---

**Спикер:** начальник Испытательной лаборатории (Центр  
контроля качества лекарственных средств) ФГБОУ ВО СПХФУ  
Минздрава России, д.фарм.н., профессор  
*Тернинко Инна Ивановна*

Санкт-Петербург, 28-30 июня 2023

# Триединные правила качества ЛП



**Концепция качества  
ЛП ВОЗ**

**эффективность  
и безопасность  
применения ЛП**

**соответствие ЛП  
требованиям  
спецификации**

**производство ЛП  
в соответствии с  
правилами GMP**



## Исторический экскурс в проблематику

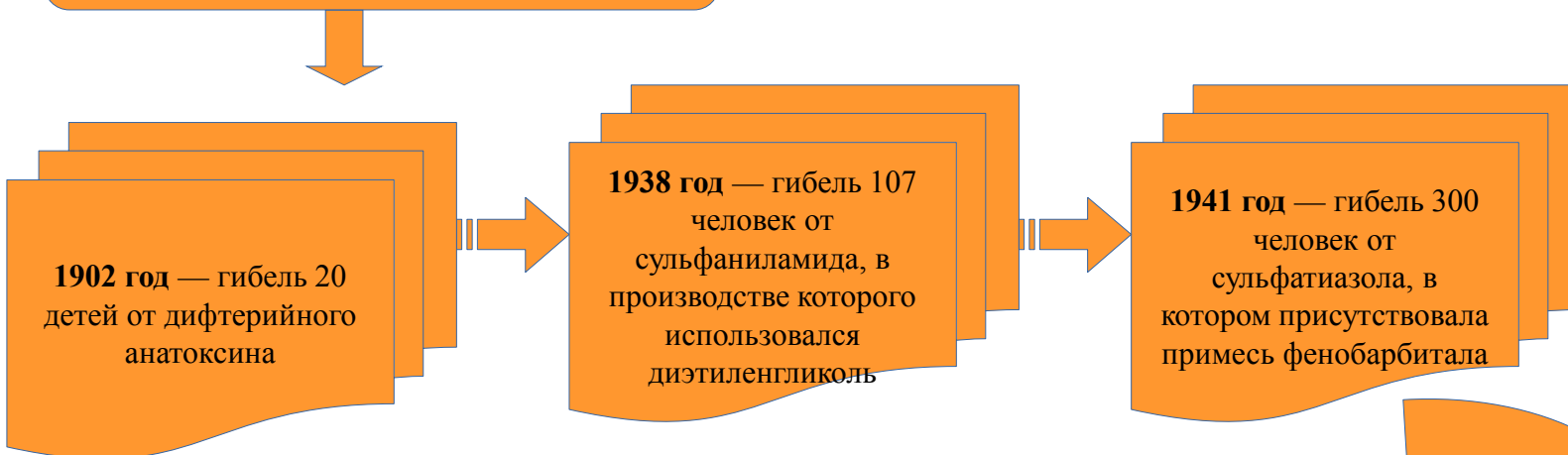
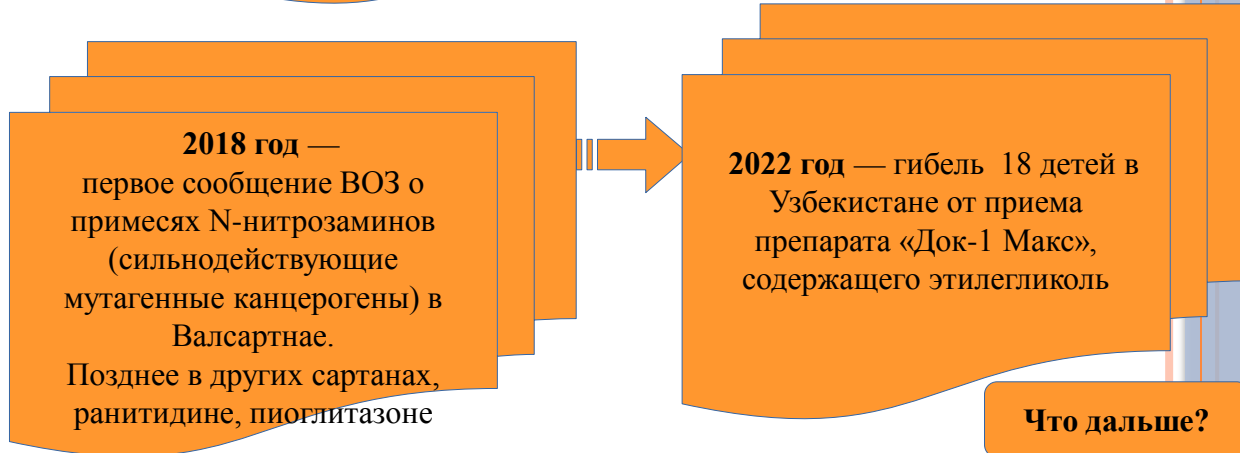


