

УТВЕРЖДЕНО

Решением Коллегии
Евразийской экономической комиссии
от 20 г. №

РУКОВОДСТВО
по изучению примесей в лекарственных средствах
и установлению требований к ним в спецификациях

I. Общие положения

1. 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. Целью настоящего Руководства является обеспечение применения единых подходов к обоснованию уровней примесей в составе лекарственных средств и методов контроля содержания примесей в лекарственных средствах.

2. Сфера применения положений настоящего Руководства приведена в каждом разделе отдельно. Допускается применение положений разделов I – IV настоящего Руководства также в отношении новых вспомогательных веществ.

3. Настоящее Руководство не распространяется на лекарственные препараты, используемые на этапе их клинической разработки.

4. Для целей настоящего Руководства используются понятия, которые означают следующее:

«анализ риска» (risk analysis) – оценка риска, связанного с выявленными опасностями;

«безопасность» (safety) – фактическое подтверждение того, что нежелательные эффекты не связаны с воздействием вещества на организм в строго определенных условиях;

«величина порогового предела» (threshold limit value, TLV) – концентрация вещества в воздухе, которая не приводит к возникновению нежелательных эффектов у большинства работников при ежедневном воздействии (то есть, порог между безопасной и опасной концентрациями). Значения предела представляют собой средневзвешенные во времени концентрации для 7 или 8-часовой рабочей смены и 40-часовой рабочей недели, и, поэтому относятся к хроническому воздействию;

«допустимое суточное воздействие» (ДСВ), (permitted daily exposure, PDE) – максимально допустимая доза примеси (в том числе остаточного растворителя, элемента), потребляемая в составе лекарственного препарата в течение суток;

«идентификация рисков» (risk identification) – систематическое использование информации для идентификации потенциальных источников негативного воздействия (опасностей) посредством постановки вопроса о существовании риска или описания проблемы;

«идентифицированная примесь» (identified impurity) – примесь с установленной химической структурой;

«идентифицированный продукт деградации» (identified degradation product) – продукт деградации с установленной химической структурой;

«исследования по разработке препарата» (development studies) – исследования, проводимые с целью масштабирования, оптимизации и валидации процесса производства лекарственного препарата;

«исследования по химической разработке» (chemical development studies) – исследования, проводимые с целью масштабирования, оптимизации и валидации процесса производства активной фармацевтической субстанции;

«исходный материал» (starting material) – материал, используемый в 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 строение;

«квалификация» (qualification) – процесс получения и оценки данных, которые устанавливают биологическую безопасность отдельной примеси, в том числе продукта деградации, или профиля примесей, в том числе продуктов деградации на специфицированном уровне (уровнях);

«контроль рисков» (risk control) – действия по выполнению решений по управлению рисками;

«коэффициент безопасности» (safety factor) – составной (редуктивный) коэффициент, применяемый экспертами по оценке рисков к NOAEL или другой расчетной исходной точке, например, ориентировочной дозе или нижней доверительной границе ориентировочной дозы, для получения референтной дозы, которая считается безопасной или не связанной с ощутимым риском, например, такой референтной дозой может быть допустимое суточное потребление или переносимое суточное потребление (NOAEL или другая расчетная доза делится на коэффициент безопасности для расчета референтной

дозы). Величина коэффициента безопасности зависит от природы токсического действия, размера и типа защищаемой популяции и качества доступной токсикологической информации;

«лиганд» (ligand) – атомы, ионы или молекулы, связанные координационной связью с атомом металла-комплексообразователя;

«максимальная недеиствующая доза» (no-observed-effect level, NOEL) – максимальная доза вещества, при которой отсутствует биологически значимое увеличение частоты или тяжести любых эффектов у получивших дозу людей или животных;

«минимальная действующая доза» (lowest-observed effect level, LOEL) – минимальная доза вещества, анализируемая в исследовании или серии исследований, которая приводит к биологически значимому увеличению частоты или тяжести любых эффектов у получивших дозу людей или животных;

«минимальный уровень риска» (minimal risk level, MRL) – предполагаемая суточная степень воздействия на человека опасного вещества, которая, не имеет значимой связи с ощутимым (определимым) риском;

«модифицирующий фактор» (modifying factor) – индивидуальный фактор, определяемый на основании профессионального суждения токсиколога и используемый для установления корреляций между данными биоанализов и безопасностью для человека;

«неидентифицированный продукт деградации» (unidentified degradation product) – продукт деградации, для которого не была установлена химическая структура и который определяется исключительно по качественным аналитическим свойствам (например, относительному удерживанию);

«нейротоксичность» (neurotoxicity) – способность вещества оказывать неблагоприятное воздействие на нервную систему;

«неспецифицированная примесь» (unspecified impurity) – примесь, ограниченная общим критерием приемлемости, но при этом отдельно не указанная вместе со своим собственным конкретным критерием приемлемости в спецификации лекарственного средства;

«неспецифицированный продукт деградации» (unspecified degradation product) – продукт деградации, ограниченный общим критерием приемлемости, но при этом не указанный отдельно вместе со своим собственным конкретным критерием приемлемости в спецификации лекарственного средства;

«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, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, в состав которого входит новая активная фармацевтическая субстанция;

«обратимая токсичность» (reversible toxicity) – возникновение вредных эффектов, вызванных веществом, которые исчезают после прекращения воздействия вещества;

«остаточный растворитель» – органические летучие химические соединения в лекарственных средствах и вспомогательных веществах, используемые или образующиеся в процессе производства активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов;

«оценка безопасности» (safety assessment) – подход, который основывается на научной оценке (анализе) и измерении химических опасных факторов и уровня воздействия химических веществ, а также связанных с ними рисков и применяется как элемент оценки рисков;

«оценка рисков» (risk assessment) – последовательный процесс организации информации, необходимой для принятия решения о риске в рамках процесса управления рисками. Оценка риска состоит из идентификации опасностей и определения и анализа рисков, связанных с этими опасностями;

«предел вредного воздействия на рабочем месте (предел допустимого воздействия)» (Occupational Exposure Limit Value (OELV), Permitted Exposure Limit (PEL)) – уровень безопасного воздействия вредных химических веществ на рабочем месте, не оказывающий документально подтвержденного вредного воздействия на человека;

«посторонний загрязнитель (посторонний контаминант)» (extraneous contaminant) – примесь, образующаяся из любого источника, постороннего для производственного процесса лекарственного препарата;

«полиморфные формы» (polymorphic forms) – различные кристаллические формы одной и той же активной фармацевтической субстанции. Они могут включать в себя продукты сольватации или гидратации (также известные как псевдополиморфы) и аморфные формы;

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

«порог информирования» (reporting threshold) – предел, выше (больше) которого должен быть указан результат определения содержания примеси (продукта) деградации. Порог информирования аналогичен пределу количественного определения, указанному в Руководстве по

валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденном Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113;

«порог квалификации» (qualification threshold) – предел, выше (больше) которого примеси (продукты) деградации 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;

«потенциальная примесь» (potential impurity) – примесь, которая исходя из теоретического описания процесса, способна появиться в процессе производства или хранения лекарственного препарата, при этом вероятность ее появления не абсолютная;

«предполагаемый канцероген для человека (strongly suspected human carcinogen)» – вещество, в отношении которого не существует однозначных доказательств канцерогенности для человека, но есть достаточные доказательства канцерогенности для животных, подкрепленные поддерживающими данными для человека;

«примесь» (impurity) – любой компонент лекарственного средства, который не является действующим веществом или вспомогательным веществом;

«принятие риска» (risk acceptance) – решение, принимаемое производителем (заявителем) относительно возможности принять риск;

«промежуточный продукт синтеза субстанции» (intermediate) – материал, полученный в процессе синтеза фармацевтической субстанции,

который подвергается дальнейшей химической трансформации, прежде чем становится фармацевтической субстанцией;

«профиль примесей» (impurity profile) – описание идентифицированных и неидентифицированных примесей, присутствующих в лекарственном средстве;

«профиль продуктов деградации (профиль деградации)» (degradation profile) – описание продуктов деградации, наблюдаемых в лекарственном средстве;

«реактив (реагент)», (reagent) – вещество, отличное от исходного материала, промежуточного продукта или растворителя, используемое в процессе производства активной фармацевтической субстанции;

«риск» (risk) – сочетание вероятности негативного воздействия (вероятности нанесения ущерба) и тяжести этого воздействия (ущерба);

«родственные примеси (родственные соединения)» (related substances) – органические примеси, родственные по структуре целевому веществу, включающие в себя промежуточные продукты, побочные продукты синтеза, продукты деградации;

«система качества» (quality system) – совокупность всех аспектов системы, которая реализует политику в области качества и обеспечивает выполнение целей в области качества;

«система упаковки (укупорки)» (container closure system) – совокупность компонентов упаковки, которые все вместе служат для хранения и защиты лекарственного средства и включают в себя компоненты первичной упаковки и компоненты вторичной упаковки, если последние предназначены для дополнительной защиты лекарственного средства;

«состав вещества» – расположение элементов в химическом соединении, включая изотопный состав, электронное состояние или степень окисления и (или) комплексную или молекулярную структуру;

«специфицированная примесь» (specified impurity) – примесь, отдельно указанная в перечне и ограниченная конкретным критерием приемлемости в спецификации лекарственного средства. Специфицированная примесь может быть идентифицированной или неидентифицированной;

«специфицированный продукт деградации» (specified degradation product) – продукт деградации, отдельно указанный в перечне и ограниченный конкретным критерием приемлемости в спецификации лекарственного средства. Специфицированный продукт деградации может быть идентифицированным или неидентифицированным;

«средневзвешенная по времени концентрация» (time weighted average, TWA) – средневзвешенная по времени концентрация для стандартного 8-часового рабочего дня и 40-часовой рабочей недели;

«суточная доза» (daily dose) – общее количество действующего вещества, применяемое пациентом в течение суток»

«технологические примеси активной фармацевтической субстанции» – примеси, образующиеся в процессе производства активной фармацевтической субстанции;

«технологические примеси лекарственного препарата» – примеси, образующиеся в процессе производства лекарственного препарата;

«тератогенность» (teratogenicity) – нарушение эмбрионального развития, приводящее к возникновению аномалий у плода под воздействием различных факторов (в том числе при поступлении вещества в период беременности);

«тяжесть» (severity) – мера возможных последствий, связанных с опасностью;

«управление изменениями» (change management) – системный подход к предложению, оценке, утверждению, внедрению и последующему анализу изменений;

«управление рисками» (risk management) – последовательное применение политики в области управления качеством, процедур и методик к деятельности по оценке, контролю, коммуникации и анализу рисков;

«управление рисками при обеспечении качества» (quality risk management) – последовательный процесс оценки, контроля, коммуникации и анализа рисков, связанных с качеством лекарственного средства, на протяжении его жизненного цикла;

«энантиомерная примесь» (enantiomeric impurity) – соединение с той же молекулярной формулой, что и действующее вещество, которое отличается пространственным расположением атомов внутри молекулы и является зеркальным отображением молекулы действующего вещества.

Для целей настоящего Руководства понятия «доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта (NOAEL)», «наименьшая доза, оказывающая явный нежелательный эффект (LOAEL)» применяются в значении определенном в Руководстве по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях, утвержденном Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 января 2020 г. № 1, понятие «заявитель» применяется в значении, определенном в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, утвержденных Решением Совета Евразийской

экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78, понятия «новая фармацевтическая субстанция», «существующая фармацевтическая субстанция» в значениях, определенных Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, утвержденными Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 г. № 69, понятие «предел количественного определения» в значении, определенном в Руководстве по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113, понятия «продукт деградации (продукт разложения)», «растворитель» в значениях, определенных в Руководстве по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата (далее – Руководство по составлению нормативного документа), утвержденном Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 7 сентября 2018 г. № 151, понятие «промежуточная продукция», в значении, определенном в Правилах надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (далее – Правила надлежащей производственной практики), утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77.

I. Примеси в новых активных фармацевтических субстанциях

1. Общие положения и сфера применения

5. В настоящем разделе представлены указания по составлению регистрационных досье с точки зрения содержания и квалификации примесей в новых активных фармацевтических субстанциях, произведенных путем химического синтеза и ранее не используемых в

Евразийском экономическом союзе (далее – Союз) или в государстве – члене Союза (далее – государство-член). Эти указания не распространяются на новые активные фармацевтические субстанции, используемые на этапе клинической разработки. В настоящем разделе не рассматриваются следующие виды лекарственных средств:

биологические (биотехнологические);

пептидные;

олигонуклеотидные;

радиофармацевтические;

продукты ферментации и полусинтетические вещества, полученные из них;

лекарственные растительные препараты, растительные фармацевтические субстанции и необработанные продукты животного и растительного происхождения.

6. Настоящий раздел не устанавливает требований в отношении таких компонентов лекарственного препарата как:

а) посторонние загрязнители, которые не должны присутствовать в новой активной фармацевтической субстанции;

б) полиморфные формы активной фармацевтической субстанции;

в) энантиомерные примеси.

7. Примеси в новых активных фармацевтических субстанциях рассматриваются с двух точек зрения:

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

с позиций 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.

2. Классификация примесей

8. Примеси классифицируются по следующим категориям:

- а) органические примеси;
- б) неорганические примеси;
- в) остаточные растворители.

9. Органические примеси могут образовываться в процессе производства и (или) хранения новой активной фармацевтической субстанции. Они делятся на идентифицированные и неидентифицированные, летучие и нелетучие и включают в себя:

- а) исходные материалы;
- б) побочные продукты;
- в) промежуточные продукты;
- г) продукты деградации;
- д) реактивы, лиганды и катализаторы.

10. Неорганические примеси могут образовываться в процессе производства. Они относятся к известным и идентифицированным примесям и включают в себя:

- а) реактивы, лиганды и катализаторы;
- б) тяжелые металлы и прочие остаточные металлы;
- в) неорганические соли;
- г) прочие материалы (например, фильтровальные присадки, уголь).

11. Токсичность растворителей относится к известным видам токсичности и затруднений при выборе надлежащих средств контроля остаточных количеств растворителей не возникает.

3. Обоснование необходимости информирования и контроля примесей

Органические примеси

12. Заявителю следует собирать сводные данные по фактическому и потенциальному наличию примесей, которые могут образоваться в процессе синтеза, очистки и хранения новой активной фармацевтической субстанции. Сводные данные должны быть основаны на:

достоверной научной оценке химических реакций, происходящих наряду с синтезом субстанции;

примесях, имеющих отношение к исходным материалам, которые могут способствовать загрязнению профиля примесей новой активной фармацевтической субстанции;

возможных продуктах деградации.

Анализ может быть ограничен теми примесями, наличие которых ожидается, исходя из информации о химических реакциях при синтезе фармацевтической субстанции и условиях их протекания.

13. Кроме того, заявителю следует собирать сводные данные о лабораторных исследованиях, проводимых с целью обнаружения примесей в новой активной фармацевтической субстанции. Такие данные должны включать результаты испытаний серий лекарственных средств, произведенных в процессе разработки, и серий из предлагаемого промышленного процесса производства, а также результаты стрессового исследования (в соответствии с Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций), применяемого для идентификации потенциальных примесей, образующихся во время хранения. Профиль примесей коммерческих серий активной фармацевтической субстанции следует сравнивать с

профилями примесей серий, которые использовались при разработке, а любые различия должны быть оценены и обсуждены.

14. Следует описать исследования, проведенные для установления структуры фактических примесей, присутствующих в новой активной фармацевтической субстанции, на уровне выше (больше) порога идентификации, приведенного в таблице № 1 (например, рассчитанный с использованием коэффициента чувствительности для действующего вещества). Следует обратить внимание на то, что любая примесь, присутствующая в количестве, превышающем порог идентификации в любой серии, произведенной предлагаемым промышленным процессом, должна быть идентифицирована. Кроме того, следует идентифицировать любой продукт деградации, наблюдаемый в исследованиях стабильности при рекомендуемых условиях хранения на уровне, превышающем порог идентификации. В случае, когда идентификация примеси невозможна, сводная информация о лабораторных исследованиях, демонстрирующих безуспешные попытки, должна быть представлена в регистрационном досье. В тех случаях, когда были предприняты попытки идентифицировать примеси, присутствующие на уровнях не более (\leq) порогов идентификации, следует также сообщить результаты этих исследований.

Таблица 1

Пороговые значения примеси

Максимальная суточная доза ¹	Порог информирования ^{2,3}	Порог идентификации ³	Порог квалификации ³
≤ 2 г/сут	0,05 %	0,10 % или 1,0 мг в сутки (в зависимости от того, что меньше)	0,15 % или 1,0 мг в сутки (в зависимости от того, что меньше)
> 2 г/сут	0,03 %	0,05 %	0,05 %

Примечания:

¹ Максимальное количество вводимого в сутки действующего вещества (активной фармацевтической субстанции)

² Более высокие пороговые значения должны быть научно обоснованы.

³ Более низкие пороги могут быть приемлемыми, если примесь является необычайно токсичной.

15. Идентификация примесей, присутствующих на уровне не более (\leq) порога идентификации, как правило, не считается необходимой. Однако должны быть разработаны аналитические методики для тех потенциальных примесей, которые, как ожидается, будут активными, производя токсические или фармакологические эффекты на уровне не более (\leq) порога идентификации. Все примеси должны быть квалифицированы.

Неорганические примеси

16. Неорганические примеси, как правило, обнаруживаются и количественно определяются с применением фармакопейных или других соответствующих методик. На этапе разработки следует оценивать возможный перенос катализатора в новую активную фармацевтическую субстанцию. Следует обсудить вопрос необходимости включения неорганических примесей в спецификации новой активной фармацевтической субстанции или исключения из нее. Критерии приемлемости должны основываться на фармакопейных стандартах или известных данных по безопасности вещества.

Растворители

17. Данные контроля остаточных растворителей, используемых в процессе производства новой активной фармацевтической субстанции, следует проанализировать и представить в регистрационном досье

лекарственного препарата в соответствии с разделом III настоящего Руководства.

4. Аналитические методики

18. Регистрационное досье должно включать документальное подтверждение, что аналитические методики валидированы и пригодны для обнаружения и количественного определения примесей. Технические факторы (например, производственные возможности и методология контроля) могут рассматриваться как часть обоснования выбора альтернативных пороговых значений на основе производственного опыта, наряду с предлагаемым промышленным процессом производства. Использование двух десятичных знаков для пороговых значений (как это указано в таблице 1 настоящего Руководства) не обязательно отражает точность аналитической методики, применяемой для рутинного контроля качества. Таким образом, использование методик с более низкой точностью (например, тонкослойная хроматография) может считаться приемлемым при их обосновании и соответствующей валидации. Различия в аналитических методиках, использованных в ходе разработки и предлагаемых для контроля готовой продукции, должны рассматриваться в регистрационном досье.

19. Предел количественного определения для целей аналитической методики не должен превышать порога информирования.

20. Уровни содержания органических примесей можно определить различными способами, в том числе с помощью сравнения аналитического отклика примеси и аналитического отклика для соответствующего стандартного образца или отклика самой активной фармацевтической субстанции. Стандартные образцы, применяемые в аналитических методиках контроля примесей, должны оцениваться и

характеризоваться в соответствии с их предполагаемым использованием. Активная фармацевтическая субстанция может использоваться в качестве стандартного образца для расчета содержания примесей. В том случае, когда коэффициенты чувствительности активной фармацевтической субстанции и соответствующей примеси существенно отличаются друг от друга, данная практика может считаться уместной при условии применения поправочного коэффициента или фактическое содержание примеси будет оценено некорректно. Критерии приемлемости и аналитические методики, используемые для оценки идентифицированных или неидентифицированных примесей, могут основываться на аналитических предположениях (например, эквивалентная чувствительность детектора). Эти предположения должны обсуждаться в регистрационном досье.

5. Информирование содержания примесей в сериях

21. В регистрационном досье новой активной фармацевтической субстанции следует представить аналитические результаты на все серии, включая серии субстанции, используемые для производства лекарственных препаратов для клинических испытаний, испытаний на безопасность и стабильность, а также для серий, представляющих предлагаемый процесс промышленного производства. Количественные результаты должны быть представлены в цифровой форме, а не в виде общих терминов, таких как «соответствует», «в пределах» и т.д. Содержание любых примесей выше (больше) порога информирования (как это указано в таблице 1 настоящего Руководства) и суммарное содержание примесей, наблюдаемых в этих сериях новой активной фармацевтической субстанции, должны быть представлены вместе с использованными аналитическими методиками. Результаты ниже 1,0 %

должны быть указаны с точностью до двух десятичных знаков (например, 0,06 %, 0,13 %); результаты на уровне и выше 1,0 % должны быть указаны с точностью до одного десятичного знака (например, 1,3 %). Результаты должны быть округлены согласно правилам округления, в соответствии с примером 1 пункта 34. Полученные данные следует заносить в таблицу (сводную таблицу). Примесям должны присваиваться номера кодов или соответствующая характеристика (например, время удерживания). Если предлагается более высокий порог информирования, он должен быть полностью обоснован. Все примеси на уровне, превышающем порог информирования, должны быть суммированы и представлены как суммарное содержание примесей.

22. При внесении изменений в аналитические методики во время разработки, сообщаемые результаты должны быть связаны с использованной методикой и сопровождаться соответствующими результатами ее валидации. Также следует представить репрезентативные хроматограммы. В качестве типовых профилей примесей могут служить хроматограммы представительных серий, указывающих на разделение и обнаруживаемость примесей (например, на пробах с добавкой стандартного раствора), а также любые другие типовые испытания на наличие примесей. Заявитель должен обеспечить в случае запроса уполномоченного органа, предоставление полных профилей примесей (например, в виде хроматограмм) для отдельных серий новой активной фармацевтической субстанции.

23. Необходимо предоставить табличные данные, которые связывают конкретную серию новой активной фармацевтической субстанции с каждым исследованием безопасности и каждым клиническим исследованием, в котором она применялась.

24. В отношении каждой серии новой активной фармацевтической субстанции должна быть указана информация:

- а) номер серии и ее размер;
- б) дата производства;
- в) место производства;
- г) производственный процесс;
- д) содержание примесей, индивидуальное и суммарное;
- е) применение серий;
- ж) ссылка на используемую аналитическую методику;

6. Указание примесей в спецификации

25. Спецификация новой активной фармацевтической субстанции должна включать перечень примесей и критерии приемлемости. Исследования стабильности, исследования по химической разработке и типовые анализы серий могут применяться для прогнозирования наличия таких примесей, которые могут проявиться в коммерческом продукте. Включение примесей в спецификации новой активной фармацевтической субстанции должно быть основано на примесях, определенных в сериях новой активной фармацевтической субстанции, произведенных с использованием предлагаемого процесса промышленного производства.

26. Необходимо представить обоснование для включения примеси в спецификацию или исключения из нее. Такое обоснование должно включать обсуждение профилей примесей, наблюдаемых в сериях, используемых для исследования безопасности и клинической разработки, вместе с рассмотрением профиля примесей серий, произведенных согласно предлагаемому процессу промышленного производства. Специфицированные идентифицированные примеси должны быть

включены вместе с специфицированными неидентифицированными примесями, присутствующими на уровне, превышающем (>) порог идентификации, указанный в таблице 1. Для примесей, которые, как установлено, являются необычайно активными или производят токсические или непредвиденные фармакологические эффекты, предел количественного определения (предел обнаружения) аналитических методик должен быть соразмерен уровню, на котором должны контролироваться данные примеси. Для неидентифицированных примесей должна быть четко указана используемая методика и допущения, сделанные при установлении уровня примесей следует указывать под соответствующим качественным аналитическим описательным обозначением (например, «неидентифицированная примесь А», «неидентифицированная примесь с относительным временем удерживания 0,9»). В спецификацию следует включить общий критерий приемлемости, не превышающий порог идентификации для любой неспецифицированной примеси, а также критерий приемлемости для суммарного содержания примесей.

27. Критерии приемлемости должны быть установлены не выше уровня, который может быть оправдан данными о безопасности, и должны соответствовать уровню, достигаемому производственным процессом и аналитическими возможностями. В тех случаях, когда не установлено проблем с безопасностью, критерии приемлемости примесей должны основываться на данных, полученных по сериям новой активной фармацевтической субстанции, произведенной в соответствии с предлагаемым процессом промышленного производства, позволяя достаточно свободно заниматься нормальными производственными и аналитическими изменениями и характеристиками стабильности новой активной фармацевтической субстанции. Несмотря на то, что в процессе

производства ожидаются стандартные отклонения, существенные различия в уровнях примесей от серии к серии могут указывать на то, что процесс производства новой активной фармацевтической субстанции недостаточно контролируется и проверяется, исходя из схемы решений № 1 «Установление критерия приемлемости для контролируемой примеси в активной фармацевтической субстанции» приложения № 1 к Руководству по составлению нормативного документа. Использование двух десятичных знаков для пороговых значений не обязательно указывает на точность критериев приемлемости для специфицированных примесей и суммарного содержания примесей.

28. Таким образом, спецификация новой активной фармацевтической субстанции должна включать, если применимо, следующий перечень примесей:

а) органические примеси:

каждая специфицированная идентифицированная примесь;

каждая специфицированная неидентифицированная примесь;

любая неспецифицированная примесь, критерий приемлемости которой не более (\leq) порога идентификации примеси;

суммарное содержание примесей;

б) остаточные растворители

в) неорганические примеси.

7. Квалификация примесей

29. Заявитель должен предоставить обоснование для установления критериев приемлемости примесей, которые включают соображения безопасности. Уровень любой примеси, присутствующей в новой активной фармацевтической субстанции, который был надлежащим образом проверен в исследованиях безопасности и (или) клинических

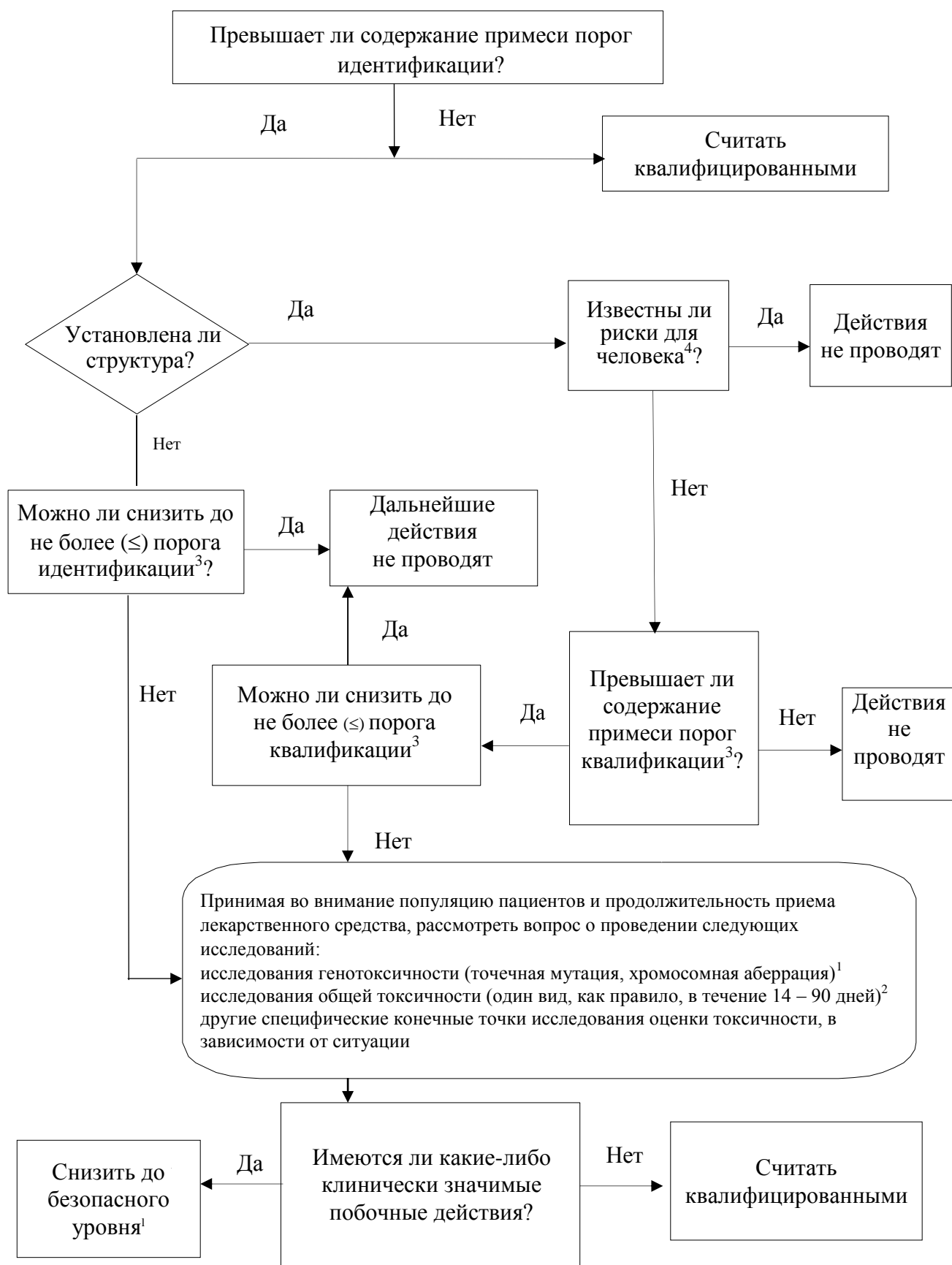
исследованиях, будет считаться квалифицированным. Примеси, которые также являются значительными метаболитами, присутствующими в исследованиях на животных и (или) человеке, обычно считаются квалифицированными. Уровень квалифицированной примеси, превышающий уровень присутствия в новой активной фармацевтической субстанции, также может быть обоснован на основе анализа фактического количества примеси, присутствующего в предыдущих исследованиях безопасности.

30. Если данные для определения предлагаемого критерия приемлемости примеси недоступны, могут быть применены исследования для получения таких данных, когда превышены обычные пороговые значения квалификации, указанные в таблице 1.

31. Более высокие или более низкие пороги квалификации примесей могут подходить для некоторых отдельных лекарственных средств, исходя из научного обоснования и уровня беспокойства, включая класс-специфические эффекты и клинический опыт. Например, квалификация может быть особенно важна в случаях, когда есть доказательства того, что такие примеси в некоторых лекарственных препаратах или терапевтических классах ранее были связаны с нежелательными реакциями у пациентов. В этих случаях может потребоваться более низкий порог квалификации примеси. И, наоборот, более высокий порог квалификации может подходить для отдельных лекарственных средств, если уровень беспокойства в отношении безопасности меньше обычного, исходя из аналогичных соображений (например, группы больных, класс-специфических эффектов, клинических соображений). Предложения по альтернативным пределам будут рассматриваться в каждом конкретном случае.

32. Схема решений № 1 описывает действия по квалификации примесей при превышении пороговых значений. В некоторых случаях, снижение содержания примеси до уровня не более чем пороговое значение, может быть проще, чем предоставление данных о безопасности. В качестве альтернативы в научной литературе могут быть представлены данные, достаточные для квалификации примеси. В случае их отсутствия следует рассмотреть дополнительные меры проверки безопасности.

Схема решений № 1: Схема принятия решений в отношении идентификации и квалификации примесей в новых активных фармацевтических субстанциях



Примечание:

¹Если допускается данное решение, должен быть проведен минимальный скрининг (например, для определения генотоксического потенциала). Одно исследование по обнаружению точечных мутаций и одно по обнаружению хромосомных aberrаций (проведенные в условиях *in vitro*), считаются приемлемым минимальным скринингом;

²При необходимости проведения исследования общей токсичности, следует спроектировать одно или несколько исследований, позволяющих сравнить некавалифицированные и квалифицированные материалы. Продолжительность исследования должна основываться на имеющейся соответствующей 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. По общему правилу считается, что минимальная продолжительность исследования равна 14 дням, а максимальная продолжительность – 90 дням;

³Более низкие пороговые значения целесообразны, если примесь является необычайно токсичной;

⁴Например, позволяют ли данные безопасности для этой примеси или ее структурного класса, исключить воздействие на здоровье человека при имеющейся концентрации?

33. Проведение исследований, которые считаются подходящими для квалификации примеси, будет зависеть от ряда факторов, включая популяцию пациентов, суточную дозу, а также способ и продолжительность приема лекарственного средства. Такие исследования могут проводиться с использованием новой активной фармацевтической субстанции, содержащей контролируемые примеси, хотя исследования с использованием изолированных примесей также иногда могут быть приемлемыми.

34. Настоящее Руководство не предназначено для применения на стадии разработки клинических исследований, но на более поздних стадиях разработки предельные значения указанные в этом руководстве могут быть полезны при оценке новых примесей, наблюдаемых в сериях активной фармацевтической субстанции, произведенных по предлагаемому процессу промышленного производства. Любая новая примесь, наблюдаемая на более поздних стадиях фармацевтической разработки, должна быть идентифицирована, если ее уровень превышает

порог идентификации, указанный в таблице 1. Точно так же следует рассмотреть квалификацию примеси, если ее уровень больше порога квалификации, приведенного в таблице 1. Исследования по оценке безопасности для целей квалификации примеси призваны сравнивать новую активную фармацевтическую субстанцию, содержащую репрезентативное количество новой примеси, с предварительно квалифицированным материалом. Также исследования по оценке безопасности можно рассмотреть с использованием образца изолированной примеси.

Пример 1: Примеры представления сводной информации по результатам идентификации и квалификации примесей в регистрационном досье.

Прилагаемые примеры представлены для справки и не предназначены для использования в качестве шаблона формы для представления результатов по примесям в регистрационном досье. Как правило, необработанные данные не представляются.

Пример 1.1: Максимальная суточная доза составляет 0,5 г

Порог информирования = 0,05 %

Порог идентификации = 0,10 %

Порог квалификации = 0,15 %

Необработанный результат (%)	Представленный результат (%) (порог информирования = 0,05 %)	Рассчитанное общее суточное поступление (мг) примеси (округленное значение в мг)	Действие	
			идентификация (порог 0,10 % превышен?)	квалификация (порог 0,15 % превышен?)
0,044	не указывается	0,2	нет	нет
0,0963	0,10	0,5	нет	нет
0,12	0,12 ¹⁾	0,6	да	нет ¹⁾
0,1649	0,16 ¹⁾	0,8	да	да ¹⁾

Пример 1.2: Максимальная суточная доза составляет 0,8 г

Порог информирования = 0,05 %

Порог идентификации = 0,10 %

Порог квалификации = 1,0 мг общего суточного поступления

Необработанный результат (%)	Представленный результат (%) (порог информирования = 0,05 %)	Рассчитанное общее суточное поступление (мг) примесей (округленное значение в мг)	Действие	
			идентификация (порог 0,10 % превышен?)	квалификация (порог 1,0 мг общего суточного поступления превышен?)
0,066	0,07	0,6	нет	нет
0,124	0,12	1,0	да	нет ^{1, 2}
0,143	0,14	1,1	да	да ¹

Примечание:

¹Если после идентификации будет определено, что коэффициент чувствительности существенно отличается от первоначальной гипотезы, следует повторно измерить фактическое количество присутствующей примеси и пересмотреть ее порог квалификации.

²Чтобы проверить, превышен ли порог, сообщаемый результат должен быть оценен с учетом пороговых значений следующим образом: когда порог описан в %, полученный результат округляется до того же десятичного знака, что и пороговое значение, которое должно сравниваться непосредственно с порогом. Когда пороговое значение указывается в виде общего суточного поступления, полученный результат также должен быть выражен в виде общего суточного поступления и округлен до того же десятичного знака, что и пороговое значение, после чего сравнен с пороговым значением. Например, количество примеси на уровне 0,12% соответствует общему суточному поступлению 0,96 мг (абсолютное количество), которое затем округляется до 1,0 мг; из чего следует, что порог квалификации, выраженный в виде общего суточного поступления (1,0 мг), не был превышен.

II. Примеси в новых лекарственных препаратах

1. Общие положения и область применения

35. В настоящем разделе представлены указания по составлению регистрационного досье с точки зрения содержания и квалификации примесей в новых лекарственных препаратах, произведенных из новых активных фармацевтических субстанций, полученных путем химического

синтеза и ранее не зарегистрированных в государствах-членах или на таможенной территории Союза.

36. В настоящем разделе рассматриваются только те примеси новых лекарственных препаратов, которые являются либо продуктами деградации активной фармацевтической субстанции, либо продуктами взаимодействия активной фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами и (или) системой упаковки (укупорки) (далее – продукты деградации). Примеси, содержащиеся в новой активной фармацевтической субстанции, как правило, не подлежат контролю или определению в новом лекарственном препарате, если только они не являются продуктами деградации.

37. Примеси, содержащиеся во вспомогательных веществах нового лекарственного препарата или экстрагируемые (вымываемые) из системы упаковки (укупорки), в настоящем разделе не рассматриваются. Настоящий раздел также не распространяется на новые лекарственные препараты, применяемые на этапе их клинической разработки. В настоящем разделе не рассматриваются следующие виды лекарственных препаратов:

биологические (биотехнологические);

пептидные;

олигонуклеотидные;

радиофармацевтические препараты;

продукты ферментации и полусинтетические препараты, полученные из них;

растительные лекарственные препараты и необработанные продукты животного и растительного происхождения.

38. В настоящий раздел не входят указания для:

- а) посторонних загрязнителей, которые не должны присутствовать в новом лекарственном препарате;
- б) полиморфных форм;
- в) энантиомерных примесей.

2. Обоснование необходимости информирования и контроля продуктов деградации

39. Заявителю следует собирать сводные данные по продуктам деградации, наблюдаемым во время изучения процесса производства и (или) исследований стабильности нового лекарственного препарата. Такие сводные данные должны быть основаны на достоверной научной оценке потенциальных путей биodeградации в новом лекарственном препарате и примесях, образующихся в результате взаимодействия со вспомогательными веществами и (или) системой первичной упаковки (укупорки). Кроме того, заявителю следует собирать сводные данные о любых лабораторных исследованиях, проводимых с целью обнаружения продуктов деградации в новом лекарственном препарате. Такие данные должны включать результаты испытаний серий лекарственных препаратов, произведенных в процессе разработки, и серий из предлагаемого процесса промышленного производства. Следует обосновать исключение тех примесей, которые не являются продуктами деградации (например, технологические примеси и примеси, образующиеся из вспомогательных веществ). Должно быть проведено сравнение профиля примесей серий, репрезентативных для предлагаемого процесса промышленного производства, с профилем примесей серий, которые используются в разработке, а любые различия должны быть объяснены.

40. Любой продукт деградации, полученный в исследованиях стабильности, проводимых при рекомендуемых условиях хранения, должен быть идентифицирован, если он присутствует на уровне выше порога идентификации, указанного в таблице 2. В случае, когда идентификация примеси невозможна, в регистрационном досье должна быть представлена сводная информация о лабораторных исследованиях, демонстрирующих безуспешные попытки идентификации примеси.

Таблица 2

Пороговые значения для продуктов деградации
в новых лекарственных препаратах

Максимальная суточная доза ¹	Пороговое значение ^{2,3}
Порог информирования продуктов деградации	
≤ 1 г	0,10 %
> 1 г	0,05 %
Порог идентификации продуктов деградации	
< 1 мг	1,0 % или 5 мкг ОСП ⁴ (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%
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 %

Примечание:

¹Количество вводимой (принимаемой) в сутки активной фармацевтической субстанции (действующего вещества).

²Пороговые значения для продуктов деградации выражены либо в процентах от содержания активной фармацевтической субстанции, либо в виде общего суточного поступления (ОСП)

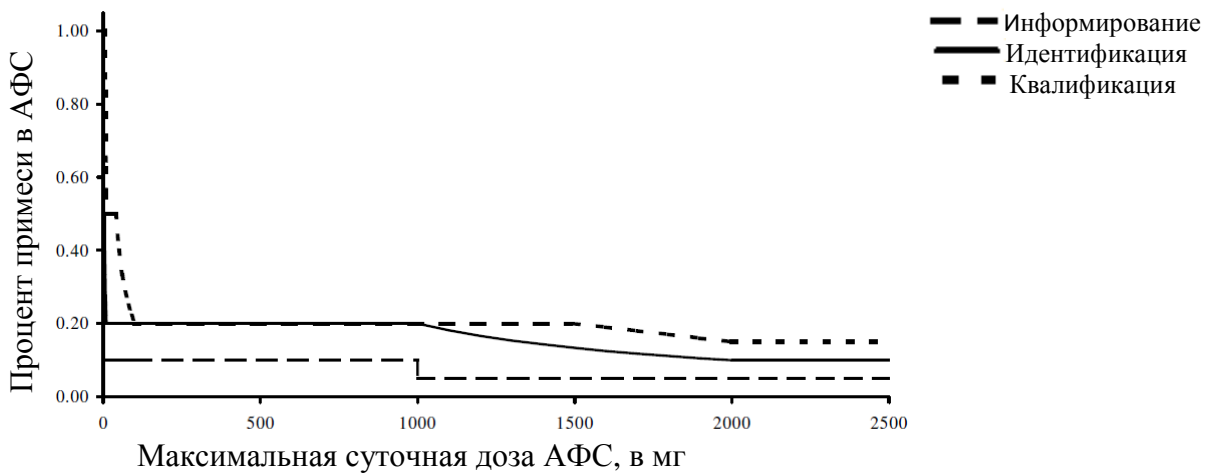
продукта деградации. Более низкие пороговые значения целесообразны, если продукт деградации является высокотоксичным.

³ Более высокие пороговые значения должны быть научно обоснованы.

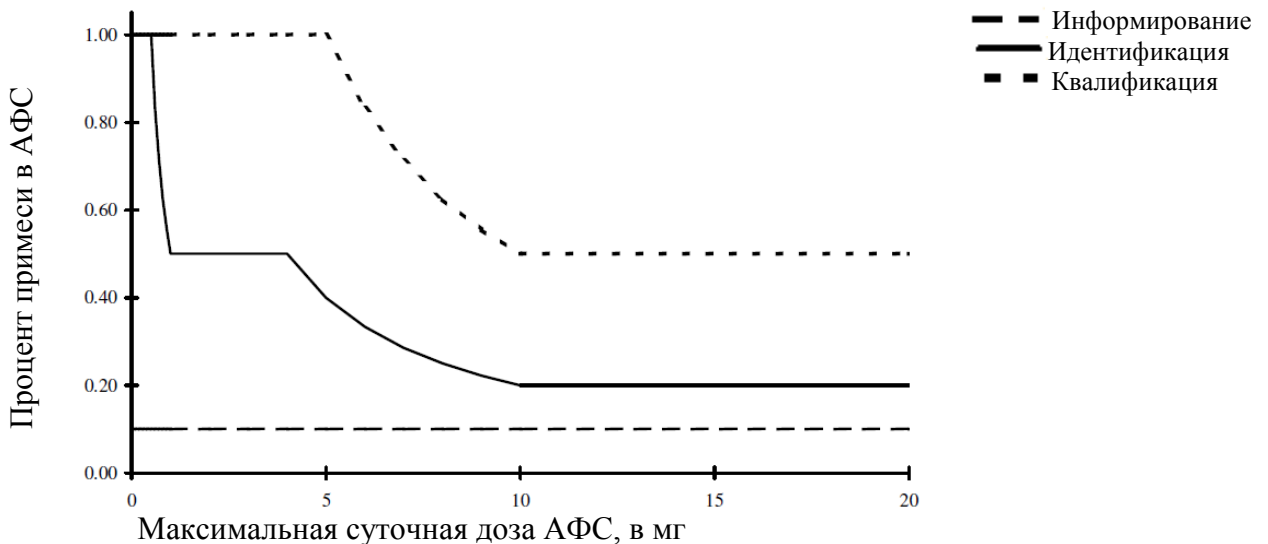
⁴ Общее суточное поступление.

41. Пример 2: Пример порогов информирования, идентификации и квалификации продуктов деградации в новых лекарственных препаратах в зависимости от максимальной суточной дозы¹

Шкала в диапазоне 0-2500 мг



Та же шкала в диапазоне 0-20 мг:



Примечание:

¹ Фактические пороговые значения при построении графиков должны быть взяты из таблицы 2.

42. Идентификация продуктов деградации, присутствующих на уровне не более порога идентификации, как правило, не считается необходимой. При этом должны быть разработаны аналитические методики для тех потенциальных примесей, которые, как установлено, являются активными и приводят к токсическим или фармакологическим эффектам на уровне не более порога идентификации. В исключительных случаях в рамках обоснования выбора альтернативных пороговых значений на основе производственного опыта наряду с предлагаемым процессом промышленного производства могут рассматриваться технические факторы (например, производственные возможности, низкое соотношение активной фармацевтической субстанции к вспомогательным веществам или использование вспомогательных веществ, которые являются сырьем животного или растительного происхождения).

3. Аналитические методики

43. Регистрационное досье должно включать документальное подтверждение того, что аналитические методики валидированы и пригодны для обнаружения и определения количественного содержания продуктов деградации. В частности, аналитические методики должны пройти валидацию, чтобы продемонстрировать специфичность в отношении специфицированных и неспецифицированных продуктов деградации. По мере необходимости такая валидация должна включать образцы, хранящиеся в соответствующих стрессовых условиях: воздействие света, воздействие тепла, воздействие влажности, кислотный гидролиз (гидролиз в щелочных условиях) и окисление. Если аналитическая методика позволяет обнаружить наличие других пиков кроме продуктов деградации (например, активная фармацевтическая

субстанция, технологические примеси, вспомогательные вещества и примеси, образующиеся из вспомогательных веществ), такие пики должны быть обозначены на хроматограммах, и их происхождение должно быть описано в документах по валидации.

44. Предел количественного определения для целей аналитической методики должен быть не более (\leq) порога информирования.

45. Уровни содержания продуктов деградации могут быть определены различными методами, включая те, которые сравнивают аналитический отклик продукта деградации с откликом соответствующего стандартного образца или с откликом самой новой активной фармацевтической субстанции. Стандартные образцы, применяемые в аналитических методиках контроля продуктов деградации, должны оцениваться и характеризоваться в соответствии с их предполагаемым использованием. Для оценки уровня содержания продуктов деградации в качестве стандартного образца может использоваться сама активная фармацевтическая субстанция. В тех случаях, когда коэффициенты чувствительности активной фармацевтической субстанции и соответствующего продукта деградации существенно отличаются друг от друга, данная практика может считаться приемлемой при условии применения поправочного коэффициента или фактическое содержание продуктов деградации будет оценено некорректно. Критерии приемлемости и аналитические методики, используемые для оценки идентифицированных или неидентифицированных продуктов деградации, зачастую основываются на аналитических предположениях (например, эквивалентном отклике детектора). Эти допущения должны быть описаны в регистрационном досье.

46. Также должны быть проанализированы различия между аналитическими методиками, используемыми в ходе разработки и методиками, предлагаемыми в отношении промышленных серий лекарственного препарата.

4. Информирование о содержании продуктов деградации в сериях нового лекарственного препарата

47. В регистрационном досье должны быть представлены аналитические результаты на все серии нового лекарственного препарата, используемого для клинических исследований, исследований безопасности и стабильности, а также для серий, являющихся репрезентативными для предлагаемого процесса промышленного производства. Количественные результаты должны быть представлены в числовом выражении, а не в общих терминах, таких как «соответствует», «в пределах» и т.д. Любой продукт деградации с уровнем содержания, превышающим ($>$) порог информирования, указанный в таблице 2 и суммарное содержание продуктов деградации, наблюдаемое в этих сериях нового лекарственного препарата, должны быть представлены вместе с используемыми аналитическими методиками. Результаты ниже 1,0 % должны сообщаться с точностью до двух десятичных знаков (например, 0,06 %, 0,13 %); результаты на уровне и выше 1,0 % должны указываться с точностью до одного десятичного знака (например, 1,3 %). Результаты должны быть округлены согласно правилам округления, в соответствии с Примером 3 пункта 63 Следует заносить данные в таблицу (например, в сводную таблицу). Продуктам деградации должны присваиваться кодовые номера или соответствующие характеристики (например, время удерживания). Если предлагается более высокий порог информирования,

он должен быть полностью обоснован. Все продукты деградации на уровне, превышающем (>) порог информирования, должны быть суммированы и представлены как суммарное содержание продуктов деградации.

48. Должны быть представлены хроматограммы с обозначенными пиками (или эквивалентными данными, если используются другие аналитические методики) для репрезентативных серий, включая хроматограммы из исследований валидации аналитических методик, а также из долгосрочных и ускоренных исследований стабильности. Заявитель должен обеспечить предоставление в случае запроса полных профилей продуктов деградации (например, в виде хроматограмм) отдельных серий.

49. Для каждой серии нового лекарственного препарата, описанной в регистрационном досье, документация должна включать следующую информацию:

- а) номер и размер серии;
- б) дату производства;
- в) место производства;
- г) производственный процесс;
- д) первичная упаковка (упаковка);
- е) содержание продуктов деградации, отдельное и суммарное;
- ж) назначение серии препарата (например, для клинических исследований, для исследований стабильности);
- з) ссылку на используемую аналитическую методику;
- и) номер серии активной фармацевтической субстанции, используемой в новом лекарственном препарате;
- к) условия хранения для исследований стабильности.

5. Указание продуктов деградации в спецификации

50. Спецификация нового лекарственного препарата должна включать перечень продуктов деградации, которые, как ожидается, будут образовываться в процессе производства промышленных серий и хранения при рекомендуемых условиях. Для характеристики профиля продуктов деградации следует использовать исследования стабильности, сведения о путях деградации, исследования по разработке лекарственного препарата и лабораторные исследования. Отбор продуктов деградации в спецификацию нового лекарственного препарата должен основываться на продуктах деградации, обнаруженных в сериях, произведенных предлагаемым промышленным процессом. Специфицированные продукты деградации могут быть идентифицированными или неидентифицированными. Необходимо представить обоснование для включения продуктов деградации в спецификацию или исключения из нее.