Таблица 1. Временные значения допустимой суточной дозы отдельных примесей N-нитрозаминов

Сокращенное название	Химическое название	Допустимая суточная доза (ДСД)
ЦДМА <sup>6</sup>	N-нитрозодиметиламин	96,0 мг/сут
НДЭА <sup>6</sup>	N-нитрозодиэтиламин	26,5 мг/сут
НМАК <sup>7</sup>	N-нитрозо-N-метил-4-аминобутановая кислота	96,0 мг/сут
НДИПА <sup>7</sup>	N-нитрозодиизопропиламин	26,5 мг/сут
НЭИПА <sup>7</sup>	N-нитрозоэтилизопропиламин	26,5 мг/сут



*«Мой Бог, да это те же грабли  
Не разглядела в темноте.  
А ну-ка, наступлю еще раз.  
Да. Те.»*  
Народное творчество



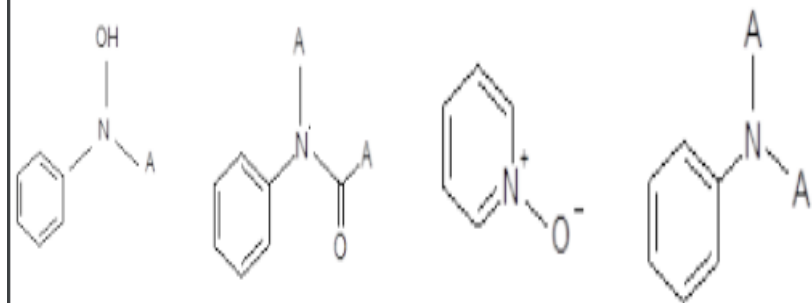
Что дальше?

## Потенциальные мутагенные канцерогены — функциональные группы:

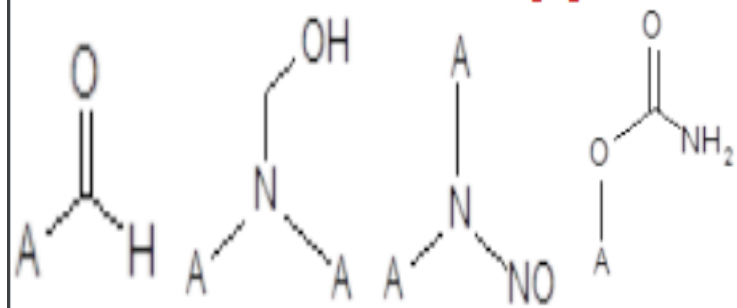
1. Ароматические
2. Алкильные
3. Группы гетероатомов, которые могут взаимодействовать с молекулой ДНК