51. Такое обоснование должно включать описание профилей продуктов деградации, наблюдаемых в сериях лекарственного препарата, используемых при исследовании безопасности, стабильности и клинической разработке, вместе с рассмотрением профиля продуктов деградации серий, изготовленных согласно предлагаемому процессу промышленного производства. Специфицированные идентифицированные продукты деградации должны быть включены вместе со специфицированными неидентифицированными продуктами деградации, оцененными как присутствующие на уровне, превышающем ($>$) порог идентификации, указанный в таблице 2. Для продуктов деградации, которые, как установлено, являются активными и приводят к токсическим или фармакологическим эффектам на уровне не более (\leq)

порога идентификации, предел количественного определения (предел обнаружения) из аналитических методик должен быть соразмерен концентрации нового исследуемого лекарственного препарата, в которой должен осуществляться контроль продуктов деградации. Для неидентифицированных продуктов деградации должна быть четко указана используемая методика и допущения, сделанные при установлении уровня продуктов деградации. Специфицированные неидентифицированные продукты деградации должны описываться соответствующим качественным аналитическим описательным обозначением (например, «неидентифицированный продукт деградации А», «неидентифицированный продукт деградации с относительным временем удерживания 0,9»). Также следует включить общий критерий приемлемости не более (\leq) порога идентификации, указанный в таблице 2 для любого неспецифицированного продукта деградации и критерий приемлемости для суммарного содержания продуктов деградации.

52. Для конкретного продукта деградации его критерий приемлемости должен устанавливаться с учетом его критерия приемлемости в активной фармацевтической субстанции (если применимо), его квалифицированного уровня, его увеличения в ходе исследований стабильности и предлагаемого срока годности (хранения), а также рекомендуемых условий хранения для нового лекарственного препарата. Кроме того, каждый критерий приемлемости должен быть установлен не выше, чем квалифицированный уровень данного продукта деградации.

53. В тех случаях, когда проблем с безопасностью не имеется, критерии приемлемости продуктов деградации должны основываться на данных, полученных по сериям нового лекарственного препарата,

изготовленного в соответствии с предлагаемым промышленным процессом, позволяя достаточно широко заниматься нормальными производственными и аналитическими изменениями и характеристиками стабильности нового лекарственного препарата. Несмотря на то, что в процессе производства ожидаются стандартные отклонения, существенные различия в уровнях продуктов деградации от серии к серии могут указывать на то, что процесс производства нового лекарственного препарата недостаточно контролируется и проверяется используется схема решений № 2 «Установление критерия приемлемости для продукта деградации в лекарственном препарате» приложения № 1 к Руководству по составлению нормативного документа.

54. Указание пороговых значений с точностью до двух десятичных знаков не обязательно указывает на точность критериев приемлемости для специфицированных продуктов деградации и общего содержания продуктов деградации.

55. Таким образом, спецификация нового лекарственного препарата должна включать, если применимо, следующий перечень продуктов деградации:

а) каждый специфицированный идентифицированный продукт деградации;

б) каждый специфицированный неидентифицированный продукт деградации;

в) любой неспецифицированный продукт деградации, критерий приемлемости которого составляет не более (\leq) порога идентификации;

г) суммарное содержание продуктов деградации.

6. Квалификация продуктов деградации

56. Заявитель должен предоставить обоснование для установления критериев приемлемости продуктов деградации, которое включает в себя оценку безопасности продуктов деградации.

57. Уровень содержания любого продукта деградации, присутствующего в новом лекарственном препарате, который был надлежащим образом проверен в исследованиях безопасности и (или) клинических исследованиях, будет считаться квалифицированным. Поэтому следует включить любую имеющуюся информацию о фактическом содержании продуктов деградации в соответствующих сериях лекарственного препарата во время исследований по безопасности и (или) клинических исследований. Продукты деградации, которые также являются значительными метаболитами, присутствующими в доклинических и (или) клинических исследованиях, обычно считаются квалифицированными. Продукты деградации могут считаться квалифицированными в более высоких концентрациях, чем те, которые применяются в исследованиях безопасности на основе сравнения фактических доз, приведенных в исследованиях безопасности, и предполагаемой дозы нового лекарственного препарата. Обоснование таких более высоких уровней должно включать описание таких факторов, как:

а) количество продукта деградации, введенного в предыдущих исследованиях безопасности и (или) клинических исследованиях, и считаемое безопасным;

б) увеличение количества продукта деградации;

в) другие факторы безопасности, в зависимости от ситуации.

58. Если пороги квалификации, указанные в таблице 2, превышены, а данные для определения предлагаемого критерия приемлемости продукта деградации недоступны, могут быть проведены дополнительные исследования для получения таких данных.

59. Более высокие или более низкие пороги квалификации продуктов деградации могут подходить для некоторых отдельных новых лекарственных препаратов, исходя из научного обоснования и уровня предельно допустимой концентрации, включая класс-специфические эффекты и клинический опыт. Например, квалификация может быть особенно важна в случаях, когда есть доказательства того, что такие продукты деградации в некоторых новых лекарственных препаратах или терапевтических классах ранее были связаны с нежелательными реакциями у пациентов. В этих случаях может потребоваться более низкий порог квалификации. И наоборот, более высокий порог квалификации может подходить для отдельных новых лекарственных препаратов, если уровень беспокойства в отношении безопасности меньше обычного, исходя из аналогичных соображений (например, популяции пациентов, класс-специфических эффектов и клинических соображений). Предложения по альтернативным порогам будут рассматриваться в каждом конкретном случае.

60. Схема решений № 2 описывает действия по квалификации продуктов деградации при превышении пороговых значений. В некоторых случаях, снижение содержания продукта деградации (например, использование более защищенной системы упаковки (укупорки) или условий хранения) до уровня не более (\leq), чем пороговое значение, может быть проще, чем предоставление данных о безопасности. В качестве альтернативы, в научной литературе могут быть представлены

достаточные данные для квалификации продукта деградации. Если это не так, следует рассмотреть дополнительные меры проверки безопасности. Проведение исследований, которые считаются подходящими для квалификации продукта деградации, будет зависеть от ряда факторов, включая популяцию пациентов, суточную дозу, а также способ и продолжительность приема нового лекарственного препарата. Такие исследования могут проводиться с использованием нового лекарственного препарата, содержащего контролируемые продукты деградации, хотя исследования с использованием изолированных продуктов деградации также могут иногда быть приемлемыми.

Схема решений № 2: Схема принятия решений в отношении идентификации и квалификации продуктов деградации в новых лекарственных препаратах

Примечания:

¹Если считается целесообразным, должен быть проведен минимальный скрининг (например, для определения генотоксического потенциала). Одно исследование по обнаружению точечных мутаций и одно по обнаружению хромосомных aberrаций (оба проводятся *in vitro*), считаются приемлемым минимальным скринингом.

²При необходимости проведения исследования общей токсичности следует спроектировать одно или несколько исследований, позволяющих сравнить некавалифицированные и квалифицированные материалы. Продолжительность исследования должна основываться на имеющейся соответствующей информации, и оно должно проводиться на видах, наиболее вероятно позволяющих максимально увеличить потенциал с целью обнаружения токсичности продукта деградации. В каждом конкретном случае может считаться целесообразным проведение однократных исследований, особенно в отношении лекарственных препаратов для однократного применения. По общему правилу считается, что минимальная продолжительность исследования равна 14 дням, а максимальная продолжительность – 90 дням.

³Более низкие пороговые значения могут считаться целесообразными, если продукт деградации является высокотоксичным.

⁴Например, позволяют ли данные безопасности для этого продукта деградации или его структурного класса, исключить воздействие на здоровье человека при имеющейся концентрации?

61. Несмотря на то, что настоящее Руководство не предназначено для применения на стадии клинического исследования, на более поздних стадиях разработки пороговые значения, приведенные в настоящем Руководстве, могут быть полезны при оценке новых продуктов деградации, наблюдаемых в сериях новых лекарственных препаратов, произведенных предлагаемым промышленным процессом. Любой новый продукт деградации, наблюдаемый на более поздних стадиях разработки лекарственного препарата, должен быть идентифицирован, если его уровень превышает (>) порог идентификации, указанный в таблице 2. Точно так же следует рассмотреть квалификацию продукта деградации, если его уровень больше (>) порога квалификации, приведенного в таблице 2.

62. Исследования по оценке безопасности предназначены для того, чтобы предоставить данные сравнения результатов исследования безопасности нового лекарственного препарата или новой активной фармацевтической субстанции, содержащей репрезентативный уровень

продукта деградации, с предварительно квалифицированным материалом, хотя также могут быть рассмотрены и исследования с использованием изолированных продуктов деградации.

63. Пример 3: Пример представления сводной информации по результатам идентификации и квалификации продуктов деградации в регистрационном досье

Прилагаемые примеры представлены для справки и не предназначены для использования в качестве шаблона формы для представления результатов по продуктам деградации в досье. Как правило, необработанные данные не представляются.

Пример 3.1: Максимальная суточная доза составляет 50 мг

Порог информирования: 0,1 %

Порог идентификации: 0,2 %

Порог квалификации: 200 мкг

Необработанные результаты (%)	Представленный результат (%) (порог информирования = 0,1%)	Общее суточное поступление продукта деградации (округленное значение в мкг)	Действие	
			Идентификация (порог 0,2% превышен?)	Квалификация (порог 200 мкг общего суточного поступления превышен?)
0,04	не указывается	20	нет	нет
0,2143	0,2	100	нет	нет
0,349	0,3 ¹	150	да	нет ¹
0,550	0,6 ¹	300	да	да ¹

Пример 3.2: Максимальная суточная доза составляет 1.9 г

Порог информирования: 0,05%

Порог идентификации: 2 мг

Порог квалификации: 3 мг

Необработанный результат (%)	Представленный результат (%) (порог информирования = 0,05%)	Общее суточное поступление продукта деградации (округленное значение в мг)	Действие	
			идентификация (порог 2 мг общего суточного поступления превышен?)	квалификация (порог 3 мг общего суточного поступления превышен?)
0,049	не указывается	1	нет	нет
0,079	0,08	2	нет	нет
0,183	0,18 ¹	3	да	нет ^{1,2}
0,192	0,19 ¹	4	да	да ¹

Примечание:

¹Если после идентификации будет определено, что коэффициент отклика существенно отличается от первоначальных допущений, следует повторно измерить фактическое количество присутствующего продукта деградации и пересмотреть его порог квалификации.

²Чтобы проверить, превышено ли пороговое значение, регистрируемый результат должен быть оценен с учетом пороговых значений следующим образом: если порог указывается в %, полученный результат округляется до того же десятичного знака, что и пороговое значение, которое должно сравниваться непосредственно с порогом. Когда пороговое значение указывается в виде общего суточного поступления, полученный результат также должен быть выражен в виде общего суточного поступления и округлен до того же десятичного знака, что и пороговое значение, после чего сравнен с пороговым значением. Например, количество продукта деградации на уровне 0,18% соответствует общему суточному поступлению 3,4 мг примеси (абсолютное количество), которое затем округляется до 3 мг; из чего следует, что порог квалификации, выраженный в виде общего суточного поступления (3 мг), не был превышен.

III. Остаточные растворители

1. Введение

64. В настоящем разделе приведены указания по приемлемому с точки зрения безопасности пациента содержанию остаточных растворителей в лекарственных средствах и вспомогательных веществах. В процессе производства необходимо обеспечить использование менее

токсичных растворителей. Настоящий раздел устанавливает допустимое с точки зрения токсикологических свойств содержание отдельных остаточных растворителей.

65. Растворители не могут быть полностью удалены с помощью производственных методов. Соответствующий выбор растворителя при производстве активной фармацевтической субстанции может увеличить ее выход или повлиять на ее характеристики, такие как кристаллическая форма, чистота и растворимость. В связи с этим растворитель в некоторых случаях может являться критичным параметром процесса синтеза. В настоящем Руководстве не рассматриваются растворители, намеренно используемые в качестве вспомогательных веществ, и сольваты. Вместе с тем содержание растворителей в таких лекарственных препаратах необходимо оценивать и обосновывать.

66. Поскольку остаточные растворители не обладают терапевтической пользой, все они подлежат удалению настолько, чтобы соответствовать спецификациям лекарственного препарата, требованиям Правил надлежащей производственной практики или другим требованиям к качеству. Содержание остаточных растворителей в лекарственном препарате не должно превышать значений, обоснованных данными о безопасности. В производстве активной фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов следует избегать использования некоторых растворителей, которые вызывают неприемлемую токсичность (класс 1 в таблице 5), если на то отсутствует строгое обоснование с позиций оценки соотношения «польза – риск». Использование некоторых растворителей с менее тяжелой токсичностью (класс 2, таблица 6) необходимо ограничить, чтобы защитить пациентов от потенциальных нежелательных реакций. В идеале необходимо

использовать менее токсичные растворители (класс 3, таблица 7). Полный перечень растворителей, описанных в настоящем Руководстве, представлен в приложении № 1.

67. Перечни растворителей не являются исчерпывающими, в дальнейшем в них могут быть включены другие растворители. По мере появления новых данных о безопасности, рекомендуемые пределы по растворителям классов 1 и 2 или их классификационная принадлежность могут быть изменены. Обосновывающие данные о безопасности в заявлении на регистрацию нового лекарственного препарата, содержащего новый растворитель, следует основывать на положениях настоящего Руководства.

2. Сфера/ применения

68. Область применения настоящего раздела включает остаточные растворители, содержащиеся в активных фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах и лекарственных препаратах. Поэтому, если известно, что процессы производства или очистки осуществляются в присутствии таких растворителей, их содержание должно контролироваться. Следует определять те растворители, которые используются или образуются в процессе производства или очистки активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ или лекарственных препаратов. Если на основании результатов вычисления концентрация остаточных растворителей не превышает предела, приведенного в настоящем Руководстве, то нет необходимости проводить испытания лекарственного препарата на содержание остаточных растворителей. Если по расчетам содержание равно или ниже приведенного в настоящем Руководстве, то испытывать лекарственный

препарат на остаточные растворители не требуется. Однако, если расчетная концентрация выше рекомендуемого предела, лекарственный препарат должен быть проверен, чтобы установить, способствует ли процесс производства уменьшению уровня данного растворителя до приемлемого уровня. Испытание лекарственного препарата также необходимо проводить, если растворитель используется в процессе его производства.

69. Положения настоящего раздела не распространяются на потенциально новые активные фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества и лекарственные препараты, находящимся на стадии клинических исследований, и на зарегистрированные лекарственные препараты.

70. Положения настоящего раздела распространяются на все лекарственные формы лекарственных препаратов независимо от путей их введения. В случаях краткосрочного (30 дней или меньше) или наружного применения лекарственного препарата, допускаются более высокие уровни содержания остаточных растворителей. Оценка таких уровней должна проводиться в каждом конкретном случае.

3. Общие принципы оценки остаточных растворителей

Классификация остаточных растворителей по степени риска

71. Для описания допустимых норм воздействия токсичных химических реактивов в настоящем Руководстве используется понятие «допустимое суточное воздействие» (ДСВ, permitted daily exposure, PDE), которое является аналогом понятий «максимально допустимое ежедневное потребление» (ДЕП, tolerable daily intake, TDI) Международной программы по химической безопасности (International

Program on Chemical Safety, IPCS) и «приемлемый уровень суточного потребления» (ПУСП, acceptable daily intake, ADI) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

72. Остаточные растворители перечисленные по общим названиям и структурам в приложении № 1 к настоящему Руководству прошли оценку с точки зрения степени возможного риска для здоровья человека, и классифицированы по 3 следующим классам:

класс 1 «Растворители, использования которых следует избегать (высокотоксичные растворители)» к которому относятся вещества с известной канцерогенностью для человека, высокой вероятностью ее наличия и опасные для окружающей среды;

класс 2 «Растворители, использование которых следует ограничивать (негенотоксичные растворители)» к которому относятся вещества, обладающие негенотоксичной канцерогенностью для животных или растворители, являющиеся возможной причиной таких необратимых явлений, как нейротоксичность или тератогенность, а также растворители, предположительно оказывающие значительное, но обратимое токсическое действие;

класс 3 «Растворители низкой токсичности (малотоксичные растворители)» к которым относятся растворители с низкой токсичностью для человека, для них не требуется устанавливать предельное содержание, обусловленное информацией о риске для здоровья человека и уровень допустимого суточного воздействия для которых составляет 50 мг/сут и более.

Метод установления предельного воздействия остаточных растворителей

73. Метод для установления допустимого предельного суточного воздействия остаточных растворителей представлен в приложении № 3 к настоящему Руководству.

Способы установления предельного содержания растворителей класса 2

74. Для установления предельного содержания растворителей класса 2 применяют следующие способы расчета.

Способ 1: Используют допустимые нормы концентрации (в ppm) из Таблицы 6 пункта 85, которые были рассчитаны с помощью формулы (1) исходя из предположения, что суточное потребление лекарственного средства составляет 10 г.

$$\text{Концентрация (ppm)} = \frac{1000 \times \text{ДСВ} \left(\frac{\text{мг}}{\text{сут}} \right)}{\text{доза} \left(\frac{\text{г}}{\text{сут}} \right)} \quad (1)$$

Эти допустимые нормы остаточных растворителей рассматриваются как приемлемые для всех активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов. Поэтому этот способ может быть использован, если суточная доза неизвестна или не установлена. Если содержание остаточных растворителей во всех вспомогательных веществах и активных фармацевтических субстанциях, входящих в состав лекарственного препарата, удовлетворяет допустимым нормам, установленным с использованием способа 1, то все эти компоненты допускается использовать в любой пропорции. Если суточная доза лекарственного средства не превышает 10 г, то никакие дальнейшие вычисления не требуются. Определение предельного содержания

остаточных растворителей в лекарственных препаратах, которые принимаются в дозах, превышающих 10 г, должно проводиться с использованием способа 2.

Способ 2: Нет необходимости, чтобы содержание остаточных растворителей в каждом компоненте лекарственного препарата соответствовало допустимым нормам, регламентированным с использованием способа 1. Определить предельное содержание остаточного растворителя в лекарственном средстве можно по формуле (1), используя допустимое суточное воздействие (мг/сут), приведенное в таблице 6, и известное значение максимальной суточной дозы лекарственного препарата. Такие допустимые нормы являются приемлемыми при условии, что показано снижение содержания остаточного растворителя до минимума, который достигается практически. Допустимые нормы должны быть реалистичными в отношении аналитической точности, производственной возможности, разумного изменения производственного процесса и соответствовать современным производственным стандартам.

Способ 2 предусматривает суммирование количеств остаточного растворителя, присутствующего в каждом из компонентов лекарственного препарата. Суммарное содержание растворителя в сутки должно быть меньше, чем допустимое суточное воздействие.

75. Ниже приведено использование способа 1 и способа 2 для расчета предельного содержания ацетонитрила в лекарственном препарате. Допустимое суточное воздействие для ацетонитрила – 4,1 мг/сутки. Таким образом, его допустимая норма с использованием способа 1 – 410 ppm. Максимально потребляемая масса лекарственного препарата в сутки – 5,0 г. Лекарственный препарат содержит два вспомогательных

вещества. Состав лекарственного препарата и расчетное предельное содержание ацетонитрила приведены ниже в таблице 3.

Таблица 3

Состав лекарственного средства
и расчетное предельное содержание ацетонитрила

Компонент	Количество в составе, г	Содержание ацетонитрила, ppm	Суточное воздействие, мг
Активная фармацевтическая субстанция	0,3	800	0,24
Вспомогательное вещество 1	0,9	400	0,36
Вспомогательное вещество 2	3,8	800	3,04
Лекарственный препарат	5,0	728	3,64

Концентрация ацетонитрила во вспомогательном веществе 1 удовлетворяет допустимой норме, установленной с использованием способа 1, но его концентрация в активной фармацевтической субстанции, вспомогательном веществе 2 и лекарственном препарате не удовлетворяет аналогично установленной норме. Тем не менее, содержание ацетонитрила в лекарственном препарате, установленное с использованием способа 2, не превышает допустимую норму 4,1 мг/сутки и, следовательно, соответствует требованиям настоящего Руководства.

76. Рассмотрим другой пример для ацетонитрила в качестве остаточного растворителя. Максимальная потребляемая масса лекарственного препарата в сутки – 5,0 г, и лекарственный препарат содержит два вспомогательных вещества. Состав лекарственного препарата и расчетное предельное содержание ацетонитрила приведены ниже в таблице 4.

Состав лекарственного средства
и расчетное предельное содержание ацетонитрила

Компонент	Количество в составе, г	Содержание ацетонитрила, ppm	Суточное воздействие, мг
Активная фармацевтическая субстанция	0,3	800	0,24
Вспомогательное вещество 1	0,9	2000	1,80
Вспомогательное вещество 2	3,8	800	3,04
Лекарственный препарат	5,0	1016	5,08

В данном случае концентрация ацетонитрила в лекарственном препарате не удовлетворяет допустимой норме ни с использованием способа 1, ни с использованием способа 2. Производитель может провести испытания лекарственного препарата, чтобы определить, снижает ли процесс производства содержание ацетонитрила. Если же содержание ацетонитрила не уменьшается в процессе производства до допустимой нормы, производитель должен предпринять другие шаги для уменьшения концентрации ацетонитрила в лекарственном препарате. Если все предпринятые меры не позволяют снизить уровень содержания остаточного растворителя, то в исключительных случаях производитель может подготовить резюме о предпринятых усилиях, направленных на уменьшение содержания растворителя до норм данной статьи, и провести анализ соотношения «польза – риск», чтобы получить разрешение на использование лекарственного препарата, содержащего более высокий уровень остаточного растворителя.

Аналитические методики

77. Остаточные растворители, как правило, определяются с использованием хроматографических методов, в частности газовой хроматографии. Для определения содержания остаточных растворителей могут использоваться любые подходящие методики, описанные в фармакопеях. Иначе говоря, производители должны быть свободны в выборе наиболее подходящей валидированной аналитической методики для конкретного применения. Если присутствуют только растворители класса 3, могут быть использованы неспецифические методы контроля, такие, как, например, потеря в массе при высушивании.

78. Валидация методов контроля остаточных растворителей должна проводиться в соответствии с Руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств.

Информация о содержании остаточных растворителей

79. Для того чтобы соответствовать требованиям настоящего Руководства, производителям лекарственных препаратов необходима точная информация о содержании остаточных растворителей во вспомогательных веществах и активных фармацевтических субстанциях. Информация о содержании остаточных растворителей, которая может передаваться производителям лекарственных средств поставщиками активных фармацевтических субстанций или вспомогательных веществ, может быть представлена в следующих вариантах:

а) могут присутствовать остаточные растворители только класса 3. Потеря в массе при высушивании менее 0,5 %;

б) могут присутствовать остаточные растворители только класса 2. Содержание каждого из них не превышает предельного содержания,

рассчитанного способом 1 (далее поставщик указывает наименование каждого из остаточных растворителей);

в) могут присутствовать остаточные растворители классов 2 и 3; содержание каждого из растворителей класса 2 не превышает допустимых норм в соответствии со способом 1, а содержание растворителей класса 3 – менее 0,5 %.

80. Если могут присутствовать растворители класса 1, то каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно.

81. «Могут присутствовать» относится к растворителям, используемым на заключительном этапе производства и тем, которые используются на ранних стадиях производства и полностью не удаляются утвержденным (валидированным) процессом.

82. Если присутствуют остаточные растворители класса 2 в количествах выше допустимых норм в соответствии со способом 1, а содержание остаточных растворителей класса 3 превышает 0,5 %, то каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно.

4. Предельные содержания остаточных растворителей

Растворители, использование которых следует избегать

83. Растворители класса 1 не должны использоваться в производстве активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов из-за их высокой токсичности и вредного воздействия на окружающую среду. Однако, если их использование неизбежно для производства лекарственного препарата, который имеет сильно выраженный терапевтический эффект, их количества должны быть

ограничены в соответствии с нижеприведенной таблицей 5 при отсутствии другого обоснования. 1,1,1-Трихлорэтан включен в таблицу 5, потому что он опасен для окружающей среды. Установленная допустимая норма

в 1500 ppm основана на обзоре данных по безопасности.

Таблица 5

Растворители класса 1 в активных фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах и лекарственных препаратах (растворители, применение которых нужно избегать)

Растворитель	Концентрационный предел, ppm	Влияние
Бензол	2	канцероген
Тетрахлорметан	4	токсичен и опасен для окружающей среды
1,2-дихлорэтан	5	токсичен
1,1-дихлорэтан	8	токсичен
1,1,1-трихлорэтан	1500	опасен для окружающей среды

Растворители, использование которых нужно ограничивать

84. Содержание растворителей, приведенных в таблице, должно быть ограничено в лекарственных средствах в связи с их токсичностью. Данные допустимого суточного воздействия приведены с точностью до 0,1 мг/сут, а их концентраций – до 10 ppm. Установленные значения не отражают необходимую аналитическую точность определения. Точность должна быть установлена в процессе валидации методик.

Таблица 6

Растворители класса 2 в активных фармацевтических субстанциях,
вспомогательных веществах и лекарственных препаратах

Растворитель	Допустимое суточное воздействие, мг/сут	Концентрационный предел, ppm
Ацетонитрил	4,1	410
Гексан	2,9	290
N,N-диметилацетамид	10,9	1090
N,N-диметилформамид	8,8	880
1,2-диметоксиэтан	1	100
1,4-диоксан	3,8	380
Дихлорметан	6	600
1,2-дихлорэтен	18,7	1870
Ксилол*	21,7	2170
Кумол	0,7	70
Метанол	30	3000
Метилбутилкетон	0,5	50
Метилизобутилкетон	45	4500
N-метилпирролидон	5,3	530
Метилциклогексан	11,8	1180
2-метоксиэтанол	0,5	50
Нитрометан	0,5	50
Пиридин	2	200
Сульфолан	1,6	160
Тетрагидрофуран	7,2	720
Тетралин	1	100
1,1,2-трихлорэтилен	0,8	80
Голуол	8,9	890
Формаид	2,2	220
Хлорбензол	3,6	360
Хлороформ	0,6	60

Растворитель	Допустимое суточное воздействие, мг/сут	Концентрационный предел, ppm
Циклогексан	38,8	3880
Этиленгликоль	6,2	620
2-этоксиэтанол	1,6	160

*Если не оговорено иное – смесь 60 % *m*-ксилола, 14 % *n*-ксилола, 9 % *o*-ксилола и 17 % этилбензола

Малотоксичные растворители

85. Растворители класса 3, представленные в таблице 7, могут быть отнесены к менее токсичным и обладающим меньшим риском для здоровья человека растворителям. Класс 3 не включает растворители, известные как опасные для здоровья человека в концентрациях, которые обычно допускаются в лекарственных препаратах. Однако для многих растворителей класса 3 не проводилось долгосрочное изучение токсичности или канцерогенности. Доступные данные указывают на то, что они менее токсичны в острых или краткосрочных испытаниях и дают отрицательный результат в испытаниях на генотоксичность (не проявляют генотоксичность). Считается, что содержание этих остаточных растворителей, равное 50 мг/сут или меньше (соответствует 5000 ppm или 0,5 % по способу 1) приемлемо без обоснования. Более высокие значения также могут быть допустимы при условии, что они определяются возможностями производства, которое отвечает требованиям Правил надлежащей производственной практики.

Таблица 7

Растворители класса 3, применение которых должно быть ограничено в соответствии с требованиями Правил надлежащей производственной практики или Фармакопеи Евразийского экономического союза

Анизол	Метилэтилкетон
Ацетон	Муравьиная кислота
1-Бутанол	Пентан
2-Бутанол	1-Пентанол
Бутилацетат	1-Пропанол
<i>трет</i> -Бутилметилловый эфир	2-Пропанол
Гептан	Пропилацетат
Диметилсульфоксид	Триэтиламин
Изобутилацетат	Уксусная кислота
Изопропилацетат	Этанол
Метилацетат	Этилацетат
3-Метил-1-бутанол	Этиловый эфир
2-Метил-1-пропанол	Этилформиат

Растворители, для которых отсутствуют достаточные токсикологические данные

86. Растворители, представленные в таблице 8, могут также представлять интерес для производителей вспомогательных веществ, активных фармацевтических субстанций или лекарственных препаратов. Однако для них отсутствуют обоснованные данные о токсичности. Производители должны сами обосновывать остаточные уровни содержания этих растворителей в лекарственных препаратах, активных фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществах.

Растворители, для которых отсутствуют
достаточные токсикологические данные

1,1-Диметоксиметан	Метилизопропилкетон
2,2-Диметоксипропан	Метилтетрагидрофуран
1,1-Диэтоксипропан	Петролейный эфир
Изооктан	Трифторуксусная кислота
Изопропиловый эфир	Трихлоруксусная кислота

IV. Примеси элементов

1. Общие положения и область применения

87. Примеси элементов в лекарственных препаратах возникают из различных источников и представляют собой, как правило, остаточные катализаторы, которые были намеренно добавлены в процессе синтеза, или представлены сопутствующими примесями (например, появляются в результате взаимодействия субстанции с производственным оборудованием или укупорочными средствами или являются частью компонентов лекарственного средства). Поскольку примеси элементов не несут никакой терапевтической пользы для пациента, уровни их содержания в лекарственных средствах должны контролироваться и не превышать допустимых пределов. От заявителя не требуется сокращать пределы содержания в соответствии с возможностями технологического процесса, если содержание примесей элементов в лекарственных средствах не превышает допустимое суточное воздействие. Допустимые суточные воздействия, установленные в настоящем Руководстве, считаются безопасными для здоровья всех популяций пациентов. В некоторых случаях могут потребоваться более низкие уровни содержания

примесей элементов, если было показано, что содержание примесей ниже пределов токсичности оказывает влияние на другие характеристики качества лекарственного средства (например, элемент катализирует деградацию лекарственных субстанций). Кроме того, для элементов с высоким установленным допустимым суточным воздействием могут рассматриваться другие пределы содержания с точки зрения качества лекарственных средств, с соответствии с требованиями документов Союза в сфере обращения лекарственных средств.

88. В настоящем разделе описывается процесс оценки и контроля примесей элементов в лекарственных средствах с помощью принципов управления рисками. Данный процесс представляет собой платформу для разработки стратегии контроля, основанной на учете рисков, для ограничения содержания примесей элементов в лекарственных средствах.

2. Сфера применения

89. Настоящий раздел применяется к новым и известным активным фармацевтическим субстанциям получаемых химическим синтезом и лекарственным препаратам из них, к лекарственным средствам, содержащим очищенные белки и полипептиды (в том числе рекомбинантные и нереккомбинантные белки и полипептиды), их производные, продукты, компонентами которых они являются (например, конъюгаты), а также лекарственные средства, содержащие синтетические полипептиды, полинуклеотиды и олигосахариды.

90. Настоящий раздел не распространяется на лекарственные растительные препараты, радиофармацевтические лекарственные препараты, вакцины, продукты клеточного метаболизма, препараты ДНК, экстракты аллергенов, клетки, цельную кровь, клеточные компоненты

крови или производные крови, в том числе плазму и производные плазмы, растворы для диализа, не предназначенные для введения в системный кровоток, и элементы, намеренно включенные в состав лекарственного средства для терапевтического эффекта. Настоящий раздел не распространяется на препараты на основе генов (генную терапию), клетки (клеточную терапию) и ткани (тканевую инженерию).

91. Настоящий раздел не распространяется на лекарственные средства, находящиеся на клиническом этапе разработки. Использование принципов, изложенных в настоящем разделе, при разработке процесса коммерческого производства помогает дать оценку примесям элементов, которые могут присутствовать в новом лекарственном средстве.

3. Оценка безопасности потенциальных примесей элементов

Принципы оценки безопасности примесей элементов при пероральном, парентеральном и ингаляционном путях введения

92. Метод, используемый для установления допустимого суточного воздействия для каждой примеси элемента, подробно описывается в приложении № 6. Для практических целей значения допустимого суточного воздействия, применимые к лекарственным средствам, представленные в таблице 1 приложения № 7, были округлены до 1 или 2 значащих цифр.

93. Анализ оценки безопасности, указывающий ключевое исследование, данные которого легли в основу установления допустимого суточного воздействия для каждого элемента, представлен в приложении № 3. Поскольку существующих данных недостаточно для установления допустимого суточного воздействия для всех путей введения иридия,

осмия, родия и рутения допустимое суточное воздействие для этих элементов установлено на основе их схожести с палладием.

94. Факторы, рассматриваемые при оценке безопасности с целью установления допустимого суточного воздействия, представлены ниже в порядке убывания их значимости:

а) наиболее вероятная степень окисления элемента в лекарственном средстве;

б) воздействие на человеческий организм и данные о безопасности, если они несут необходимую информацию;

в) наиболее релевантное исследование на животных;

г) путь введения;

д) релевантная конечная точка (точки).

95. Для некоторых примесей элементов, рассматриваемых в настоящем разделе, существуют стандарты суточного потребления в отношении пищевых продуктов, воды, воздуха и вредных воздействий на рабочем месте. При необходимости подобные стандарты допускается принимать во внимание при оценке безопасности и установлении допустимого суточного воздействия.

96. Обычно при установлении допустимого суточного воздействия использовались данные самого длительного исследования на животных. Если наиболее релевантным признавалось не самое длительное исследование на животных, то в индивидуальной оценке безопасности приводилось обоснование подобного выбора.

97. При оценке безопасности и установлении допустимого суточного воздействия для ингаляционного пути введения предпочтение отдавалось исследованиям, в которых использовались растворимые соли (при их наличии), а не твердые частицы. В зависимости от доступных данных

допустимого суточного воздействия для ингаляционного пути введения основывались либо на информации о местной токсичности (для дыхательной системы), либо о системной токсичности. Для допустимого суточного воздействия, установленного для ингаляционного пути введения (а также, в зависимости от обстоятельств, перорального и парентерального путей введения), дозы стандартизировались с учетом приема в течение 24 часов, 7 дней.

98. В отсутствие данных и (или) если доступных данных недостаточно для оценки безопасности парентерального или ингаляционного пути введения, для подсчета допустимого суточного воздействия на основе допустимого суточного воздействия для перорального введения использовались модифицирующие факторы, учитывающие биодоступность при пероральном введении:

а) биодоступность при пероральном введении $< 1\%$: деление на модифицирующий фактор 100;

б) биодоступность при пероральном введении $\geq 1\%$ и $< 50\%$: деление на модифицирующий фактор 10;

в) биодоступность при пероральном введении $\geq 50\%$ и $< 90\%$: деление на модифицирующий фактор 2; и

г) биодоступность при пероральном введении $\geq 90\%$: деление на модифицирующий фактор 1.

99. Если не было данных о биодоступности при пероральном введении или о пределах вредного воздействия на рабочем месте, использовалось допустимое суточное воздействие, рассчитанное путем деления допустимого суточного воздействия при пероральном введении на значение модифицирующего фактора равное 100.

Другие пути введения

100. Допустимое суточное воздействие устанавливается для перорального, парентерального и ингаляционного путей введения. Если необходимо установление допустимого суточного воздействия для других путей введения, то для их вычисления можно использовать принципы, описанные в настоящем разделе. В результате проведенной оценки установленное допустимое суточное воздействие допускается повышать или понижать. Процесс установления допустимого суточного воздействия для другого пути введения включает следующее:

а) берут пероральное допустимое суточное воздействие, указанное в приложении № 7, как отправную точку для получения допустимого суточного воздействия для определенного пути введения. При надлежащем научном обосновании более подходящей отправной точкой может также служить парентеральное или ингаляционное допустимое суточное воздействие;

б) оценивают вероятность возникновения местных реакций при предполагаемом пути введения элемента:

если есть вероятность возникновения местных реакций, оценивают необходимость изменения установленного допустимого суточного воздействия;

анализируют дозы (уровни) воздействия, при которых эти реакции могут быть сопоставимыми с нежелательной реакцией, которая учитывалась при установлении действующего допустимого суточного воздействия;

если местные реакции не предвидятся, то не требуется изменение утвержденного допустимого суточного воздействия;

в) при наличии возможности оценивают биодоступность элемента при использовании предполагаемого пути введения и сравнивают ее с биодоступностью элемента при использовании пути введения, для которого было установлено допустимое суточное воздействие. Если наблюдается отличие, то к утвержденному допустимому суточному воздействию может применяться модифицирующий фактор. Например, если местные реакции не предвидятся, и, если биодоступность элемента при пероральном введении составляет 50 %, а при предполагаемом пути введения – 10 %, может применяться модифицирующий фактор 5;

г) если предлагаемое допустимое суточное воздействие для нового пути введения выше чем ранее установленное допустимое суточное воздействие, показатели качества могут потребовать пересмотра.

Обоснование уровней примесей элементов, превышающих установленное допустимое суточное воздействие

101. В некоторых случаях допускаются более высокие уровни примесей элементов, чем установленное допустимое суточное воздействие). Эти случаи включают, помимо прочего, следующие ситуации:

- а) интермиттирующий режим дозирования;
- б) краткосрочный прием (то есть в течение 30 или менее дней);
- в) специфические показания (например, угрожающие жизни и редкие заболевания, нерешенные проблемы медицины).

102. Ниже приведены примеры обоснования повышенного уровня примеси элемента с помощью подфакторного подхода к модифицирующему фактору. Для обоснования повышенного уровня также могут использоваться другие подходы. Каждый предлагаемый

уровень, превышающий установленное допустимое суточное воздействие, должен подвергаться анализу со стороны уполномоченных органов (экспертных организаций) при регистрации лекарственных препаратов.

103. *Пример 1:* элемент X входит в состав лекарственного препарата для перорального применения. На основе имеющихся данных для элемента X, была определена доза, не оказывающая видимого нежелательного эффекта (NOAEL), составляющая 1,1 мг/кг/сутки. Модифицирующие факторы F_1 - F_5 были установлены на уровнях 5, 10, 5, 1 и 1, соответственно. Используя стандартный подход к модифицирующим факторам, описанным в приложении № 6, допустимое суточное воздействие рассчитывается по следующей формуле:

$$ДСВ = \frac{1,1 \frac{\text{мг}}{\text{кг} \times \text{сут}} \times 50 \text{ кг}}{5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 220 \text{ мкг/сут}$$

Модифицирующий фактор F_2 (по умолчанию равен 10) может быть поделен на два подфактора – один для токсикокинетики (ТК), другой для токсикодинамики, каждый из которых имеет диапазон от 1 до 3,16. Если период полуэлиминации из плазмы крови составляет 5 дней, модифицирующий фактор для ТК может быть понижен до 1,58 при приеме один раз в неделю (~ 1 период полуэлиминации) и до 1 при приеме один раз в месяц (~ 5 периодов полуэлиминации). Используя подфакторный подход к F_2 , предлагаемый уровень содержания элемента X при приеме один раз в неделю может рассчитываться по следующей формуле:

$$ДСВ = \frac{1,1 \frac{\text{мг}}{\text{кг} \times \text{сут}} \times 50 \text{ кг}}{5 \times (1,58 \times 3,16) \times 5 \times 1 \times 1} = 440 \text{ мкг/сут}$$

Для практических целей данное значение далее округляется до 400 мкг/сутки.

104. *Пример 2:* Подход на основе модифицирующего фактора для ТК также может использоваться для примесей элементов, значение которых не было установлено с использованием подхода на основе модифицирующего фактора. Для элемента Z пероральное допустимое суточное воздействие рассчитывалось с использованием минимального уровня риска (MRL), равного 0,02 мг/кг/сутки. В научных источниках указывается, что период полуэлиминации составляет 4 дня. Данный элемент присутствует в качестве примеси в препарате для перорального применения, который применяется один раз в три недели (~ 5 периодов полуэлиминации). Исходя из элиминации элемента в соответствии с кинетикой первого порядка установленное допустимое суточное воздействие, равное 1000 мкг/сутки, модифицируется следующим образом:

$$\text{ДСВ} = \frac{0,02 \frac{\text{мг}}{\text{кг} \times \text{сут}} \times 50 \text{ кг}}{\frac{1}{3,16}} = 3,16 \text{ мг/сут}$$

Для практических целей данное значение округляется до 3000 мкг/сутки.

Лекарственные препараты для парентерального применения

105. Для лекарственных препаратов для парентерального применения с максимальным суточным объемом введения не более 2 литров, максимальный суточный объем введения может использоваться для расчета допустимых концентраций на основе допустимого суточного воздействия. Для лекарственных препаратов, чей суточный объем

введения в соответствии с маркировкой и (или) клинической практикой может превышать 2 литра (например, физиологический раствор, декстроза, полное парентеральное питание, растворы для промывания), для расчета допустимых концентраций на основе допустимого суточного воздействия может использоваться объем, равный 2 литрам.

4. Классификация элементов

106. Элементы, описываемые в настоящем Руководстве, делятся на три категории в зависимости от их токсичности и вероятности присутствия в лекарственном средстве. Вероятность наличия элементов зависит от нескольких факторов, в том числе: вероятность использования в фармацевтических процессах, вероятность того, что элемент является со-изолированной примесью с другими примесями элементов в материалах, используемых в фармацевтических процессах, а также наблюдаемая распространенность элемента в природе и его экологическое распределение. В настоящем Руководстве элементом с низкой распространенностью в природе и экологическим распределением считается элемент с зарегистрированной распространенностью ≤ 1 атома/ 10^6 атомов кремния. Система классификации предназначена для того, чтобы при оценке рисков особое внимание уделялось тем элементам, которые являются наиболее токсичными, и вместе с тем с определенной долей вероятности могут входить в состав лекарственных средств (см. таблицу 9). Классы примесей элементов:

а) класс 1: Элементы As, Cd, Hg и Pb являются наиболее токсичными для человека и не используются совсем или же используются с большой осторожностью при производстве лекарственных средств. Их присутствие в лекарственных средствах обычно связано с часто используемыми

материалами (например, природными минеральными веществами, выступающими в качестве вспомогательных веществ). В связи с исключительным статусом этих четырех элементов, в процессе оценки рисков необходимо проводить проверку на вероятность контаминации для всех потенциальных источников примесей элементов и всех путей введения. По результатам оценки рисков определяются те компоненты, для которых может понадобиться дополнительный контроль, который в некоторых случаях может включать проведение испытаний на элементы класса 1. Не обязательно для всех компонентов понадобятся испытания на примеси элементов класса 1; испытания должны проводиться только в том случае, если при оценке рисков они будут сочтены необходимой мерой контроля для обеспечения соответствия допустимого суточного воздействия;

б) класс 2: Считается, что токсичность элементов данного класса для человека зависит от пути введения. Элементы класса 2 подразделяются на два подкласса: 2А и 2В, в зависимости от относительной вероятности их наличия в лекарственном средстве:

элементы класса 2А имеют относительно высокую вероятность присутствия в лекарственном средстве и поэтому требуют проведения оценки рисков для всех потенциальных источников примесей элементов и путей введения (как было указано). К элементам класса 2А относятся: Со, Ni и V;

элементы класса 2В имеют низкую вероятность присутствия в лекарственном средстве ввиду их низкой распространенности и низкого потенциала к со-изоляции с другими материалами. В результате они могут не включаться в оценку рисков, если они не добавляются намеренно в процессе производства лекарственных субстанций, вспомогательных

веществ или других компонентов лекарственного средства. Примеси элементов класса 2В включают: Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se и Tl;

в) класс 3: Элементы данного класса обладают относительно низкой токсичностью при использовании перорального пути введения (высокое допустимое суточное воздействие, как правило, > 500 мкг/сутки), но иногда их следует включать в оценку рисков для ингаляционного и парентерального путей введения. Эти элементы могут не включаться в оценку рисков для перорального пути введения, если только они не используются намеренно в процессе производства. Для лекарственных препаратов для парентерального и ингаляционного введения следует оценивать вероятность присутствия подобных примесей элементов во время проведения оценки рисков за исключением случаев, когда допустимое суточное воздействие для определенного пути введения превышает 500 мкг/сутки. К элементам класса 3 относятся: Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb и Sn.

107. Примеси элементов, для которых не были установлено допустимое суточное воздействие из-за их низкой токсичности и (или) различий в региональных принципах регулирования, не рассматриваются в данном руководстве. Если подобные примеси элементов присутствуют или включаются в состав лекарственного средства, то они регулируются другими руководствами и/или региональными правилами и практиками, которые могут быть применимы к определенным элементам (например, Al при нарушении функции почек; Mn и Zn для пациентов с нарушением функции печени) или аспектам качества готового лекарственного средства (например, присутствие примесей W в терапевтических белках). Примерами подобных элементов являются: Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W и Zn.

5. Оценка рисков и контроль примесей элементов

108. При разработке методов контроля примесей элементов в лекарственных средствах следует учитывать принципы управления рисками при обеспечении качества, изложенные в главе II части III Правил надлежащей производственной практики. Оценка рисков должна основываться на научных знаниях и принципах и объединять вопросы безопасности для пациентов и понимание природы лекарственного препарата и процесса его производства. В случае с примесями элементов оценка рисков, связанных с лекарственным препаратом, будет направлена на анализ уровней содержания примесей элементов в лекарственном препарате по отношению к допустимому суточному воздействию. Информация для подобной оценки рисков включает, помимо прочего, данные, полученные заявителем, информацию, предоставленную производителями лекарственной субстанции и (или) вспомогательных веществ, и (или) данные официальных публикаций.

109. Заявитель должен надлежащим образом задокументировать процедуру оценки рисков и принципы контроля примесей. Объем мер и степень соблюдения установленных процедур оценки риска должны быть пропорциональны уровню риска. Использование установленных процедур оценки риска (утвержденных инструментов и (или) формальных процедур, например, стандартных операционных процедур) не всегда является подходящим и обязательным. Использование неформальных процессов управления рисками (эмпирических инструментов и (или) внутренних процедур) также может считаться приемлемым.

Общие принципы

110. Для целей настоящего Руководства процесс оценки рисков подразделяется на 3 этапа:

а) идентификация известных и потенциальных источников примесей элементов, которые могут присутствовать в лекарственном средстве;

б) анализ наличия определенной примеси элемента в лекарственном средстве посредством определения наблюдаемого или прогнозируемого уровня содержания примеси и сравнения его с установленным допустимым суточным воздействием;

в) обобщение и документирование данных оценки рисков. Анализ приемлемости используемых мер контроля или определение дополнительных мер контроля, которые могли бы использоваться для ограничения содержания примесей элементов в лекарственных средствах.

111. Во многих случаях все три этапа рассматриваются одновременно. Итогом оценки рисков может быть результат последовательных мер, направленных на разработку окончательного подхода к обеспечению такого уровня потенциальных примесей элементов, который не превышал бы допустимое суточное воздействие.

Потенциальные источники примесей элементов

112. При рассмотрении процесса производства лекарственных средств можно выделить широкие категории потенциальных источников примесей элементов.

а) остаточные примеси, возникающие в результате намеренного добавления элементов (например, катализаторов) в процессе производства фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ или других компонентов лекарственного средства. Оценка рисков, связанных с

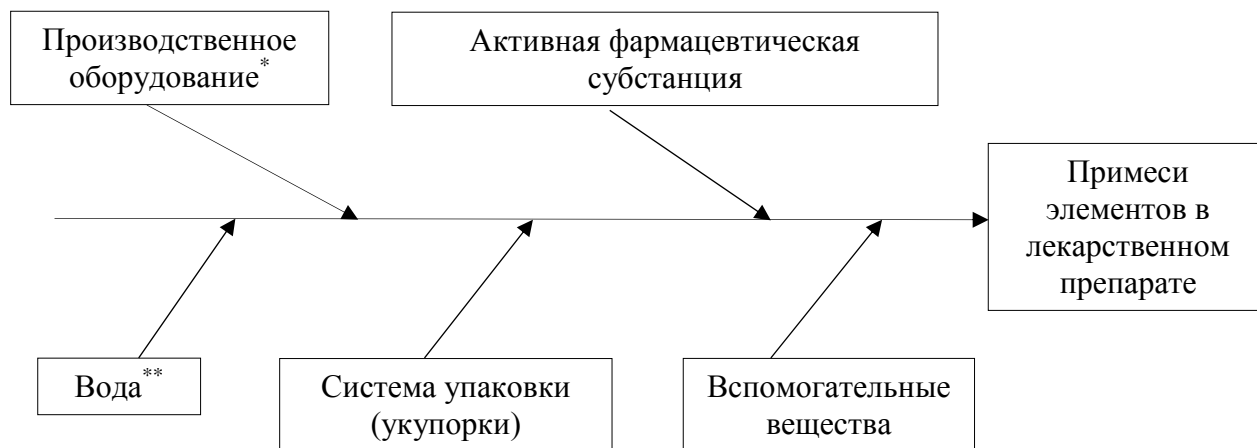
фармацевтической субстанцией, должна включать вероятность включения примесей элементов в состав лекарственного средства;

б) примеси элементов, которые не добавляются намеренно, но которые могут потенциально присутствовать в фармацевтической субстанции, воде или вспомогательных веществах, используемых для получения лекарственного средства;

в) примеси элементов, которые могут потенциально быть занесены в фармацевтическую субстанцию и (или) лекарственный препарат в результате их взаимодействия с производственным оборудованием;

г) примеси элементов, которые могут потенциально попадать в фармацевтическую субстанцию и лекарственный препарат в результате их взаимодействия с материалами упаковки.

113. На изображенной ниже диаграмме представлены примеры типичных материалов, оборудования и компонентов, которые используются в производстве лекарственных препаратов. Каждый из них может приводить к возникновению примесей элементов в лекарственном препарате за счет любого отдельного или любой комбинации потенциальных источников, перечисленных выше. В процессе оценки рисков должны учитываться потенциальные загрязнения, возникающие из любого из этих источников, в целях определения суммарного загрязнения лекарственного препарата примесями элементов.



* Риск загрязнения примесями элементов можно сократить за счет понимания производственного процесса, выбора оборудования, квалификации оборудования и соблюдения требований Правил надлежащей производственной практики.

** Риск загрязнения примесями элементов через воду можно сократить посредством соблюдения фармакопейных требований к качеству воды, если в производственном процессе (процессах) используется очищенная вода или вода для инъекций.