Максимальная суточная доза - 1,5 мкг/день

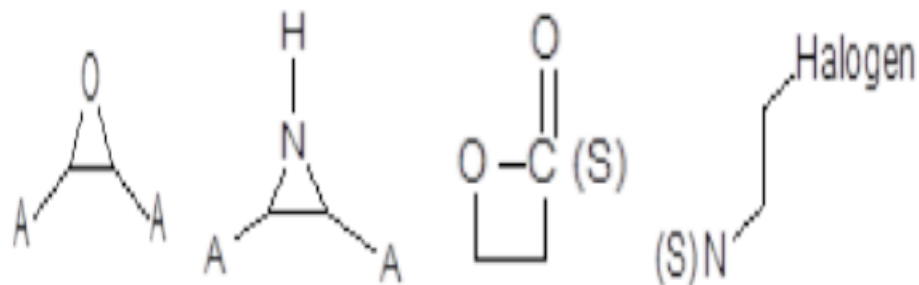
### Ароматические группы



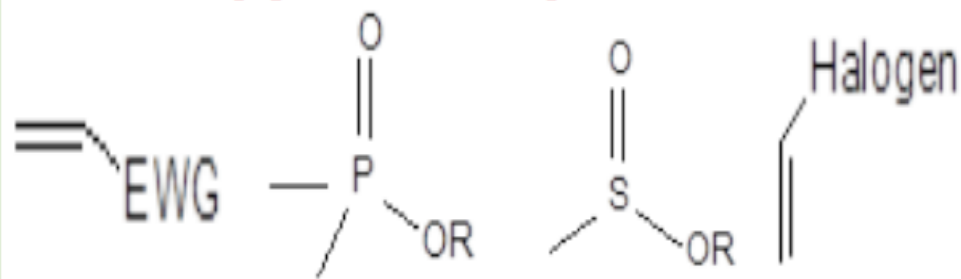
### Алкильные группы



### 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.)

# Примеси в новых активных фармацевтических субстанциях



**с химической позиции** – предусматривающей классификацию и идентификацию примесей, информирование в отношении примесей, перечисление их в спецификациях и краткую характеристику аналитических методик;



**с позиции безопасности** – предусматривающей специальные правила квалификации тех примесей, которые отсутствовали или обнаруживались в значительно меньших количествах в сериях новой активной фармацевтической субстанции, использованных в исследованиях безопасности и клинических исследованиях.

# ИСТОЧНИКИ РИСКОВ на этапе фармацевтической разработки



## Родственные примеси

- Окончательный перечень примесей может быть установлен только после изучения стабильности в стрессовых условиях (в т.ч. примеси взаимодействия с ВВ \ упаковкой или АФС друг с другом)
- Некоторые примеси являются полупродуктами синтеза и не имеют СО
- Для большинства химических молекул отсутствуют данные о генотоксичности.
- «Особенности» разработки методик
- Трансфер технологии и ее масштабирование

# Классификация примесей в новых фармацевтических субстанциях





## Quality Guidelines

Harmonisation achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities testing and a more flexible approach to pharmaceutical quality based on Good Manufacturing Practice (GMP) risk management.

### Q1A - Q1F Stability



### Q2 Analytical Validation



### Q3A - Q3E Impurities



- > [Q3A\(R2\) Impurities in New Drug Substances](#)
- > [Q3B\(R2\) Impurities in New Drug Products](#)
- > [Q3C\(R8\) Guideline for Residual Solvents](#)
- > [Q3C\(R9\) Maintenance EWG Maintenance of the Guideline for Residual Solvents](#)
- > [Q3D\(R2\) Guideline for Elemental Impurities](#)
- > [Q3D\(R3\) Maintenance EWG Maintenance of the Guideline for Elemental Impurities](#)
- > [Q3D training Implementation of Guideline for Elemental Impurities](#)
- > [Q3E EWG Impurity: Assessment and Control of Extractables and Leachables for Pharmaceuticals and Biologics](#)

### Q4A - Q4B Pharmacopoeias





# Нормативно-законодательные акты

## ГФ РФ XIV:

ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции»  
ОФС.1.1.0023.18 «Родственные примеси в фармац  
ОФС.1.4.1.0001.15 «Лекарственные формы»  
ОФС .1.1.0026.18 « Лекарственные препараты»

## Фармакопея ЕАЭС:

ОФС 2.1.4. Испытания на предельное содержание  
ОФС.2.3.10.0 Примеси элементов

## Нормативные документа ЕЭК:

« Руководство по оценке и контролю ДНК-реакти  
потенциального канцерогенного риска» (Рекоменд

«Руководство по составлению нормативного доку  
07.09.2018 г.)

УТВЕРЖДЕНЫ

Решением Коллегии  
Евразийской экономической комиссии  
от 4 октября 2022 г. № 138

## **ТРЕБОВАНИЯ** **к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств** **в части оценки и контроля содержания примесей**

### I. Общие положения

1. Настоящие Требования устанавливают единые подходы к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в целях подтверждения их безопасности, эффективности и качества.

В настоящих Требованиях приведены указания к обоснованию безопасных для здоровья человека уровней содержания примесей в лекарственных средствах и методы их контроля в процессе разработки и производства лекарственных средств и при составлении регистрационного досье.

2. Присутствие примесей в лекарственных средствах не только изменяет их фармакологическое действие, но и делает их опасными для здоровья человека. Нормирование содержания примесей в лекарственных средствах необходимо в процессе их разработки и производства, а также при составлении регистрационного досье.