Идентификация потенциальных примесей элементов

114. Потенциальные примеси элементов, возникающие из-за намеренного использования катализаторов и неорганических реактивов:

если в процессе производства намеренно используется какой-либо из элементов, указанных в таблице 9 он должен рассматриваться при оценке рисков. Потенциальные примеси, относящиеся к данной категории, обладают известными характеристиками подлинности, а методы контроля примесей элементов, легко поддаются описанию и определению.

115. Потенциальные примеси элементов, которые могут присутствовать в активных фармацевтических субстанциях и (или) вспомогательных веществах:

в некоторых активных фармацевтических субстанциях и (или) вспомогательных веществах могут присутствовать некоторые примеси элементов, даже если они не используются намеренно в процессе

производства. Вероятность загрязнения лекарственного препарата подобными элементами должна отражаться в оценке рисков.

116. Для перорального пути введения оценка рисков должна включать анализ вероятности загрязнения лекарственного препарата примесями элементов класса 1 и класса 2А. Для парентерального и ингаляционного путей введения оценка рисков должна включать анализ вероятности загрязнения лекарственного препарата примесями элементов класса 1, класса 2А и класса 3 в соответствии с классификацией, представленной в таблице 9.

117. Потенциальные примеси элементов, возникающие в результате взаимодействия с производственным оборудованием:

попадание примесей элементов в препарат из данного источника может быть ограниченным, и вид примесей элементов, которые следует учитывать при оценке рисков, будет зависеть от оборудования, которое используется в производстве лекарственного препарата. Знание производственного процесса, выбор и квалификация оборудования, соблюдение Правил надлежащей производственной практики обеспечивают низкий уровень загрязнения примесями, связанными с производственным оборудованием. Потенциальные специфические примеси элементов должны анализироваться на основе знаний о составе компонентов производственного оборудования, которые контактируют с компонентами лекарственного средства. Оценка рисков, связанных с данным источником примесей элементов, потенциально может применяться для многих лекарственных препаратов, для которых используются похожие технологические линии и процессы.

118. Как правило, процессы, используемые для получения определенной активной фармацевтической субстанции, являются гораздо

более агрессивными, чем процессы, используемые для производства лекарственного препарата, в отношении потенциала загрязнения примесями элементов, связанными с производственным оборудованием. Уровень загрязнения примесями элементов, связанными с производственным оборудованием, как правило, бывает ниже для лекарственного средства, чем для активной фармацевтической субстанции. Однако если знание и понимание процессов свидетельствуют об обратном, заявитель должен учитывать вероятность попадания в лекарственное средство примесей элементов, связанных с производственным оборудованием, в оценке рисков (например, экструзии горячего расплава).

119. Примеси элементов, возникающие в результате взаимодействия с системой упаковки (укупорки):

идентификация потенциальных примесей элементов, которые могут возникать в результате взаимодействия с материалами упаковки, должна основываться на научном понимании вероятных взаимодействий между определенным видом лекарственного препарата и его упаковкой. Если анализ материалов показывает, что система упаковки (укупорки) не содержат примесей элементов, не требуется проводить дополнительную оценку рисков. Считается, что вероятность попадания элементов в твердые лекарственные формы минимальна и не требует дополнительного рассмотрения при оценке рисков. Для жидких и мягких лекарственных форм существует более высокая вероятность загрязнения примесями элементов, которые могут возникать в результате взаимодействия препарата с материалами упаковки, во время периода его хранения. Следует проводить исследования для выявления потенциальных примесей, которые могут попадать в субстанцию или лекарственный

препарат из системы упаковки (укупорки) (после промывки, стерилизации, облучения). Данный источник примесей элементов, как правило, рассматривается во время анализа системы упаковки (укупорки), которую предполагается использовать для лекарственного препарата.

120. Факторы, которые следует учитывать (для жидких и мягких лекарственных форм), включают в себя (но не ограничены ими):

- а) гидрофильность или гидрофобность;
- б) ионный состав;
- в) рН;
- г) температуру (холодовая цепь в сравнении с комнатной температурой и условия обработки);
- д) площадь контактной поверхности;
- е) состав контейнера или состав лекарственного препарата;
- ж) заключительную стерилизацию;
- з) процесс упаковки (укупорки);
- и) стерилизацию компонентов;
- к) длительность хранения.

Элементные примеси, которые необходимо анализировать
при оценке рисков, связанных с производством
лекарственных препаратов

121. В таблице 9 даны указания по включению тех или иных примесей элементов в общую оценку рисков, связанных с производством лекарственных препаратов. Данная таблица применяется ко всем источникам примесей элементов в лекарственном препарате.

Таблица 9

Элементные примеси, которые следует анализировать при оценке рисков

Элемент	Класс	Если элемент используется преднамеренно (для всех путей введения)	Если элемент не используется намеренно		
			Пероральный путь введения	Парентеральный путь введения	Ингаляционный путь введения
1	2	3	4	5	6
Cd	1	да	да	да	да
Pb	1	да	да	да	да
As	1	да	да	да	да
Hg	1	да	да	да	да
Co	2A	да	да	да	да
V	2A	да	да	да	да
Ni	2A	да	да	да	да
Tl	2B	да	нет	нет	нет
Au	2B	да	нет	нет	нет
Pd	2B	да	нет	нет	нет
Ir	2B	да	нет	нет	нет
Os	2B	да	нет	нет	нет
Rh	2B	да	нет	нет	нет
Ru	2B	да	нет	нет	нет
Se	2B	да	нет	нет	нет
Ag	2B	да	нет	нет	нет
Pt	2B	да	нет	нет	нет
Li	3	да	нет	да	да
Sb	3	да	нет	да	да
Ba	3	да	нет	нет	да

Элемент	Класс	Если элемент используется преднамеренно (для всех путей введения)	Если элемент не используются намеренно		
			Пероральный путь введения	Парентеральный путь введения	Ингаляционный путь введения
Mo	3	да	нет	нет	да
Cu	3	да	нет	да	да
Sn	3	да	нет	нет	да
Cr	3	да	нет	нет	да

Оценка

122. Существует два возможных исхода процесса идентификации потенциальных примесей элементов:

а) в процессе оценки рисков не удастся идентифицировать ни одной потенциальной примеси элемента. Следует документально оформить результаты, а также дополнительную информацию и данные, полученные в ходе оценки рисков;

б) в процессе оценки рисков удастся идентифицировать 1 или более примесей элементов. При проведении оценки рисков любой обнаруженной потенциальной примеси, следует рассмотреть источники данной обнаруженной примеси элемента или примесей, документально оформить результаты анализа и дополнительную информацию.

123. При оценке рисков заявитель может использовать информацию о потенциальных примесях элементов, предоставленную поставщиками активной фармацевтической субстанции, вспомогательных веществ, материалов систем упаковки (укупорки) и производственного

оборудования. Дополнительные данные, которые используются в такой оценке риска, могут быть взяты из разных источников, которые включают следующие, но не ограничиваются ими:

- а) имеющиеся научные данные об элементе;
- б) научные публикации;
- в) данные, полученные при аналогичных процессах;
- г) информация или данные, предоставленные поставщиком;
- д) результаты испытаний компонентов лекарственного препарата;
- е) результаты испытаний лекарственных препаратов.

124. В ходе оценки рисков следует учитывать ряд факторов, которые также могут влиять на уровень содержания потенциальных примесей в лекарственном препарате. Данные факторы включают следующие, но не ограничиваются ими:

- а) эффективность удаления примесей элементов на дальнейших этапах обработки;
- б) распространенность элементов в природе (особенно это важно для тех категорий примесей, которые не добавляются намеренно);
- в) имеющиеся данные о диапазонах содержания примесей элементов, полученные из специфических источников;
- г) состав лекарственного препарата.

Краткий обзор процесса оценки рисков

125. Краткий обзор оценки рисков осуществляется путем анализа релевантных данных о конкретном препарате или компоненте и ее сопоставления с информацией и сведениями о различных препаратах и процессах с целью идентификации предположительно присутствующих в лекарственном средстве значимых примесей элементов.

126. В кратком обзоре следует рассматривать фактический уровень наблюдаемого или предполагаемого содержания примесей элементов по сравнению с допустимым суточным воздействием примеси элемента. Для определения фактического наблюдаемого уровня содержания примеси элемента, используется контрольное значение предельного содержания, которое составляет 30 % от допустимого суточного воздействия, установленной для лекарственного средства. Контрольное значение предельного содержания может использоваться для принятия решения о необходимости в дополнительных методах контроля.

127. Если ожидается, что общий уровень всех примесей элементов в лекарственном средстве составит менее 30 % допустимого суточного воздействия, то, при условии, что заявитель надлежащим образом рассмотрел данные и продемонстрировал наличие подходящих методов контроля примесей элементов, дополнительный контроль не требуется.

128. Если по результатам оценки рисков не удалось продемонстрировать, что уровень содержания примесей элементов не превышает контрольное пороговое значение, то необходимо назначить такие методы контроля, которые позволили бы подтвердить, что уровень содержания примесей элементов не превышает допустимое суточное воздействие для лекарственного средства.

129. При применении контрольного порогового значения для лекарственных препаратов следует учитывать вариабельность уровня содержания примеси элемента. Причинами вариабельности могут служить:

- а) вариабельность аналитического метода;
- б) вариабельность уровня содержания примеси элемента в конкретных источниках;

в) вариабельность уровня содержания примеси элемента в лекарственном средстве.

130. При подаче регистрационного досье, при отсутствии другого обоснования, уровень и вариабельность примеси элемента может быть установлен путем предоставления данных 3 репрезентативных промышленных серий продукции или 6 репрезентативных опытно-промышленных серий компонента или компонентов или лекарственного препарата. Для некоторых препаратов, отличающихся естественной вариабельностью (например, вспомогательных веществ), могут потребоваться дополнительные данные.

131. Допускается применение различных подходов к составлению краткого обзора оценки рисков и документальному оформлению ее результатов, которые могут включать: составление таблиц, отчетов и приведение заключений оценки. В кратком обзоре следует указывать обнаруженные примеси элементов, их источники и критерии приемлемости.

Особые вопросы, касающиеся лекарственных препаратов,
полученных биотехнологическими методами

132. Для лекарственных препаратов, получение которых происходит с помощью биотехнологий (биотехнологические лекарственные препараты), риск содержания примесей элементов в количествах, вызывающих опасения относительно безопасности таких препаратов, на этапах производства фармацевтической субстанции, считается низким. Это обусловлено следующими причинами:

а) в производстве биотехнологических лекарственных препаратов, элементы, если это не установлено особо, не используются в качестве катализаторов или реактивов;

б) элементы в незначительных количествах прибавляют в питательные среды на этапе выращивания клеточных культур, не накапливая их, при этом дальнейшая обработка связана с их значительным разведением (либо удалением);

в) стандартные схемы очистки, используемые при производстве биотехнологических лекарственных препаратов, такие как экстракция, хроматографирование и диализ или ультрафильтрация (диафильтрация) (УФ(ДФ)) позволяют снизить содержание элементов, занесенных в клеточную культуру на этапе ферментации или в результате контакта с производственным оборудованием, до пренебрежимо малых уровней. В таком случае, как правило, не требуется выполнения специфических методов контроля, направленных на обнаружение примесей элементов, вплоть до получения биотехнологической фармацевтической субстанции. В случаях, когда фармацевтическая субстанция, полученная с помощью биотехнологий, содержит синтетические структуры (например, конъюгаты антител с лекарственными препаратами), следует использовать соответствующие методы контроля низкомолекулярных компонентов на присутствие в них примесей элементов.

133. Тем не менее, при получении биотехнологических лекарственных препаратов следует рассматривать потенциальные источники примесей элементов, задействованные в производстве лекарственных препаратов (например, вспомогательные вещества), а также другие естественные источники. Следует оценить пользу от использования данных источников для готовых лекарственных

препаратов, поскольку, чаще всего, они поступают в процесс производства лекарственных препаратов на таких этапах, после которых, как правило, уже не проводится очистка от примесей элементов. Факторы риска, которые следует рассмотреть в целях проведения такой оценки, должны включать вид вспомогательных веществ, условия обработки и их подверженность контаминации под действием факторов окружающей среды (например, контролируемые зоны для стерильного производства и использование очищенной воды) и общую частоту приема лекарственного препарата.

6. Контроль примесей элементов

134. Контроль примесей элементов является частью всеобщей стратегии контроля лекарственных препаратов и используется для того, чтобы уровень содержания примеси элементов не превышал допустимое суточное воздействие. В тех случаях, когда уровень содержания примеси элемента может превысить контрольный порог, предпринимают дополнительные меры, способствующие тому, чтобы их содержание не превышало допустимое суточное воздействие. Подходы, которых может использовать заявитель, включают следующие, но не ограничиваются ими:

а) модификация этапов производственного процесса, которая приведет к сокращению содержания примесей элементов посредством специфических или неспецифических мероприятий по очистке до значений, не превышающих порога контроля;

б) выполнение внутрипроизводственных и предшествующих началу производства видов контроля, разработанных с целью ограничения концентрации примесей элементов в лекарственном препарате (ниже порога контроля);

в) установление предельных значений для вспомогательных веществ или материалов (например, синтетических промежуточных продуктов);

г) установление предельных значений для фармацевтической субстанции;

д) установление предельных значений для лекарственного препарата;

е) выбор соответствующей системы упаковки (укупорки).

135. В соответствии с принципами, приведенными в требованиях к спецификациям в Руководстве по составлению нормативного документа, в отношении примесей элементов допускается выполнять периодические испытания.

136. Информация по контролю за примесями элементов, представленная в регистрационном досье, должна включать в себя краткое изложение результатов оценки рисков, соответствующих необходимым данным и описание установленных методов контроля для ограничения содержания примесей элементов.

7. Преобразование допустимого суточного воздействия в пределы концентрации

137. Допустимое суточное воздействие, выраженное в микрограммах в сутки (мкг/сутки), устанавливает максимально допустимое количество каждого элемента, которое может содержаться в максимальной суточной дозе лекарственного препарата. Поскольку допустимое суточное воздействие отражает только суммарное воздействие лекарственного препарата, для оценки примесей элементов в лекарственных препаратах или их компонентах его можно преобразовывать в концентрации. Варианты, предложенные в настоящем разделе, описывают некоторые допустимые подходы к установлению концентраций для примесей

элементов, содержащихся в лекарственных препаратах или компонентах и гарантируют, что допустимое суточное воздействие не будет превышено в лекарственном препарате. Заявитель может выбирать любые из предложенных вариантов, пока полученные разрешенные концентрации не будут гарантировать соответствие лекарственных препаратов установленному допустимому суточному воздействию. При выборе какого-либо специфического варианта, заявитель должен знать или иметь представление о суточной дозе лекарственного препарата. Допустимые пределы концентрации используются:

а) в качестве инструмента оценки рисков при сравнении наблюдаемого и ожидаемого уровней по отношению к допустимому суточному воздействию;

б) в обсуждениях с поставщиками методов контроля на этапах, предшествующих производственной обработке, которые гарантировали бы, что поступление примеси с лекарственным препаратом не превышает допустимого суточного воздействия;

в) для установления целевых концентраций на этапе разработки методов внутрипроизводственного контроля примесей элементов;

г) для передачи информации, касающейся контроля примесей элементов, в документах, предназначенных для подачи в уполномоченные органы государств-членов.

138. Существует множество источников попадания примесей в лекарственные препараты. При применении любого из представленных ниже вариантов, прежде, чем рассчитывать максимальную допустимую концентрацию в остающихся компонентах (вспомогательных веществах и активной фармацевтической субстанции) следует брать в расчет те примеси элементов, которые способны попадать в лекарственный

препарат при контакте с системой упаковки (укупорки) или в результате производственного процесса. Если на этапе оценки рисков было установлено, что системы упаковки (укупорки) и производственное оборудование не повышают уровень содержания примесей в лекарственном препарате, то рассматривать их не требуется. Если же такое действие системы упаковки (укупорки) и производственного оборудования наблюдается, то для расчета допустимой концентрации во вспомогательных веществах и фармацевтической субстанции вклад системы упаковки (укупорки) и производственного оборудования может быть учтен путем вычитания из допустимого суточного воздействия расчетного суточного поступления из этих источников.

139. Вариант 1: Общие разрешенные пределы концентрации элементов в компонентах лекарственного препарата, суточная доза которого не превышает 10 г.

Данный вариант не подразумевает, что все элементы присутствуют в лекарственном препарате в одной концентрации, а, скорее, предлагает упрощенный подход к вычислениям.

Предположим, что суточная доза (количество) лекарственного препарата не превышает 10 г, и, что примеси элементов, обнаруженные при проведении оценки рисков (целевые элементы) присутствуют во всех компонентах лекарственного препарата. С помощью формулы 2 и величины суточной дозы (составляющей в данном примере 10 г лекарственного препарата), вычисляют общую допустимую концентрацию целевого элемента в каждом компоненте лекарственного препарата. Данный подход позволяет установить фиксированную общую максимальную концентрацию каждого целевого элемента в микрограммах

на грамм каждого компонента. Перечень допустимых концентраций представлен в таблице 2 приложения № 7.

$$\text{Концентрация (мкг/г)} = \frac{\text{ДСВ элемента (мкг/сут)}}{\text{суточная доза лекарственного препарата (г/сут)}} \quad (2)$$

Если все компоненты лекарственного препарата не превышают концентраций, соответствующих варианту 1, по всем целевым элементам, определенным при проведении оценки рисков, то данные компоненты допускается использовать в лекарственном препарате в любых пропорциях. Пример использования данного варианта представлен в таблице 2 приложения № 8. Если допустимые концентрации, указанные в таблице 2 приложения № 7 не применимы, то следует пользоваться вариантами 2а, 2б или 3.

140. Вариант 2а: Общие разрешенные пределы концентрации элементов в отдельных компонентах лекарственного препарата, для лекарственных препаратов с установленной суточной дозой.

Данный вариант схож с вариантом 1, за исключением того, что суточная доза лекарственного препарата не обязательно должна равняться 10 г. Общая допустимая концентрация каждого элемента определяется с помощью формулы 2 и актуальной максимальной суточной дозы.

Данный подход позволяет установить фиксированную максимальную концентрацию каждого целевого элемента в микрограммах на грамм в каждом компоненте, основываясь на актуальной максимальной суточной дозе. Пример использования данного варианта представлен в таблице 3 приложения № 8.

Если все целевые элементы, определенные во время оценки рисков, находясь в составе всех компонентов лекарственного препарата, не превышают показателей концентрации, полученных с помощью варианта

1, то такие компоненты допускается использовать в лекарственном препарате в любых пропорциях.

141. Вариант 2б: Допустимые пределы концентрации элементов в отдельных компонентах лекарственного препарата с установленной суточной дозой.

Данный вариант требует дополнительной информации относительно потенциала специфических примесей элементов, которые способны присутствовать в определенных компонентах лекарственных препаратов. Заявитель может установить допустимые концентрации, отталкиваясь от распределения элементов в компонентах (например, более высокие концентрации в компонентах, в которых присутствует интересующий элемент). Для каждого элемента, потенциально присутствующего в компонентах лекарственного препарата, максимальная ожидаемая масса примеси элемента в готовом лекарственном препарате может быть вычислена путем умножения массы каждого компонента на допустимую концентрацию, установленную заявителем для каждого материала, и сложения всех компонентов лекарственного препарата, как показано в формуле 3. Общая масса примеси элемента в лекарственном препарате должна совпадать с допустимым суточным воздействием, представленными в таблице 1 приложения № 7, за исключением случаев, когда она определена, опираясь на другие разделы данного руководства. Если в результате оценки рисков было выявлено, что указанный элемент не является потенциальной примесью в указанном компоненте, то необходимости в установлении количественного показателя для такого элемента в таком компоненте нет. Данный подход допускает, что максимальная допустимая концентрация элемента в определенных компонентах лекарственного препарата может быть выше предела,

установленного в соответствии с вариантами 1 или 2а, и, в таком случае, это должно компенсироваться за счет более низких допустимых концентраций элементов в других компонентах лекарственного препарата. Для получения специфических для конкретных компонентов пределов содержания каждого элемента в каждом компоненте лекарственного препарата, которые обеспечат соответствие допустимого суточного воздействия, можно использовать формулу 3.

$$\text{ДСВ (мкг/сут)} \geq \sum_{k=1}^n C_k \times M_k \quad (3)$$

где:

n – общее число компонентов лекарственного препарата

k – индекс для каждого из n компонентов в лекарственном препарате

C_k – допустимая концентрация примеси элемента в k -ом компоненте (мкг/г)

M_k – содержание k -ого компонента в максимальной суточной дозе лекарственного препарата (г)

Пример использования данного варианта представлен в таблицах 4 и 5 приложения № 8.

142. *Вариант 3: Анализ готового препарата.*

Концентрацию каждого элемента в готовом лекарственном препарате можно измерить. Формулу 2 можно использовать с максимальной суточной дозой лекарственного препарата для вычисления максимальной допустимой концентрации примеси элемента. Пример использования данного варианта представлен в таблице 6 приложения № 8.

8. Состав вещества и иные аспекты, влияющие на оценку рисков

143. При известной токсичности разных видов одного и того же элемента, допустимое суточное воздействие устанавливается на основе данных о токсичности того химического элемента, который будет присутствовать в лекарственном средстве.

144. Если в оценке рисков прибегают к измерению примесей элементов, то, для оценки соответствия допустимого суточного воздействия, можно использовать общие уровни примесей элементов в лекарственных средствах. От заявителя не требуется представления информации о химических соединениях, однако такая информация может понадобиться при обосновании более низких или более высоких уровней, если обнаруженное химическое соединение является, соответственно, более или менее токсичным, чем химические соединения, которые использовались при определении допустимого суточного воздействия.

9. Аналитические процедуры

145. Определение примесей элементов должно проводиться с помощью соответствующих процедур, подходящих для их использования по назначению. В отсутствие иного обоснования, для каждой примеси элемента, которая была определена по результатам оценки рисков, как требующая контроля, должно проводиться специально установленное испытание. Следует прибегать к выполнению фармакопейных процедур или подходящих альтернативных методик определения уровней примесей элементов.

10. Управление жизненным циклом

146. Обязанности, касающиеся систем качества и менеджмента качества, описанные в главе III части III Правил надлежащей производственной практики, направлены на использование на каждом этапе жизненного цикла лекарственного препарата научных подходов, основанных на оценке рисков, что, таким образом, поддерживает непрерывное совершенствование на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата. Накопление знаний о лекарственном препарате и процессах должно быть управляемым процессом со стадии разработки и продолжаться на этапе его реализации вплоть до момента снятия лекарственного препарата с производства.

147. Знания, накопленные с помощью опыта и данных, полученных в процессе разработки и производства лекарственного препарата, используются для дальнейшей оптимизации понимания и выполнения процессов. Данная оптимизация может быть направлена на усиление контроля уровня содержания примесей элементов. В настоящее время имеется ограниченное количество доказательных данных по влиянию на человека примесей элементов, что обязывает заявителя выполнять необходимый набор процедур по их контролю. Дополнительные данные, при их получении, являются причиной внесения изменений в процедуры по контролю.

148. Если изменения лекарственного препарата или его компонентов способны изменять набор примесей элементов, входящих в его состав, то проводится пересмотр результатов оценки рисков, включая установленные процедуры по контролю примесей элементов. Такие изменения включают следующие, но не ограничиваются ими: изменение путей синтезирования, смена поставщиков вспомогательных веществ,

сырья, процессов, оборудования систем упаковки (укупорки) или оснащения. Все изменения должны происходить с соблюдением процесса управления внутренними изменениями и соответствующими актами органов Союза.

V. Примеси в существующих активных фармацевтических субстанциях

1. Общие положения и область применения

149. В настоящем разделе представлены указания по составлению регистрационных досье с точки зрения содержания и квалификации примесей в существующих активных фармацевтических субстанциях, произведенных путем химического синтеза и ранее уже используемых в Союзе или государстве-члене для которых имеется соответствующая статья в Фармакопее Союза, либо фармакопеех государств-членов, либо такая статья отсутствует. Использование слов «следует» или «должны» означает указание, невыполнение которого необходимо обосновать представлением соответствующих данных в составе регистрационного досье. В настоящем разделе не рассматриваются следующие виды фармацевтических субстанций:

биологические (биотехнологические);

пептидные;

олигонуклеотидные;

радиофармацевтические;

продукты ферментации и полусинтетические вещества, полученные из них;

растительные фармацевтические субстанции и необработанные продукты животного и растительного происхождения.

150. В отношении существующих активных фармацевтических субстанций применимы также положения раздела I настоящего Руководства.

2. Указание примесей в спецификации

151. Спецификация существующей активной фармацевтической субстанции должна включать перечень примесей и критерии приемлемости. Исследования стабильности, исследования по химической разработке и типовые анализы серий применяются для прогнозирования наличия таких примесей, которые способны проявиться в фармацевтической субстанции, произведенной с использованием предлагаемого процесса промышленного производства. Включение примесей в спецификацию существующей активной фармацевтической субстанции должно быть основано на примесях, определенных в сериях существующей активной фармацевтической субстанции произведенных с использованием предлагаемого процесса промышленного производства. Специфицированные примеси подразделяются на идентифицированные или неидентифицированные, и их следует отдельно указывать в спецификации фармацевтической субстанции.