3. Настоящие Требования распространяется на новые активные

## Базовые термины

«**порог идентификации**» (**identification threshold**) – предел, выше (больше) которого примеси (продукты деградации (продукты разложения)) должны быть идентифицированы;

«**порог информирования**» (**reporting threshold**) – предел, выше (больше) которого должен быть указан результат определения содержания примеси (продуктов деградации (продукты разложения)). Понятие «порог информирования» аналогично понятию «предел количественного определения».

«**порог квалификации**» (**qualification threshold**) – предел, выше (больше) которого примеси (продукты деградации (продукты разложения)) должны быть квалифицированы;

«**порог контроля**» (**control threshold**) – предел, используемый при оценке примесей элементов в лекарственном средстве для определения необходимости дополнительных мер контроля по предотвращению превышения допустимого суточного воздействия. Предел составляет 30 % допустимого суточного воздействия для определяемой примеси элемента;

Пороговые значения примеси

Максимальная суточная доза <sup>1</sup>	Порог информирования <sup>2,3</sup>	Порог идентификации <sup>3</sup>	Порог квалификации <sup>3</sup>
≤ 2 г/сут	0,05 %	0,10 % или 1,0 мг в сутки (в зависимости от того, какое значение ниже)	0,15 % или 1,0 мг в сутки (в зависимости от того, какое значение ниже)
> 2 г/сут	0,03 %	0,05 %	0,05 %

Максимальная суточная доза <sup>1</sup>	Пороговое значение <sup>2</sup>
Порог информирования продуктов деградации	
≤ 1 г	0,10 %
> 1 г	0,05 %
Порог идентификации продуктов деградации	
< 1 мг	1,0 % или 5 мкг ОСП <sup>3</sup> (в зависимости от того, что меньше)
1 – 10 мг	0,5 % или 20 мкг ОСП (в зависимости от того, что меньше)
> 10 мг – 2 г	0,2 % или 2 мг ОСП (в зависимости от того, что меньше)
> 2 г	0,10%

Максимальная суточная доза <sup>1</sup>	Пороговое значение <sup>2</sup>
Порог квалификации продуктов деградации	
< 10 мг	1,0 % или 50 мкг ОСП (в зависимости от того, что меньше)
10 – 100 мг	0,5 % или 200 мкг ОСП (в зависимости от того, что меньше)
> 100 мг – 2 г	0,2 % или 3 мг ОСП (в зависимости от того, что меньше)
> 2 г	0,15 %

Схема принятия решений в отношении идентификации и квалификации примесей в новых активных фармацевтических субстанциях



• **Ремарки**

- Способы уменьшения не всегда результативны
- Уменьшение содержания примеси приводит к потерям АФС, что экономически нецелесообразно

- В ряде случаев необходимо выделить и накопить примесь в достаточном количестве
  - Дополнительный спектр токсикометрических исследований существенно увеличивает стоимость фармацевтической разработки

# Подходы к контролю технологических РП синтеза АФС в ЛП в мировых фармакопеях

Британская фармакопея	Фармакопея США	Руководство по надлежащей фармакопейной практике	ОФС «РП в ФС и ЛП» ГФ РФ
Требуется (осуществляется определение и нормирование )	Не требуется (только продукты деградации)	Требуется, если содержание данной примеси выше предела не специфической примеси	Требуется, Если технологическая примесь токсична и ее содержание превышает контролируемый предел для профиля примесей продуктов деградации

Единого решения нет и вопрос в плоскости дискуссии

## Подходы к контролю РП в комбинированных ЛП

1. Определение примеси каждого из ДВ в полном соответствии с их нормированием в однокомпонентных препаратах.
2. Определение идентифицированных примесей для каждого из ДВ и не идентифицированных – только по одному ДВ.
3. Определение только идентифицированных примесей каждого ДВ.
4. Определение примесей только одного из ДВ.

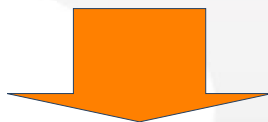
В ОФС «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и ЛП» ГФ РФ 14 изд. оценку не идентифицированных примесей в комбинированном ЛП рекомендовано проводить относительно ДВ с наименьшим содержанием.

## Остаточные органические растворители — новый подход по оценке рисков

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

**НО!!!!**

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.



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.

**Ремарка:**

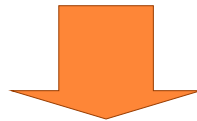
Как нивелировать риск увеличенной дозировки?

## Тяжелые металлы

### Сейчас:

#### *Колориметрический метод*

- Может использоваться только для элементов, которые образуют окрашенные сульфидные осадки
- Метод не специфичен
- Не позволяет идентифицировать отдельные соединения
- Требуется значительное количество образца ЛС
- При определении органических соединений (в зольном остатке) может приводить к потере отдельных элементов (Se, Sb, Sn, Ru и Hg)



### В ФАЭС:

#### *8 методик определения ТМ с применением методов*

- Масс-спектрометрии
- Атомно-эмиссионной спектрометрии
- Атомно-абсорбционной спектрометрии



**В зависимости от токсичности и вероятности присутствия в ЛС все элементы делят на:**

**Класс 1:** As, Cd , Hg, Pb;

**Класс 2А:** Co, Ni, V

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

**Класс 3:** Ba , Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn

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

1. Использование в технологии производства и материалах
2. Распространенность элемента в природе и его распределение

**При оценке рисков необходимо учитывать:**

1. Путь введения
2. Класс токсичности
3. Использование в синтезе субстанции



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.



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. 2А: Co, V, Ni	+	+		
Кл. 2В	+	-		
Кл.3	+	Пероральное применение	Парентеральное применение	Ингаляционное применение
		-	Li, Sb Cn + Ba, Mo, Sn, Cr -	+

# ЦКП «Аналитический центр»



Обеспечивает полный цикл фармацевтической разработки:  
**«от молекулы до лекарственной формы»**

Испытате  
лаборато  
(Центр ко  
качест  
лекарстве  
средств

гр  
ВНЫХ  
ОГИЙ



# Информация о ЦКП: <http://www.ckp-rf.ru/ckp/3280/>

[Вернуться к списку ЦКП](#)

## АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ФГБОУ ВО СПХФУ МИНЗДРАВА РОССИИ

Сокращенное наименование ЦКП: ЦКП "Аналитический центр"

Базовая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведомственная принадлежность: Минздрав России

Год создания ЦКП: 2011

Сайт ЦКП: <https://spcpu.ru/investigation/ckp/>

[Заказать услуги ЦКП](#)

Контактная информация:

### Местонахождение ЦКП:

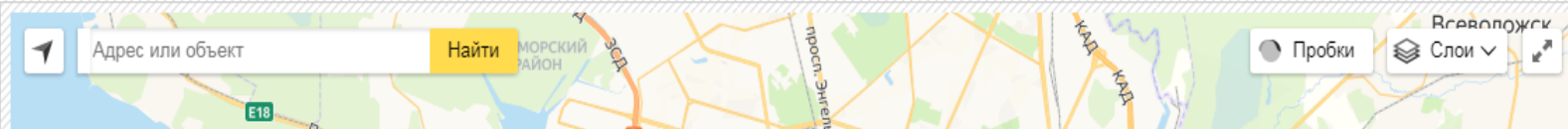
- 📍 Федеральный округ: Северо-Западный
- 📍 Регион: г. Санкт-Петербург
- 📍 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

### Руководитель ЦКП:

- 👤 Тернинко Инна Ивановна, доктор фармацевтических наук, доцент
- ☎ +7 (812) 49939003301
- ✉ [inna.terniko@pharminnotech.com](mailto:inna.terniko@pharminnotech.com)

### Контактное лицо:

- 👤 Флисюк Елена Владимировна, доктор фармацевтических наук, профессор
- ☎ +7 (812) 4993900
- ✉ [elena.flisyuk@pharminnotech.com](mailto:elena.flisyuk@pharminnotech.com), [inna.terniko@pharminnotech.com](mailto:inna.terniko@pharminnotech.com)



# Готовы к сотрудничеству!!! Нацелены на наукоемкие проекты!!!

Телефоны: (812) 499-39-05, (812) 499-39-00 (добавочный 3300, 3301)

Электронная почта: [nilckkls@mail.ru](mailto:nilckkls@mail.ru), [inna.terninko@pharminnotech.com](mailto:inna.terninko@pharminnotech.com)







**Благодарю за внимание!**