152. Необходимо представить обоснование для включения примеси в спецификацию или исключения из нее. Такое обоснование должно включать обсуждение профилей примесей, наблюдаемых в сериях, вместе с рассмотрением профиля примесей серий, произведенных согласно предлагаемому процессу промышленного производства. Специфицированные идентифицированные примеси должны быть включены вместе со специфицированными неидентифицированными примесями, присутствующими на уровне, превышающем (>) порог

идентификации, указанный в таблице 1. Для примесей, которые, как установлено, являются необычайно активными или производят токсические или непредвиденные фармакологические эффекты, предел количественного определения (предел обнаружения) аналитических методик должен быть соразмерен уровню, на котором должны контролироваться данные примеси.

153. Если в спецификацию фармацевтической субстанции включаются специфицированные неидентифицированные примеси, заявителям следует также описать предпринятые попытки по идентификации, четко указать использованную процедуру и допущения, сделанные при установлении уровня примесей. Специфицированные неидентифицированные примеси следует указывать под соответствующим качественным аналитическим описательным обозначением (например, «неидентифицированная примесь А», «неидентифицированная примесь с относительным временем удерживания 0,9»). Следует включать общий критерий приемлемости, не превышающий (\leq) порог идентификации для любой неспецифицированной примеси, а также критерий приемлемости для суммарного содержания примесей (в соответствии с таблицей 1).

154. Таким образом, спецификация существующей активной фармацевтической субстанции должна включать, если применимо, следующий перечень примесей:

а) органические примеси:

каждая специфицированная идентифицированная примесь;

каждая специфицированная неидентифицированная примесь;

любая неспецифицированная примесь с критерием приемлемости не более (\leq) порога идентификации примеси, указанного в таблице 1;

суммарное содержание примесей;

- б) остаточные растворители;
- в) неорганические примеси.

3. Установление критериев приемлемости для примесей

155. При установлении критерия приемлемости для примеси в первую очередь необходимо установить указана ли эта примесь в Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопеех государств-членов или основных фармакопеех в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов. Если в частную фармакопейную статью включено предельное значение для специфицированной примеси, необходимо использовать в качестве критерия приемлемости значение не выше установленного фармакопейного предела.

156. Если уровень специфицированной примеси превышает предел, указанный в частной фармакопейной статье, то следует провести квалификацию примеси. Затем, если надлежащая квалификация была осуществлена, заявитель вправе направить обращение в Фармакопейный комитет Евразийского экономического союза о пересмотре критерия приемлемости примеси в фармакопейной статье Фармакопеи Союза.

157. Если в Фармакопее Союза и других фармакопеех, перечисленных в пункте 155, не установлен критерий приемлемости для указанной примеси, следует квалифицировать примесь путем сравнения с содержанием данной примеси в оригинальном или референтном лекарственном препарате (далее – препарат сравнения) или фармацевтической субстанции, используемой в препарате сравнения. Используемый критерий приемлемости должен соответствовать уровню, наблюдаемому у препарата сравнения или фармацевтической субстанции,

используемой в препарате сравнения. Другая возможность предусматривает определение критерия приемлемости на основании порога квалификации, подтвержденного научной литературой, данными по метаболизму или исследованиями токсичности.

158. В некоторых обстоятельствах может потребоваться установить критерий приемлемости ниже квалифицированного уровня, чтобы гарантировать качество фармацевтической субстанции. Например, если уровень значимой примеси метаболита слишком высок, возможно значительное влияние на другие показатели качества, такие как активность. В таком случае следует установить критерий приемлемости ниже квалифицированного уровня.

159. Критерий приемлемости для неспецифицированных примесей в спецификации существующей активной фармацевтической субстанции должен быть установлен на уровне не выше порога идентификации примеси, указанного в таблице 1, даже если в статье Фармакопеи Союза или других фармакопеях перечисленных в пункте 155, указан более высокий критерий приемлемости для неспецифицированных (иных) примесей. Если критерий приемлемости для неспецифицированных (иных) примесей в фармакопейной статье Фармакопеи Союза или других фармакопей, перечисленных в пункте 155, ниже порога идентификации примеси, указанного в таблице 1, в качестве критерия приемлемости следует использовать уровень, указанный в фармакопейной статье.

4. Квалификация примесей

160. Заявителю следует предоставить обоснование для установления критериев приемлемости примесей, которые включают вопросы безопасности.

161. Примесь считается квалифицированной при соблюдении одного или более из указанных ниже условий:

а) наблюдаемый уровень и предлагаемый критерий приемлемости для примеси не превышает уровня, выявляемого в препарате сравнения (референтном препарате);

б) примесь является значимым метаболитом активной фармацевтической субстанции;

в) наблюдаемый уровень и предлагаемый критерий приемлемости для примеси надлежащим образом обоснованы в научной литературе;

г) наблюдаемый уровень и предлагаемый критерий приемлемости для примеси не превышает уровня, надлежащим образом оцененного в исследованиях токсичности.

162. Если токсичность отдельной примеси или заданного профиля примесей может быть оценена с использованием приемлемой модели (например, с помощью анализа количественных соотношений структура-активность (QSAR Quantitative Structure-Activity Relationship)), такие результаты не считаются окончательными для целей квалификации.

Пороги квалификации

163. Рекомендуемые пороги квалификации, основанные на максимальной суточной дозе активной фармацевтической субстанции, представлены в таблице 1. Если этот порог квалификации превышен, следует проводить квалификацию примеси. В некоторых случаях для квалификации примесей может оказаться целесообразным повышение или снижение порогов квалификации. Например, если имеются доказательства того, что примесь в определенных классах лекарственных препаратов или терапевтических классах ранее была связана с развитием нежелательных

реакций у пациентов, может быть важным установление более низкого порога квалификации. И, наоборот, при отсутствии сомнений в безопасности, может оказаться целесообразным более высокое значение порога для квалификации примесей. Каждое регистрационное досье с альтернативными порогами квалификации будет рассматриваться в индивидуальном порядке с учетом таких вопросов, как популяция пациентов, эффекты класса препарата и исторические данные о безопасности.

Процедуры квалификации

164. Схема решений № 3: «Схема принятия решений в отношении идентификации и квалификации примесей для существующих активных фармацевтических субстанций.



Примечания:

¹ Более низкие пороговые значения могут считаться целесообразными, если примесь является необычайно токсичной.

² Например, позволяют ли данные безопасности для этой примеси или ее структурного класса, исключить воздействие на здоровье человека при имеющейся концентрации?

³ Отличие от аналогичной схемы для новых субстанций в разделе I настоящего Руководства, состоит в том, что примесь считается квалифицированной для существующей активной фармацевтической субстанции, если соблюдено одно или более из следующих условий:

наблюдаемый уровень и предлагаемый критерий приемлемости для примеси не превышает уровня, обоснованного для препарата сравнения;

примесь является значимым метаболитом фармацевтической субстанции;

наблюдаемый уровень и предлагаемый критерий приемлемости для примеси надлежащим образом обоснованы научной литературой;

наблюдаемый уровень и предлагаемый критерий приемлемости для примеси не превышает уровня, надлежащим образом оцененного в исследованиях токсичности.

⁴ Если сочтено желательным, то должен быть проведен минимальный скрининг (например, для определения генотоксического потенциала). Одно исследование по обнаружению точечных мутаций и одно по обнаружению хромосомных aberrаций (оба проводятся *in vitro*), считаются приемлемым минимальным скринингом генотоксичности.

⁵ При необходимости проведения исследований общей токсичности, следует спроектировать одно или несколько исследований, позволяющих сравнить неквалифицированный и квалифицированный материал. Продолжительность исследования должна основываться на имеющейся соответствующей информации, и оно должно проводиться на видах, наиболее вероятно позволяющих максимально увеличить потенциал обнаружения токсичности примеси. В каждом конкретном случае может считаться целесообразным проведение однократных исследований, особенно в отношении лекарственных препаратов для однократного применения. По общему правилу считается, что минимальная продолжительность исследования равна 14 дням, а максимальная продолжительность – 90 дням.

165. Схема решений № 3 описывает действия по квалификации примесей при превышении пороговых значений, приведенных в таблице 1. В некоторых случаях, снижение содержания примеси до уровня ниже порогового значения, может быть самым простым способом действий, чем предоставление дополнительных данных о безопасности. В качестве альтернативы в научной литературе могут быть представлены данные, достаточные для квалификации примеси. Исследования, которые считаются достаточными для квалификации примеси, будут зависеть от ряда факторов, включая популяцию пациентов, суточную дозу, а также способ и продолжительность приема лекарственного препарата. Такие исследования могут проводиться с активной фармацевтической

субстанцией, содержащей примеси, подлежащие контролю, хотя исследования с использованием выделенных примесей иногда могут быть приемлемы.

Сравнительные аналитические исследования

166. Примесь, содержащаяся в существующей активной фармацевтической субстанции, может быть квалифицирована путем сравнения профиля аналитических характеристик такой фармацевтической субстанции с профилем препарата сравнения (референтного препарата) с использованием одной и той же валидированной аналитической методики, пригодной для оценки стабильности (например, сравнительные исследования методом ВЭЖХ).

167. Любая специфицированная примесь, содержащаяся в существующей активной фармацевтической субстанции, считается квалифицированной, если ее содержание в этой субстанции, соответствует содержанию в препарате сравнения (референтном препарате).

Использование данных научной литературы и сведений о значимых метаболитах

168. Если содержание специфицированной идентифицированной примеси надлежащим образом обосновано в научной литературе, дальнейшая квалификация не требуется. Кроме того, примесь, являющаяся значимым метаболитом фармацевтической субстанции, обычно считается квалифицированной.

Исследования токсичности

169. Исследования токсичности представляют собой наиболее трудозатратный метод квалификации примесей. Следует проводить такие исследования только тогда, когда примеси невозможно квалифицировать одним из методов описанных в пунктах 172 – 174. Исследования предназначены для определения соединений, оказывающих общее токсическое или генотоксическое действие в экспериментальной системе. В случае их выполнения такие исследования могут проводиться с лекарственным препаратом или фармацевтической субстанцией, содержащими примеси, подлежащие контролю, хотя также могут использоваться и исследования с использованием выделенных примесей.

VI. Примеси в существующих лекарственных препаратах

1. Общие положения и область применения

170. В настоящем разделе представлены указания по предоставлению в регистрационном досье информации, относящейся к информированию, идентификации и квалификации примесей в существующих лекарственных препаратах, произведенных из существующих активных фармацевтических субстанций, полученных путем химического синтеза, а именно данных о примесях, которые классифицируются как продукты деградации в лекарственных препаратах, при подаче заявлений о регистрации существующих лекарственных препаратов и внесении изменений в их регистрационные досье. Использование слов «следует» или «должны» означает указание, невыполнение которого необходимо обосновать представлением соответствующих данных в составе регистрационного досье.

171. В настоящем разделе также представлены указания по установлению критериев приемлемости для продуктов деградации (в частности, для продуктов деградации активной фармацевтической субстанции или продуктов взаимодействия активной фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами и (или) системой упаковки (укупорки) в существующих лекарственных препаратах.

172. Для существующих лекарственных препаратов применимы указания приведенные в подразделах 2 – 4 раздела II настоящего Руководства.

2. Указание продуктов деградации в спецификации

173. Спецификация существующего лекарственного препарата должна включать в себя перечень продуктов деградации, которые, как ожидается, будут образовываться в процессе производства промышленных серий такого препарата и при его хранении в рекомендуемых условиях. Для характеристики профиля продуктов деградации можно использовать исследования стабильности, знания о путях деградации, исследования по разработке лекарственного препарата, результаты анализа серий, произведенных предлагаемым процессом производства.

174. Следует привести в регистрационном досье обоснование включения продуктов деградации в спецификацию существующего лекарственного препарата или исключения из нее. Важно, чтобы в обоснование входило обсуждение профиля продуктов деградации, наблюдаемых в исследованиях стабильности, а также в любой другой серии (сериях), произведенных в ходе фармацевтической разработки

лекарственного препарата и получения данных для регистрационного досье.

175. Специфицированные продукты деградации могут быть идентифицированными или неидентифицированными.

176. Специфицированные идентифицированные продукты деградации должны быть включены в спецификацию наряду с специфицированными неидентифицированными продуктами деградации, оцененными как присутствующие на уровне, превышающем ($>$) порог идентификации, указанный в таблице 2. Следует обеспечить, чтобы предел обнаружения и (или) количественного определения аналитических методик соответствовал уровню, на котором ожидается контроль продуктов деградации, для которых установлено или известно, что они высокоактивны или вызывают токсические или неожиданные фармакологические эффекты.

177. Для неидентифицированных продуктов деградации, перечисляемых в спецификации лекарственного препарата, следует четко указать использованную методику и сделанные допущения, при установлении уровня продукта деградации. Специфицированные неидентифицированные продукты деградации должны описываться соответствующим качественным аналитическим описательным обозначением (например, «неидентифицированный продукт деградации А», «неидентифицированный продукт деградации с относительным временем удерживания 0,9»). Также следует включить общий критерий приемлемости, не превышающий (\leq) порог идентификации для любого неспецифицированного продукта деградации (таблица 2), а также критерий приемлемости для суммарного содержания примесей.

178. Таким образом, в спецификацию существующего лекарственного препарата следует включить перечень следующих продуктов деградации (если применимо):

а) каждый специфицированный идентифицированный продукт деградации;

б) каждый специфицированный неидентифицированный продукт деградации;

в) любой неспецифицированный продукт деградации, критерий приемлемости которого составляет не более (\leq) значения порога идентификации (из таблицы 2);

г) суммарное содержание продуктов деградации.

3. Установление критериев приемлемости продуктов деградации

179. Следует устанавливать критерий приемлемости продуктов деградации не выше квалифицированного уровня. При установлении критериев приемлемости продукта деградации первым важным фактором является то, указан ли продукт деградации в Фармакопее Союза, а при отсутствии в ней – в фармакопее государств-членов или основных фармакопеех в соответствии с Концепцией гармонизации фармакопей государств-членов ЕАЭС. Если в одной из перечисленных фармакопей присутствует частная фармакопейная статья, которая включает предел для указанного специфицированного идентифицированного продукта деградации, следует устанавливать критерий приемлемости не выше официального допустимого предела.

180. Если уровень продукта деградации выше уровня, указанного в Фармакопее Союза и других фармакопеех, перечисленных в пункте 179, следует провести их квалификацию. Затем, если надлежащая

квалификация была осуществлена, заявитель может направить обращение в Фармакопейный комитет Евразийского экономического союза о пересмотре критерия приемлемости продукта деградации.

181. Если в Фармакопее Союза и других фармакопеях, перечисленных в пункте 179, не установлен критерий приемлемости для указанного продукта деградации, этот продукт деградации может быть квалифицирован путем сравнения с оригинальным или референтным лекарственным препаратом, критерий приемлемости должен соответствовать уровню, наблюдаемому у препарата сравнения. В других обстоятельствах может потребоваться установить критерий приемлемости ниже квалифицированного уровня, чтобы гарантировать качество лекарственного препарата. Например, если уровень значимой примеси метаболита слишком высок, это может серьезно повлиять на другие показатели качества, такие как активность. В этом случае следует установить критерий приемлемости продуктов деградации ниже квалифицированного уровня.

4. Квалификация продуктов деградации

182. Заявителю следует предоставить обоснование установления критериев приемлемости для продуктов деградации, включающие вопросы безопасности.

183. Специфицированный идентифицированный продукт деградации считается квалифицированным, если он удовлетворяет одному или нескольким из следующих условий:

а) наблюдаемый уровень и предлагаемый критерий приемлемости для продукта деградации не превышают уровень, наблюдаемый у препарата сравнения;

б) продукт деградации представляет собой значительный метаболит активной фармацевтической субстанции;

в) наблюдаемый уровень и предлагаемый критерий приемлемости для продукта деградации обоснованы в научной литературе;

г) наблюдаемый уровень и предлагаемый критерий приемлемости для продукта деградации не превышает уровень, который был адекватно оценен с помощью токсикологических исследований.

184. Хотя токсичность отдельного продукта деградации или заданного профиля продуктов деградации может быть оценена с использованием приемлемой модели (например, с помощью модели поиска количественных соотношений структура-активность (QSAR Quantitative Structure-Activity Relationship), результаты обычно не считаются окончательными для целей квалификации.

Пороги квалификации

185. Рекомендуемые пороги квалификации для продуктов деградации, основанные на максимальной суточной дозе лекарственного препарата, приведены в таблице 2. Когда эти пороги квалификации превышены, следует квалифицировать уровни продуктов деградации. В некоторых случаях для квалификации продуктов деградации может оказаться целесообразным повышение или снижение порогов квалификации. Например, если есть доказательство того, что продукт деградации в определенных классах лекарственных препаратов или терапевтических классах ранее был связан с побочными реакциями у пациентов, может быть важным установление более низкого порога квалификации. И, наоборот, при отсутствии сомнений в безопасности, может оказаться целесообразным более высокое значение порога для

квалификации продуктов деградации. Каждое регистрационное досье с альтернативными порогами квалификации необходимо проанализировать с учетом таких вопросов, как популяция пациентов, эффекты класса лекарственного препарата и ранее установленные данные о безопасности.

Процедуры проведения квалификации

186. Схема решений № 4: «Схема принятия решений в отношении идентификации и квалификации продуктов деградации для существующих лекарственных препаратов».



Примечание:

¹Более низкие пороговые значения могут считаться целесообразными, если продукт деградации является высокотоксичным.

²Например, позволяют ли данные безопасности для этого продукта деградации или его структурного класса, исключить воздействие на здоровье человека при имеющейся концентрации?

³Отличие от аналогичной схемы для новых лекарственных препаратов в разделе II настоящего Руководства, состоит в том, что продукт деградации считается квалифицированным для существующего лекарственного препарата, если соблюдено одно или более из следующих условий:

наблюдаемый уровень и предлагаемый критерий приемлемости для продукта деградации в существующем препарате не превышают уровня, обоснованного для препарата сравнения; продукт деградации является значимым метаболитом активной фармацевтической субстанции;

наблюдаемый уровень и предлагаемый критерий приемлемости для продукта деградации адекватно обоснованы научной литературой;

наблюдаемый уровень и предлагаемый критерий приемлемости для продукта деградации не превышает уровня, надлежащим образом оцененного в исследованиях токсичности.

⁴Если это обосновано, допускается проведен минимальный скрининг (например, для определения генотоксического потенциала). Одно исследование по обнаружению точечных мутаций и одно по обнаружению хромосомных aberrаций (оба проводятся *in vitro*), считаются приемлемым минимальным скринингом генотоксичности.

⁵При необходимости проведения исследований общей токсичности следует спроектировать одно или несколько исследований, позволяющих сравнить неквалифицированный и квалифицированный материал. Продолжительность исследования должна основываться на имеющейся соответствующей информации, и оно должно проводиться на видах, наиболее вероятно позволяющих максимально увеличить потенциал обнаружения токсичности продукта деградации. В каждом конкретном случае может считаться целесообразным проведение однократных исследований, особенно в отношении лекарственных препаратов для однократного применения. По общему правилу считается, что минимальная продолжительность исследования равна 14 дням, а максимальная продолжительность – 90 дням.

187. Схема решений № 4 описывает действия по квалификации продуктов деградации в существующем лекарственном препарате при превышении пороговых значений, приведенных в таблице 2. В некоторых случаях, снижение содержания продукта деградации (например, использование более защищенной системы упаковки (укупорки) или условий хранения) ниже порогового значения, может быть самым простым способом действий, чем предоставление дополнительных данных. В качестве альтернативы, в научной литературе могут быть представлены достаточные данные для квалификации продукта

деградации. Приемлемость исследований для квалификации продукта деградации, будет зависеть от ряда факторов, включая популяцию пациентов, суточную дозу, а также способ и продолжительность приема существующего лекарственного препарата. Такие исследования могут проводиться с использованием лекарственного препарата, содержащего продукты деградации, подлежащие контролю, хотя исследования с использованием выделенных продуктов деградации также могут иногда быть приемлемыми. Далее приводится описание методов квалификации продуктов деградации.

Сравнительные аналитические исследования

188. Продукт деградации, присутствующий в существующем лекарственном препарате, может быть квалифицирован путем сравнения аналитических параметров существующего лекарственного препарата с аналогичными параметрами препарата сравнения с использованием валидированной аналитической процедуры (например, сравнительное ВЭЖХ исследование). Если образцы препарата сравнения в той же лекарственной форме не доступны, то профиль аналитических характеристик можно сравнить с профилем другого лекарственного препарата с тем же способом применения (путем введения) и сходными характеристиками (например, таблетку с капсулой). Необходимо, чтобы при квалификации путем сравнительных аналитических исследований принимались во внимание максимальная суточная доза продукта деградации и способ применения (путь введения) обоих препаратов. Порог квалификации продукта деградации для конкретной лекарственной формы может быть не применим ко всем лекарственным препаратам, содержащим этот продукт деградации, если максимальные суточные дозы

или способы применения различны. Следует провести исследования стабильности с использованием сравнимых образцов (например, по возрасту образцов), для адекватного сравнения профилей продуктов деградации.

189. Продукт деградации, присутствующий в существующем лекарственном препарате, считается квалифицированным, если количество идентифицированного продукта деградации в этом лекарственном препарате соответствует уровню, наблюдаемому у препарата сравнения.

Научная литература и значимые метаболиты

190. Если уровень специфицированного идентифицированного продукта деградации адекватно обоснован в научной литературе, дальнейшая квалификация не требуется. Кроме того, продукт деградации, который также является значимым метаболитом активной фармацевтической субстанции, обычно считается квалифицированным.

Исследования токсичности

191. Исследования токсичности являются наиболее трудозатратным методом квалификации продуктов деградации. Их проводят в случае, если продукты деградации не могут быть квалифицированы ни одной из вышеуказанных процедур (подразделы 4.2.1 и 4.2.2). Исследования предназначены для обнаружения соединений, которые вызывают общетоксические или генотоксические эффекты в экспериментальных системах. Такие исследования должны проводиться с лекарственным препаратом или активной фармацевтической субстанцией, которые содержат подлежащие контролю продукты деградации, исследования

допускается проводить с использованием выделенных продуктов деградации.

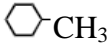

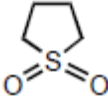



ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

к Руководству по изучению
примесей в лекарственных
средствах и установлению
требований к ним
в спецификациях

СПИСОК растворителей, включенных в раздел III «Остаточные растворители»

Растворитель	Другие названия	Структура	Класс
Анизол	Метоксибензол		класс 3
Ацетон	2-пропанон, Пропан-2-он	CH_3COCH_3	класс 3
Ацетонитрил		CH_3CN	класс 2
Бензол	Бензен		класс 1
1-бутанол	<i>н</i> -бутиловый спирт Бутан-1-ол	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	класс 3
2-бутанол	<i>втор</i> -бутиловый спирт, Бутан-2-ол	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	класс 3
Бутилацетат	Бутиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	класс 3
<i>трет</i> - бутилметилловый эфир	2-метокси-2-метилпропан	$(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$	класс 3
Гексан	<i>н</i> -гексан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	класс 2
Гептан	<i>н</i> -гептан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	класс 3
N,N-диметилацетамид	ДМА	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	класс 2
Диметилсульфоксид	Метилсульфинилметан, Метилсульфоксид, ДМСО	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	класс 3
N,N- диметилформамид	ДМФА	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	класс 2
1,2-диметоксиэтан	Диметиловый эфир	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	класс 2

Растворитель	Другие названия	Структура	Класс
	этиленгликоля, Моноглим, Диметилцеллозольв		
1,4-диоксан	<i>n</i> -диоксан, [1,4]диоксан		класс 2
Дихлорметан	Метиленхлорид	CH_2Cl_2	класс 2
1,2-дихлорэтан	<i>сим</i> -дихлорэтан, Этилен дихлорид, Этилен хлорид	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	класс 2
1,1-дихлорэтен	1,1-дихлорэтилен, Винилиден хлорид	$\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$	класс 1
1,2-дихлорэтен	1,2-дихлорэтилен Ацетилен дихлорид	$\text{ClHC}=\text{CHCl}$	класс 1
Изобутилацетат	Изобутиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	класс 3
Изопропилацетат	Изопропиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	класс 3
Ксилол*	Диметилбензол	 CH_3	класс 2
Кумол	Изопропилбензол, (1-метил)этилбензол, кумин		класс 3
Метанол	Метиловый спирт	CH_3OH	класс 2
Метилацетат	Метиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	класс 3
3-метил-1-бутанол	Изоамиловый спирт, Изопентиловый спирт, 3-метилбутан-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	класс 3
Метилбутилкетон	2-гексанон, Гексан-2-он	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCH}_3$	класс 2
Метилизобутилкетон	4-метилпентан-2-он, 4-метил-2-пентанон, МИБК	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	класс 2
<i>N</i> -метилпирролидон	1-метилпирролидин-2-он, 1-метил-2-пирролидинон		класс 2

Растворитель	Другие названия	Структура	Класс
2-метил-1-пропанол	Изобутиловый спирт, 2-метилпропанон-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	класс 3
Метилциклогексан	Циклогексилметан		класс 2
Метилэтилкетон	2-бутанон, МЭК, Бутан-2-он	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	класс 3
2-метоксиэтанол	Метилцеллозольв	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	класс 2
Муравьиная кислота	Метановая кислота	HCOOH	класс 3
Нитрометан		CH_3NO_2	класс 2
Пентан	<i>n</i> -пентан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	класс 3
1-пентанол	Амиловый спирт, Пентан-1-ол, Пентиловый спирт	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	класс 3
Пиридин			класс 2
1-пропанол	Пропан-1-ол, Пропиловый спирт	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	класс 3
2-пропанол	Пропан-2-ол, Изопропиловый спирт	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	класс 3
Пропилацетат	Пропиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	класс 3
Сульфолан	Тетрагидротиофен 1,1- диоксид		класс 2
Тetraгидрофуран	Тetraгидрофуран, Оксациклопентан		класс 2
Тетралин	1,2,3,4-тетрагидро- нафталин		класс 2
Толуол	Метилбензол		класс 2
1,1,1-трихлорэтан	Метилхлороформ	CH_3CCl_3	класс 1
1,1,2-трихлорэтилен	Трихлорэтилен	$\text{HC}l\text{C}=\text{CCl}_2$	класс 2
Тетрахлорметан	Тетрахлорид углерода, Углерод четырёххлористый	CCl_4	класс 1

Растворитель	Другие названия	Структура	Класс
Триэтиламин	N,N- Диэтилэтанами ТЭА	$N(CH_2CH_3)_3$	класс 3
Уксусная кислота	этановая кислота	CH_3COOH	класс 3
Формаид	Метанаид	$HCONH_2$	класс 2
Хлорбензол			класс 2
Хлороформ	Трихлорметан	$CHCl_3$	класс 2
Циклогексан	Гексаметилен		класс 2
Этанол	Этиловый спирт	CH_3CH_2OH	класс 3
Этилацетат	Этиловый эфир уксусной кислоты	$CH_3COOCH_2CH_3$	класс 3
Этиленгликоль	1,2-дигидроксиэтан, 1,2-этандиол	$HOCH_2CH_2OH$	класс 2
Этиловый эфир	Диэтиловый эфир, Этоксиэтан, 1,1'-оксибисэтан	$CH_3CH_2OCH_2CH_3$	класс 3
Этилформиат	Этиловый эфир муравьиной кислоты	$HCOOCH_2CH_3$	класс 3
2-этоксиэтанол	Целлозольв	$CH_3CH_2OCH_2CH_2OH$	класс 2

* Если не оговорено иное – смесь 60 % *m*-ксилола, 14 % *n*-ксилола, 9 % *o*-ксилола и 17 % этилбензола

ПРИЛОЖЕНИЕ № 2

к Руководству по изучению
примесей в лекарственных
средствах и установлению
требований к ним
в спецификациях

УКАЗАНИЯ

по представлению дополнительной информации
по остаточным растворителям

1. Информация о влиянии органических летучих растворителей на окружающую среду

Для остаточных растворителей, используемых в фармацевтическом производстве, допускается указывать установленные приемлемые уровни воздействия на окружающую среду, указанные в документах Всемирной Организации Здравоохранения («Критерии здоровья окружающей среды» (Environmental Health Criteria, EHC)), либо установленные в рамках Международной программы по химической безопасности (International Programme on Chemical Safety, IPCS) Всемирной Организации Здравоохранения. Основной целью указания таких сведений в регистрационном досье является защита человеческого здоровья и окружающей среды от возможного негативного влияния химических соединений в результате длительного воздействия. Методы, используемые для оценки максимальных, безопасных допустимых норм воздействия, обычно основываются на долгосрочных исследованиях. Если данные долгосрочных испытаний недоступны, допускается использовать данные краткосрочных испытаний с модификацией подхода, например,

использование более высоких модифицирующих факторов. Подход, описанный в разделе III настоящего Руководства, относится, прежде всего, к долгосрочным воздействиям или пожизненным воздействиям на население окружающей среды, в частности, воздуха, продовольствия, питьевой воды и др.

2. Информация об остаточных растворителях в активных фармацевтических субстанциях

Допустимые нормы воздействия указанные в настоящем Руководстве определены в соответствии с методологией и данными по токсичности, приведенными в документах Всемирной Организации Здравоохранения («Критерии здоровья окружающей среды» (Environmental Health Criteria, ЕНС)). При установлении допустимых норм воздействия производителем лекарственного средства должны быть приняты некоторые допущения относительно остаточных растворителей, которые используются в процессе синтеза и изготовления лекарственных средств, а именно:

а) пациенты (не все население) используют лекарственные средства для лечения болезней или для профилактики с целью предотвращения возникновения инфекции или болезни;

б) предположение о воздействии на продолжительность жизни пациента не обязательно для большинства лекарственных средств, но может рассматриваться как рабочая гипотеза, чтобы уменьшить риск для здоровья человека.

в) остаточные растворители являются неизбежными компонентами фармацевтического производства и зачастую являются составной частью лекарственных средств и вспомогательных веществ.

г) остаточные растворители не должны превышать рекомендуемые концентрации, кроме исключительных обстоятельств.

д) данные о токсикологических испытаниях, которые используются для определения приемлемых концентраций остаточных растворителей, должны быть зафиксированы с использованием соответствующих протоколов.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3

к Руководству по изучению
примесей в лекарственных
средствах и установлению
требований к ним в
спецификациях

МЕТОДЫ установления допустимых норм воздействия остаточных растворителей

Для оценки степени риска канцерогенных растворителей класса 1 используют метод Гейлора-Коделя (Gaylor-Kodell). Для установления допустимых норм воздействия экстраполяцию с использованием математических моделей следует применять только в тех случаях, когда есть достоверные данные о канцерогенности. Пределы воздействия для растворителей класса 1 могли быть определены с использованием высокого значения коэффициента корреляции (например, от 10 000 до 100 000) для определения максимальной недействующей дозы (no-observed-effect level, NOEL). Обнаружение и количественное определение этих растворителей следует проводить валидированными аналитическими методиками.

Пределы воздействия для растворителей класса 2 в разделе III настоящего Руководства были установлены путем вычисления значений допустимого суточного воздействия растворителей согласно общепринятым методикам определения допустимых норм воздействия в лекарственных средствах и методам, принятым Международной

программой по химической безопасности (IPCS) для оценки риска химических веществ в отношении здоровья человека. Метод расчета описан ниже для пояснения процедуры установления значений допустимого суточного воздействия. При использовании значений допустимого суточного воздействия, приведенных в таблице 6, данные вычисления проводить и представлять не требуется.

Значение допустимого суточного воздействия преимущественно получают на основании NOEL. Если значения NOEL неизвестны, могут быть использованы значения LOEL. Коэффициенты корреляции, предложенные для экстраполяции на человека, данных, полученных на животных, аналогичны «коэффициентам неопределенности», которые использованы в документах Всемирной Организации Здравоохранения («Критерии здоровья окружающей среды» (Environmental Health Criteria, ЕНС)). Во всех расчетах принимается предположение о 100 % системном воздействии вещества независимо от способа применения лекарственного препарата.

При исследованиях на животных значения допустимого суточного воздействия рассчитывают исходя из максимальной недеиствующей дозы (NOEL) или минимальной действующей дозы (LOEL) по формуле:

$$\text{ДСВ} = \frac{\text{NOEL} \times m}{F_1 \times F_2 \times F_3 \times F_4 \times F_5} \quad (1)$$

где:

ДСВ – допустимое суточное воздействие (мкг/сут)

NOEL – недеиствующая доза (мг/кг×сут)

m – масса тела «среднего человека» (кг)

F_n – коэффициенты корреляции.

F_1 – коэффициент корреляции для расчета экстраполяции между видами:

$F_1 = 1$ для данных, полученных в исследованиях у человека;

$F_1 = 5$ для экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на крысах;

$F_1 = 12$ для экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на мышах;

$F_1 = 2,5$ для экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на кроликах;

$F_1 = 2$ для экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на собаках;

$F_1 = 3$ для экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на обезьянах;

$F_1 = 10$ для экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на других животных.

F_1 рассчитывают как частное отношений площади поверхности тела к массе тела для соответствующего вида животного и человека, либо как частное отношений иных физиологических параметров, указанных в таблице к массе тела для соответствующего вида животного и человека.

$$F_1 = \frac{S_{\text{ж}}/m_{\text{ж}}}{S_{\text{ч}}/m_{\text{ч}}} = \frac{S_{\text{ж}} \times m_{\text{ч}}}{S_{\text{ч}} \times m_{\text{ж}}} \quad (2)$$

где:

$S_{\text{ж}}$ – площадь поверхности тела соответствующего животного (м^2);

$m_{\text{ж}}$ – масса тела соответствующего животного (кг);

$S_{\text{ч}}$ – площадь поверхности тела «среднего человека» (м^2);

$m_{\text{ч}}$ – масса тела «среднего человека» (кг).

Площадь поверхности тела рассчитывается следующим образом:

$$S = k \times m^{0,67} \quad (3)$$

где

m – масса тела ;

k – константа, значение которой принято равным 10.

Значения массы тела, используемые для расчета по формуле 3, приведены в таблице.

Таблица

Значения, используемые при расчетах по формуле 2.

Физиологический показатель	Значения
Масса крысы	425 г
Масса беременной крысы	330 г
Масса мыши	28 г
Масса беременной мыши	30 г
Масса морской свинки	500 г
Масса макаки-резус	2,5 кг
Масса кролика или крольчихи (беременной или нет)	4 кг
Масса гончей собаки (бигль)	11,5 кг
Дыхательный объем крысы	290 л/сут
Дыхательный объем мыши	43 л/сут
Дыхательный объем кролика	1 440 л/сут
Дыхательный объем морской свинки	430 л/сут
Дыхательный объем человека	28 800 л/сут
Дыхательный объем собаки	9 000 л/сут
Дыхательный объем обезьяны	1 150 л/сут
Потребление воды мышью	5 мл/сут
Потребление воды крысой	30 мл/сут
Потребление пищи крысой	30 г/сут

F_2 – коэффициент равный 10, учитывающий индивидуальную изменчивость видов. Значение коэффициента равное 10, если не обосновано иное, применяют для всех органических растворителей.

F_3 – коэффициент значимости данных, в зависимости от длительности исследований токсичности;

$F_3 = 1$ для исследований, которые длятся, по меньшей мере, в течение периода, равного половине продолжительности жизни животных (1 год для грызунов и кроликов, 7 лет для собак, кошек и обезьян).

$F_3 = 1$ для исследований репродуктивной токсичности, которые охватывают весь период органогенеза.

$F_3 = 2$ для исследований токсичности в течение 6 месяцев на грызунах, или 3,5 лет – не на грызунах.

$F_3 = 5$ для исследований токсичности в течение 3 месяцев на грызунах, или 2 лет – не на грызунах.

$F_3 = 10$ для исследований токсичности более короткой продолжительности, чем в случаях, указанных выше.

Для всех промежуточных исследований токсичности необходимо использовать более высокий коэффициент (например, для 9-месячных испытаний на грызунах используется коэффициент равный 2).

F_4 – коэффициент, который может применяться при высокой токсичности растворителя, например, негенотоксичной канцерогенности, нейротоксичности или тератогенности. Для учета данных, полученных в исследованиях репродуктивной токсичности используются следующие коэффициенты:

$F_4 = 1$ при эмбриональной токсичности, связанной с воздействием на организм матери;

$F_4 = 5$ для эмбриональной токсичности, не связанной с воздействием на организм матери;

$F_4 = 5$ для тератогенного эффекта, связанного с воздействием на организм матери;

$F_4 = 10$ для тератогенного эффекта, не связанного с воздействием на организм матери.

F_5 – переменный коэффициент, который следует применять, если NOEL не был установлен. Когда доступны только данные уровня LOEL то, в зависимости от уровня токсичности, допускается использовать значение данного коэффициента вплоть до 10.

В данных расчетах масса тела взрослого «среднего человека» любого пола принимается равной 50 кг. Эта относительно низкая масса обеспечивает дополнительный коэффициент безопасности по отношению к человеку стандартной массы 60 – 70 кг. Поскольку в определенных случаях взрослые пациенты могут иметь массу тела менее 50 кг, допускается в таких случаях при определении допустимого суточного воздействия использовать иные обоснованные коэффициенты. Если лекарственное средство, содержащее растворитель, предназначено для педиатрии, то необходимо сделать корректировку на более низкую массу тела.

В качестве примера применения расчетов ниже приведена оценка уровня допустимого суточного воздействия по итогам исследований 13 недельной токсичности ацетонитрила на мышах в ходе которых не было обнаружено серьезных токсикологических реакций. Для ацетонитрила установлено, что значение NOEL составляет 50,7 мг/(кг×сут). Допустимое суточное воздействие для ацетонитрила рассчитывается следующим образом:

$$ДСВ = \frac{50,7 \frac{\text{мг}}{\text{кг} \times \text{сут}} \times 50 \text{ кг}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4,22 \text{ мг/сут}$$

В данном примере расчета:

$F_1 = 12$, чтобы обеспечить экстраполяцию на человека данных, полученных при исследованиях на мышах;

$F_2 = 10$, позволяет учесть индивидуальную изменчивость;

$F_3 = 5$, поскольку продолжительность испытаний составила только 13 недель;

$F_4 = 1$, так как не было установлено серьезной токсичности ацетонитрила;

$F_5 = 1$, поскольку был определен уровень воздействия, не вызывающий эффекта.

Для перерасчета концентраций газов, используемых в ингаляционных исследованиях токсичности из ppm в мг/л или мг/м³, необходимо использовать уравнение состояния идеального газа:

$$PV = \frac{m}{M}RT$$

где:

p – давление газа (атм);

V – объем газа (л);

m – масса вещества (мг);

M – молярная масса вещества (мг/моль);

R – универсальная газовая постоянная ($\frac{\text{л} \times \text{атм}}{\text{моль} \times \text{К}}$);

T – температура при нормальных условиях (К).

В качестве примера применения расчета ниже приведена оценка исследований репродуктивной токсичности газовой смеси с парциальным давлением тетрахлорметана в 300×10^{-6} атмосфер при ингаляции у крыс:

$$\frac{m}{V} = \frac{p \times M}{R \times T} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ атм} \times 153840 \frac{\text{мг}}{\text{моль}}}{0,082 \frac{\text{л} \times \text{атм}}{\text{К} \times \text{моль}} \times 298 \text{ К}} = \frac{46,15}{24,45} \text{ мг/л} = 1,89 \text{ мг/л}$$

Для перевода в мг/м³ используется соотношение $1000 \text{ л} = 1 \text{ м}^3$.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4

к Руководству по изучению примесей
в лекарственных средствах и
установлению требований к ним в
спецификациях

УКАЗАНИЯ

**по составлению спецификаций остаточных растворителей
класса 1 и класса 2 в активных фармацевтических субстанциях**

1. Спецификации растворителей класса 1

В разделе III настоящего Руководства указано, что растворители класса 1 не должны использоваться при изготовлении активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов из-за их неприемлемой токсичности или вредного воздействия на окружающую среду. Однако если их использование неизбежно для производства лекарственного препарата с существенным терапевтическим результатом, то их концентрации подлежат ограничению согласно требованиям Фармакопеи Евразийского экономического союза, если нет иного обоснования.

Обоснование использования растворителя класса 1 в процессе производства активных фармацевтических субстанций может опираться на текущие научно-технические знания и этап использования этого растворителя. Например, использование растворителя класса 1 неизбежно

для конкретной химической реакции, или желаемый профиль чистоты можно получить, используя только растворитель класса 1. Если растворитель класса 1 участвует в более раннем этапе производственного процесса, и отсутствие этого растворителя доказано в подходящем промежуточном продукте, такой подход может быть приемлемым (например, химическая реакция Фриделя – Крафтса).

Максимально допустимый предел в промежуточном продукте или в конечной активной фармацевтической субстанции для растворителя класса 1, независимо от того, используется ли он в качестве растворителя, исходного материала, присутствует в виде побочного продукта или присутствует в растворителе, должен соответствовать ограничениям, указанным в разделе III Руководства, если нет иного обоснования (например, соотношения «польза – риск»).

Во всех случаях содержание растворителей класса 1 в готовой активной фармацевтической субстанции должно соответствовать требованиям раздела III Руководства, если субстанция испытывалась по этому показателю.

2. Растворители класса 1, используемые в качестве исходных материалов

В качестве исходных материалов могут быть использованы некоторые растворители класса 1, такие как бензол и 1,2-дихлорэтан.

Действительно, использование бензола в качестве исходного материала неизбежно, если бензол является структурным элементом активной фармацевтической субстанции.

Бензол, как исходный материал, обычно используется на самых ранних этапах синтеза, задолго до получения основного исходного

материала. Именно по этой причине в большинстве случаев бензол не упоминается в описании производственного процесса. Поэтому производителя, описывающего начало синтеза с бензола, не следует просить его удалить, если другой производитель может сослаться на путь синтеза с более позднего этапа процесса (на котором не будут подняты вопросы, связанные с использованием этого растворителя класса 1).

При использовании растворителей класса 1 в качестве исходных материалов они подлежат регулярному контролю либо в промежуточном продукте, либо в готовой активной фармацевтической субстанции.

3. Растворители класса 1 присутствующие в виде примесей

Бензол в активной фармацевтической субстанции может быть побочным продуктом химической реакции (например, реакция Гриньяра, когда используемый в избытке магнийгалоидфенил гидролизуется с получением бензола) или может возникать из другого растворителя, например, толуола или ацетона, в котором бензол представляет собой известную технологическую примесь.

Если растворитель класса 1 может присутствовать в другом растворителе (например, толуоле или ацетоне, содержащем бензол), обычный тест для этого растворителя класса 1 на промежуточном продукте или на готовой активной фармацевтической субстанции не требуется, если:

предел, применяемый к растворителю-инициатору, таков, что растворитель класса 1 будет присутствовать в активной фармацевтической субстанции в концентрации ниже предела, установленного в настоящем Руководстве, с учетом максимального вероятного уровня загрязнения

растворителем класса 1. При применении этого аргумента должна быть принята во внимание летучесть обоих растворителей в процессе высушивания;

с помощью валидированного метода было доказано, что концентрация растворителя класса 1 составляет не более 30 % от установленного предела в промежуточном веществе или готовой активной фармацевтической субстанции. Подтверждающие данные должны быть представлены в 6 последовательных пилотных партиях или 3 последовательных партиях промышленного масштаба;

спецификация используемого растворителя-инициатора включает в себя регулярно проводимое испытание и лимит для растворителя класса 1.

4. Спецификации растворителей класса 2

При использовании растворителей класса 2 в качестве исходных материалов или растворителей, обычно они подлежат регулярному контролю либо в промежуточном продукте, либо в готовой активной фармацевтической субстанции в зависимости от этапа (этапов) синтезов, на которых они используются.

Предел, установленный для растворителей класса 2 в активной фармацевтической субстанции, должен соответствовать требованиям раздела III Руководства.

5. Растворители класса 2, используемые на последнем этапе синтеза

Во всех случаях применения растворителя класса 2 на последнем этапе синтеза он подлежит регулярному контролю в готовой активной фармацевтической субстанции.

6. Растворители класса 2, используемые перед последним этапом синтеза

Растворители класса 2, используемые перед последним этапом синтеза, не должны быть включены в спецификацию активной фармацевтической субстанции, если на подходящем промежуточном продукте или на готовой активной фармацевтической субстанции было доказано, что содержание растворителей класса 2 не превышает 10 % от допустимого предела по концентрации (например, для ацетонитрила 41 ppm), указанного в разделе III настоящего Руководства. При испытании, содержание растворителей класса 2 в активной фармацевтической субстанции, конечно, должно соответствовать требованиям настоящего Руководства.

Для обоснования отказа от проведения обычного испытания для растворителей класса 2 в готовой активной фармацевтической субстанции или промежуточного продукта результаты содержания растворителей Класса 2 должны быть представлены из 6 последовательных пилотных серий или 3 последовательных серий промышленного масштаба промежуточного продукта или готовой активной фармацевтической субстанции.

7. Изменения процессов производства

При предложении внести изменения в процесс производства, в котором изначально было подтверждено, что концентрация растворителя класса 1 или класса 2 находится ниже установленного предела для обычного испытания, производителю следует рассмотреть влияние изменений процесса производства на концентрации растворителей и при необходимости повторить проверку.



ПРИЛОЖЕНИЕ № 5

к Руководству по изучению
примесей в лекарственных
средствах и установлению
требований к ним в
спецификациях

УКАЗАНИЯ

**по составлению спецификаций остаточных растворителей,
используемых при производстве готовых лекарственных препаратов**

1. Обоснование использования органических растворителей при производстве готового лекарственного препарата

Органические растворители могут использоваться при производстве лекарственных препаратов по разным причинам, например:

в качестве грануляционного растворителя при производстве таблеток;

входить в раствор для покрытия таблетки;

в виде растворителя для адгезивов, используемых при производстве трансдермальных пластырей;

в качестве растворителя для полимеров, используемых в производстве имплантатов.

Обоснование и выбор растворителей, используемых при производстве готовых лекарственных препаратов, должны быть включены в документацию по фармацевтическим разработкам. Например, в качестве растворителя для гранулирования и/или для подготовки раствора для покрытия таблеток можно предложить этанол, если будет доказано, что

активная фармацевтическая субстанция очень чувствительна к влажности. Применение органических растворителей, в ряде случаев нельзя избежать при необходимости введения в производство препарата некоторых полимеров. Использование растворителя класса 1 при производстве готового лекарственного препарата считается неприемлемым.

2. Спецификации готового лекарственного препарата с использованием органических растворителей при его производстве

Тест на органические остаточные растворители, используемые при производстве готовых лекарственных препаратов, должен быть включен в спецификации этого препарата. Результаты валидации процесса не считаются надлежащим образом оправдывающими отсутствие испытания остаточные растворители согласно спецификациям, но их можно использовать для обоснования пропуска этапа испытаний.

При использовании только растворителей класса 3, обычные испытания на потерю массы при высушивании с критерием приемлемости <0,5 % допустимы, если испытание проходит надлежащую валидацию на определение соответствующего растворителя (растворителей). В тех случаях, когда концентрацию остаточных растворителей класса 3 нельзя уменьшить до этого уровня (или) при использовании в производстве растворителей класса 2, следует использовать специальные (хроматографические) способы.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 6

к Руководству по изучению
примесей в лекарственных
средствах и установлению
требований к ним в
спецификациях

ПРИМЕРЫ **расчетов для установления пределов** **воздействия примесей элементов**

Допустимый уровень воздействия большинства элементов в составе примесей элементов определяется с помощью расчета значений допустимого суточного воздействия на основании процедур установления пределов воздействия для лекарственных препаратов и разработанного в рамках Международной программы по химической безопасности (IPCS) Всемирной организации здравоохранения метода оценки рисков для здоровья человека, связанных с воздействием химических веществ. Ниже приведены примеры расчетов для установления значения допустимого суточного воздействия. Если для получения допустимого суточного воздействия используется минимальный уровень риска (MRL), не требуется учитывать дополнительные модифицирующие факторы, поскольку они уже использованы при его расчете. Показатели единичного канцерогенного риска применяются для установления допустимого суточного воздействия с использованием уровня риска 1:100 000. Уровни допустимого суточного воздействия для ингаляционного пути введения допустимо могут быть получены с использованием пределов воздействия

на рабочем месте, применением модифицирующих факторов и учетом любых специфических воздействий примесей на дыхательную систему.

Допустимое суточное воздействие рассчитывают, исходя из дозы, не оказывающей видимых нежелательных эффектов (NOAEL), или наименьшей дозы, оказывающей явные нежелательные явления (LOAEL), полученных в наиболее актуальных экспериментах на животных, по формуле 1, приведенной в приложении № 3 к настоящему Руководству.

Допустимое суточное воздействие предпочтительно вычислять с использованием NOAEL. Если не было получено значения NOAEL, можно использовать LOAEL. Значения коэффициентов корреляции, предложенных для экстраполяции на человека, данных, полученных на животных, аналогичны «коэффициентам неопределенности», которые использованы в документах Всемирной Организации Здравоохранения («Критерии здоровья окружающей среды» (Environmental Health Criteria, ЕНС)) или «поправочным коэффициентам» («коэффициентам безопасности») «Фармакопейного форума».

Значения модифицирующих факторов F_1 - F_4 соответствуют значениям, указанным в приложении № 2 к настоящему Руководству. Значение модифицирующего фактора F_2 принимается равным 10 для всех примесей элементов в целом.

Для модифицирующего фактора F_5 принимаются следующие значения:

$F_5 = 1$ – для максимальной недействующей дозы препарата (NOEL);

$F_5 = 1 - 5$ – если определена доза лекарственного препарата, не оказывающая видимых нежелательных эффектов (NOAEL);

$F_5 = 5 - 10$ – если определена минимальная действующая доза лекарственного препарата (LOEL);

$F_5 = 10$ – если определена минимальная доза лекарственного препарата, приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (LOAEL).

Для установления уровня допустимого суточного воздействия для перорального пути введения для большинства элементов используются значения NOAEL и $F_5 = 1$, поскольку в ранее выполненных исследованиях не фиксировалась разница между NOAEL и NOEL, а токсичность при приеме дозы, выбранной для определения уровня допустимого суточного воздействия, не считалась «нежелательной».

В расчетах уровня допустимого суточного воздействия масса тела взрослого «среднего человека» любого пола принимается равной 50 кг. Эта относительно низкая масса обеспечивает дополнительный коэффициент безопасности по отношению к человеку стандартной массы 60 – 70 кг. Поскольку в определенных случаях взрослые пациенты могут иметь массу тела менее 50 кг, допускается в таких случаях при определении допустимого суточного воздействия использовать иные обоснованные коэффициенты. Так при установлении допустимого суточного воздействия свинца использовались данные, полученные в педиатрической популяции, поскольку считается, что дети наиболее чувствительны к этому элементу. Таким образом, данное допустимое суточное воздействие считается соответствующим для лекарственных препаратов, предназначенных для детей.

В качестве примера применения расчета ниже приведена оценка уровня допустимого суточного воздействия по итогам исследований токсичности кобальта на добровольцах при 90 дневном воздействии. NOAEL при кобальтовой полицитемии составляет 1 мг/сутки. Допустимое

суточное воздействие кобальта при этом исследовании рассчитывается следующим образом:

$$\text{ДСВ} = \frac{1 \frac{\text{мг}}{\text{сут}}}{1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1} = 0,05 \text{ мг/сут} = 50 \text{ мкг/сут}$$

В этом примере:

$F_1 = 1$, так как исследование проведено с участием человека;

$F_2 = 10$ поскольку индивидуальная изменчивость признака у людей высокая;

$F_3 = 2$, потому что исследование длилось 90 дней,

$F_4 = 1$, поскольку не было обнаружено тяжелой токсичности,

$F_5 = 1$, поскольку была установлена величина NOAEL.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 7

К Руководству по изучению
примесей в лекарственных
средствах и установлению
требований к ним в
спецификациях

ЗНАЧЕНИЯ

Установленные для допустимого суточного
воздействия примесей элементов

Таблица 1

Допустимое суточное воздействие примесей элементов¹

Элемент	Класс ²	Допустимое суточное воздействие при пероральном пути введения, мкг/сутки	Допустимое суточное воздействие при парентеральном пути введения, мкг/сутки	Допустимое суточное воздействие при ингаляционном пути введения, мкг/сутки
Кадмий (Cd)	1	5	2	3
Свинец (Pb)	1	5	5	5
Мышьяк (As)	1	15	15	2
Ртуть (Hg)	1	30	3	1
Кобальт (Co)	2А	50	5	3
Ванадий (V)	2А	100	10	1
Никель (Ni)	2А	200	20	5
Таллий (Tl)	2В	8	8	8
Золото (Au)	2В	100	100	1
Палладий (Pd)	2В	100	10	1
Иридий (Ir)	2В	100	10	1
Осмий (Os)	2В	100	10	1

Элемент	Класс ²	Допустимое суточное воздействие при пероральном пути введения, мкг/сутки	Допустимое суточное воздействие при парентеральном пути введения, мкг/сутки	Допустимое суточное воздействие при ингаляционном пути введения, мкг/сутки
Родий (Rh)	2В	100	10	1
Рубидий (Ru)	2В	100	10	1
Селен (Se)	2В	150	80	130
Серебро (Ag)	2В	150	10	7
Платина (Pt)	2В	100	10	1
Литий (Li)	3	550	250	25
Сурьма (Sb)	3	1 200	90	20
Барий (Ba)	3	1 400	700	300
Молибден (Mo)	3	3 000	1 500	10
Медь (Cu)	3	3 000	300	30
Олово (Sn)	3	6 000	600	60
Хром (Cr)	3	11 000	1 100	3

¹ Допустимое суточное воздействие (мкг/сутки), установлено на основании имеющихся данных о безопасности и применяется к новым лекарственным препаратам. В данной таблице Допустимое суточное воздействие округлено до 1 или 2 значащих цифр для удобства применения на практике. Значения допустимого суточного воздействия, которые меньше 10, имеют 1 значащую цифру и округлены до ближайшего целого числа. Значения допустимого суточного воздействия, которые больше 10, округлены до 1 или 2 значащих цифр в установленном порядке. Правила округления применяемые в этой таблице, допускается использовать к значениям допустимого суточного воздействия, рассчитанным для других способов применения.

² Данная классификация соответствует классификации, приведенной в подразделе 4 раздела IV Руководства.

Значения, приведенные в таблице 2 представляют собой допустимые концентрации примесей элементов в лекарственных препаратах, активных фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществах, выраженные в микрограммах на грамм. Эти предельные значения

концентрации предназначены для использования при выборе варианта 1, описанного в приложении № 8 к настоящему Руководству, для оценки содержания примесей элементов в лекарственных средствах, суточная доза которых не более 10 граммов. Эта таблица основана на данных, содержащихся в таблице 1.

Таблица 2

Допускаемые концентрации примесей элементов для варианта 1

Элемент	Класс	Концентрация для перорального пути введения, мкг/г	Концентрация для парентерального пути введения, мкг/г	Концентрация для ингаляционного пути введения, мкг/г
Cd	1	0,5	0,2	0,3
Pb	1	0,5	0,5	0,5
As	1	1,5	1,5	0,2
Hg	1	3	0,3	0,1
Co	2A	5	0,5	0,3
V	2A	10	1	0,1
Ni	2A	20	2	0,5
Tl	2B	0,8	0,8	0,8
Au	2B	10	10	0,1
Pd	2B	10	1	0,1
Ir	2B	10	1	0,1
Os	2B	10	1	0,1
Rh	2B	10	1	0,1
Ru	2B	10	1	0,1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1	0,7
Pt	2B	10	1	0,1
Li	3	55	25	2,5

Элемент	Класс	Концентрация для перорального пути введения, мкг/г	Концентрация для парентерального пути введения, мкг/г	Концентрация для ингаляционного пути введения, мкг/г
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1 100	110	0,3

ПРИЛОЖЕНИЕ № 8

К Руководству по изучению
примесей в лекарственных
средствах и установлению
требований к ним в
спецификациях

ПРИМЕРЫ расчетов при определении уровней примесей и оценке рисков их воздействия

1. Примеры преобразования допустимого суточного воздействия в допустимую концентрацию примесей элементов

Вариант 1: Разрешенные общие пределы концентрации примесей элементов из различных составных компонентов лекарственных препаратов для ежедневного применения в дозах не более 10 г.

Для этого примера рассмотрим твердый лекарственный препарат для приема внутрь с максимальной суточной дозой 2,5 г, содержащий 9 компонентов (одна активная фармацевтическая субстанция и 8 вспомогательных веществ, в соответствии с таблицей.1). Поскольку суточная доза этого препарата не превышает максимальную (10 грамм), можно пользоваться значениями концентрации примесей элементов, приведенными в таблице 2 приложения № 7 к Руководству. Ввиду того, что в варианте 1 определена общая допустимая концентрация примесей, все 9 компонентов могут присутствовать в составе препарата в любой пропорции. При синтезировании лекарственного препарата используются катализаторы на основе Pd и Ni, а также, исходя из оценки рисков, требуется обратить внимание на Pb, As, Cd, Hg и V. Максимальная суточная доза каждой из примесей элементов в составе лекарственного

препарата приводится в таблице 2. При этом предполагается, что каждая примесь элемента присутствует в нем в концентрации, указанной в таблице 2 приложения № 7 к Руководству. Максимально возможная суточная доза примеси элемента определяется, исходя из фактической ежедневно принимаемой дозы лекарственного препарата и указанного в таблице 2 приложения № 7 к Руководству предела концентрации этой примеси элемента (концентрация умножается на фактическое ежедневное потребление препарата, составляющее 2,5 грамма). Максимальная суточная доза для каждой из примесей элементов не является суммой значений в отдельных столбцах таблицы 2.

Этот расчет показывает, что по содержанию ни одна из примесей элементов не превышает допустимое суточное воздействие этих примесей. Таким образом, если эти концентрации не превышены ни в одном из компонентов, гарантируется, что максимальное суточное потребление примесей в препарат не выходит за рамки допустимого суточного воздействия по каждой из идентифицированных примесей элементов.

Таблица 1

Максимальное ежедневное потребление компонентов
лекарственного препарата

Компонент	Ежедневное потребление, г
АФС	0,200
Микрокристаллическая целлюлоза	1,100
Лактоза	0,450
Фосфат кальция	0,350
Кросповидон	0,265
Стеарат магния	0,035
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,060

Компонент	Ежедневное потребление, г
Диоксид титана	0,025
Оксид железа	0,015
Лекарственный препарат	2,500

Таблица 2

Допустимые концентрации,
приведенные в таблице 2 приложения № 7 к Руководству
(исходя из однородных концентраций и суточной дозы
лекарственного препарата в 10 грамм)

Компонент или уровень воздействия	Максимальная разрешенная концентрация, мкг/г						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Активная фармацевтическая субстанция	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Микрокристаллическая целлюлоза	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Лактоза	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Фосфат кальция	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Кросповидон	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Стеарат магния	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Диоксид титана	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Оксид железа	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Максимальное ежедневное потребление (мкг)	1,25	3,75	1,25	7,5	25	25	50
Допустимое суточное воздействие (мкг/сутки)	5	15	5	30	100	100	200

Вариант 2а: Разрешенные общие пределы концентрации примесей элементов из различных составных компонентов лекарственных препаратов для ежедневного применения в определенных дозах.

Для этого примера рассмотрим тот же твердый лекарственный препарат для приема внутрь в максимальной суточной дозе 2,5 г, содержащий 9 компонентов (одна активная фармацевтическая субстанция и 8 вспомогательных веществ, в соответствии с таблицей 1), который рассматривался для варианта 1. Ввиду того, что в варианте 2а определена общая допустимая концентрация примесей, все 9 компонентов могут присутствовать в составе препарата в любой пропорции. При синтезировании лекарственного препарата используются катализаторы на основе Pd и Ni, а также, исходя из оценки рисков, требуется обратить внимание на Pb, As, Cd, Hg и V. Максимальная концентрация каждой из примесей элементов, идентифицированных в ходе оценки рисков, может быть рассчитана с помощью значений допустимого суточного воздействия, указанных в таблице 1 приложения № 7 и уравнения 1 в подразделе 7 раздела IV Руководства.

Максимально возможная суточная доза примеси элемента определяется, исходя из фактической ежедневно принимаемой дозы лекарственного препарата и указанного в таблице 3 предела концентрации этой примеси элемента (концентрация умножается на фактическое ежедневное потребление препарата, составляющее 2,5 грамма). Максимальная суточная доза для каждой из примесей элементов не является суммой значений в отдельных столбцах таблицы 3.

Этот расчет также показывает, что по содержанию ни одна из примесей элементов не превышает допустимого суточного воздействия этих примесей. Таким образом, поскольку эти концентрации не превышены ни в одном из компонентов, гарантируется, что максимальное суточное потребление примесей в препарате не выходит за рамки

допустимого суточного воздействия по каждой из идентифицированных примесей элементов.

Четырёхкратное увеличение допустимой концентрации в варианте 2а по сравнению с пределами концентрации, указанными для варианта 1, объясняется использованием для расчетов суточных доз лекарственного препарата в 10 и 2,5 г, соответственно.

Таблица 3

Расчет максимально допустимых концентраций, при условии однородных концентраций примесей в лекарственном препарате для ежедневного применения в определенных дозах

Компонент или уровень воздействия	Максимальная разрешенная концентрация (мкг/г)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Активная фармацевтическая субстанция	2	6	2	12	40	40	80
Микрокристаллическая целлюлоза	2	6	2	12	40	40	80
Лактоза	2	6	2	12	40	40	80
Фосфат кальция	2	6	2	12	40	40	80
Кросповидон	2	6	2	12	40	40	80
Стеарат магния	2	6	2	12	40	40	80
Гидроксипропилметилцеллюлоза	2	6	2	12	40	40	80
Диоксид титана	2	6	2	12	40	40	80
Оксид железа	2	6	2	12	40	40	80
Максимальное ежедневное потребление (мкг)	5	15	5	30	100	100	200
Допустимое суточное воздействие (мкг/сутки)	5	15	5	30	100	100	200

Вариант 2b: Разрешенные пределы концентрации примесей элементов из различных составных компонентов лекарственных средств для ежедневного применения в определенных дозах:

Для этого примера рассмотрим тот же самый твердый лекарственный препарат для приема внутрь в максимальной суточной дозе 2,5 грамма, содержащий 9 компонентов (одна активная фармацевтическая субстанция и 8 вспомогательных веществ, в соответствии с таблицей 1), который рассматривался для вариантов 1 и 2а. При синтезе активной фармацевтической субстанции используются катализаторы на основе Pd и Ni, а также, исходя из оценки рисков, требуется обратить внимание на Pb, As, Cd, Hg и V. При использовании варианта 2b рассматриваются состав лекарственного средства и дополнительные сведения о содержании каждой из примесей элементов в его компонентах. В нижеследующей таблице в качестве примера приведены данные об примесях элементов, которые могут попасть в препарат из источников, описанных в подразделе 5.5 раздела IV Руководства:

Таблица 4

Концентрации примесей элементов (мкг/г)
в компонентах лекарственного препарата

Компонент лекарственного препарата	Концентрация (мкг/г)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Активная фармацевтическая субстанция	<LoQ*	0,5	<LoQ	<LoQ	20	<LoQ	50
Микрокристаллическая целлюлоза	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ
Лактоза	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ
Фосфат кальция	1	1	1	1	**	10	5
Кросповидон	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ
Стеарат магния	0,5	0,5	0,5	0,5	**	<LoQ	0,5
Гидроксипропилметил-целлюлоза	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ

Компонент лекарственного препарата	Концентрация (мкг/г)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Диоксид титана	20	1	1	1	**	1	<LoQ
Оксид железа	10	10	10	10	**	2 000	50

* – LoQ – ниже предела обнаружения;

** – В ходе оценки рисков установлено, что Pd не являлся потенциальной примесью элемента; количественный результат не был получен.

Используя информацию, представленную в таблице 4, можно оценить различные сочетания потенциальных концентраций для каждой примеси элемента в каждом из компонентов препарата. В таблице 5 показан пример одного из сочетаний таких концентраций. В примере свинец обнаружен в двуокиси титана в высокой концентрации, но допустимое суточное воздействие не превышено благодаря малой доле этого компонента в лекарственном препарате и низким концентрациям свинца в других компонентах. Используя эти концентрации и процентное соотношение компонентов, можно определить содержание примесей элементов в препарате с помощью уравнения 2 (подраздел 7 раздела IV настоящего Руководства) и сравнить с установленным значением допустимого суточного воздействия. Концентрации, приведенные в таблице 5 подходят только для пропорций компонентов, приведенных в таблице 1.

Таблица 5

Пример указания возможных концентраций примесей элементов
в компонентах лекарственного препарата

Компонент	Возможная концентрация (мкг/г)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Активная фармацевтическая субстанция	<LoQ*	5	<LoQ	<LoQ	500	<LoQ	750

Компонент	Возможная концентрация (мкг/г)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Микрокристаллическая целлюлоза	0,5	5	1	5	**	<LoQ	<LoQ
Лактоза	0,5	5	1	5	**	<LoQ	<LoQ
Фосфат кальция	5	5	5	35	**	70	80
Кросповидон	0,5	5	1	5	**	<LoQ	<LoQ
Стеарат магния	5	10	5	125	**	<LoQ	100
Гидроксипропилметил-целлюлоза	2,5	5	1	5	**	<LoQ	<LoQ
Диоксид титана	50	40	10	35	**	20	<LoQ
Оксид железа	50	100	50	200	**	5 000	1200

* – LoQ – ниже предела обнаружения;

** – В ходе оценки рисков установлено, что Pd не являлся потенциальной примесью элемента; количественный результат не был получен.

Вариант 3: Анализ готового препарата. Для этого примера рассмотрим тот же самый твердый лекарственный препарат для приема внутрь в максимальной суточной дозе 2,5 грамма, содержащий 9 компонентов (одна активная фармацевтическая субстанция и 8 вспомогательных веществ), который рассматривался для вариантов 1 и 2a и 2b. При синтезировании лекарственного препарата используются катализаторы на основе Pd и Ni, а также, исходя из оценки рисков, требуется обратить внимание на Pb, As, Cd, Hg и V. Максимальную концентрацию каждой из примесей элементов в составе лекарственного препарата можно вычислить, подставив в уравнение 1 (подраздел 7 раздела IV Руководства) ежедневное потребление препарата и допустимое суточное воздействие примеси элемента. Общая масса каждой примеси элементов не должна превышать допустимое суточное воздействие.

Таблица 6

Расчет концентраций примесей для готового препарата,
ежедневная суточная доза которого составляет 2,5 г

Показатель	Максимальная разрешенная концентрация (мкг/г)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Содержание примеси в 1 г лекарственного препарата	2	6	2	12	40	40	80
Максимальное ежедневное потребление (мкг)	5	15	5	30	100	100	200

Иллюстративный пример оценки рисков
от примесей элементов

Предназначение следующего примера – продемонстрировать оценку рисков от примесей элементов. Этот пример приводится с иллюстративной целью, а не как единственный способ документировать оценку. Существует множество разных подходов к процессу оценки рисков и его документальному сопровождению.

В данном случае процесс рассматривается на примере препарата для приема внутрь, описанного в приложении 8. Оценивается твердый лекарственный препарат для приема внутрь в максимальной суточной дозе 2,5 грамма, содержащий 9 компонентов (1 активная фармацевтическая субстанция и 8 вспомогательных веществ). Для синтеза лекарственного препарата используются катализаторы на основе Pd и Ni.

Заявитель проводит оценку рисков, начиная с идентификации потенциальных примесей элементов и следуя процессу, описанному в подразделе 5 раздела IV настоящего Руководства. Поскольку у заявителя имелось ограниченное количество исторических данных о вспомогательных веществах, используемых в лекарственном средстве,

было решено, что этап оценки будет включать элементы класса 1 (As, Cd, Hg, Pb). В приведенной ниже таблице показана сводка результатов идентификационного этапа оценки.

Таблица 7

Идентификация потенциальных примесей элементов

Компонент	Потенциальные примеси элементов			
	намеренно добавленные примеси элементов	потенциальные примеси элементов, которые широко распространены в природе и/или могут присутствовать во вспомогательных веществах	потенциальные примеси элементов, связанные с взаимодействием с производственным оборудованием	потенциальные примеси элементов, связанные с взаимодействием с материалами упаковки
Активная фармацевтическая субстанция	Pd, Ni	As	Ni	нет
Микрокристаллическая целлюлоза	Нет	As, Cd, Hg, Pb	Нет	нет
Лактоза	Нет	As, Cd, Hg, Pb	Нет	нет
Фосфат кальция	Нет	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	нет
Кросповидон	Нет	As, Cd, Hg, Pb	Нет	нет
Стеарат магния	Нет	As, Cd, Hg, Pb	Ni	нет
Гидроксипропил-метилцеллюлоза	Нет	As, Cd, Hg, Pb	Нет	нет
Диоксид титана	Нет	As, Cd, Hg, Pb	V	нет
Оксид железа	Нет	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	нет

При оценке было идентифицировано семь возможных примесей элементов, требующих дополнительного анализа. Три из определенных элементов были найдены сразу в нескольких компонентах. Заявитель продолжил оценку рисков путем сбора информации у поставщиков и из опубликованных данных и литературы. Данные для отдельных компонентов, полученные в процессе оценки рисков представлены в таблице 8. Суммарные массы ежедневно поступающих в организм примесей элементов рассчитываются умножением ежедневного потребления компонента на концентрацию примесей.

Следующий шаг в оценке рисков – сравнение измеренного или спрогнозированного содержания примесей в препарате с контрольным пороговым значением с использованием информации, содержащейся в таблице 8, и выбор соответствующих действий.

Таблица 8

Оценка примесей элементов – оценка ежедневно поступающей доли каждой из примесей по отношению к общей массе примесей элементов в составе лекарственного препарата

Компонент	Ежедневное потребление, г	Измеренная концентрация (мкг/г)							Суммарная масса ежедневного потребления примесей элементов, мкг						
		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Активная фармацевтическая субстанция	0,2	<LoQ*	0,5	<LoQ	<LoQ	20	<LoQ	50	0	0,1	0	0	4	0	10
Микрокристаллическая целлюлоза	1,1	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ	0,11	0,11	0,11	0,11	0	0	0
Лактоза	0,45	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ	0,045	0,045	0,045	0,045	0	0	0
Фосфат кальция	0,35	1	1	1	1	**	10	5	0,35	0,35	0,35	0,35	0	3,5	1,75
Кросповидон	0,265	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ	0,0265	0,0265	0,0265	0,0265	0	0	0
Стеарат магния	0,035	0,5	0,5	0,5	0,5	**	<LoQ	0,5	0,0175	0,0175	0,0175	0,0175	0	0	0,0175
Гидрокси-пропилметил-целлюлоза	0,06	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ	0,006	0,006	0,006	0,006	0	0	0
Диоксид титана	0,025	20	1	1	1	**	1	<LoQ	0,5	0,025	0,025	0,025	0	0,025	0
Оксид железа	0,015	10	10	10	10	**	400	50	0,15	0,15	0,15	0,15	0	6	0,75
ИТОГО	2,5 г	-	-	-	-	-	-	-	1,2 мкг	0,8 мкг	0,7 мкг	0,7 мкг	4 мкг	9,5 мкг	12,5 мкг

* – LoQ – ниже предела обнаружения;

** – В ходе оценки рисков установлено, что Pd не являлся потенциальной примесью элемента; количественный результат не был получен.

Пример оценки рисков. Описание ввода данных

Элемент	Намеренно добавленные примеси (если используются в процессе производства) ¹	Примеси элементов, распространенные в природе и (или) присутствующие во вспомогательных веществах ²	Примеси от взаимодействия с производственным оборудованием ³	Примеси от взаимодействия с упаковкой ⁴	Суммарное количество примеси элемента, мкг ⁵	Приемлемая вариабельность доли примеси элемента ⁶	Контрольное пороговое значение ⁷	Действие ⁸
As	нет	примесь наблюдается во всех вспомогательных веществах и активной фармацевтической субстанции	нет	нет	0,8	да	4,5	дополнительных мер контроля не требуется
Cd	нет	примесь наблюдается во всех вспомогательных веществах	нет	нет	0,7	да	1,5	дополнительных мер контроля не требуется
Hg	нет	примесь наблюдается во всех вспомогательных веществах	нет	нет	0,7	да	9	дополнительных мер контроля не требуется
Pb	нет	примесь наблюдается во всех вспомогательных веществах	нет	нет	1,2	да	1,5	дополнительных мер контроля не требуется
Pd	катализатор активной фармацевтической субстанции	нет	нет	нет	4,0	да	30	дополнительных мер контроля не требуется

Элемент	Намеренно добавленные примеси (если используются в процессе производства) ¹	Примеси элементов, распространенные в природе и (или) присутствующие во вспомогательных веществах ²	Примеси от взаимодействия с производственным оборудованием ³	Примеси от взаимодействия с упаковкой ⁴	Суммарное количество примеси элемента, мкг ⁵	Приемлемая вариабельность доли примеси элемента ⁶	Контрольное пороговое значение ⁷	Действие ⁸
Ni	катализатор активной фармацевтической субстанции	наблюдается в 3 вспомогательных веществах	нет	нет	12,5	да	60	дополнительных мер контроля не требуется
V	нет	наблюдается в 3 вспомогательных веществах	нет	нет	9,5	да	30	дополнительных мер контроля не требуется

¹ Проверка компонентов препарата на любые элементы, намеренно добавленные при производстве (основным источником является активная фармацевтическая субстанция). Записываются элементы используемых компонентов для дальнейшего рассмотрения в ходе оценки.

² Идентификация любых потенциальных элементов или примесей, которые связаны со вспомогательными веществами, используемыми в изготовлении лекарственного препарата. Записывается источник (источники) для дальнейшего рассмотрения в ходе оценки.

³ Идентификация любых примесей элементов, которые точно или предположительно попадают в препарат при взаимодействии с производственным оборудованием. Записываются конкретные примеси элементов для дальнейшего рассмотрения в ходе оценки.

⁴ Идентификация любых примесей элементов, которые точно или предположительно попадают в препарат при взаимодействии с материалами упаковки. Записываются конкретные примеси элементов для дальнейшего рассмотрения в ходе оценки.

⁵ Вычисляется общее количество потенциальной примеси элемента в препарате путем суммирования количества примеси из разных компонентов.

⁶ Оценивается вариабельность содержания примесей элементов в компонентах.

⁷ Вводится контрольное пороговое значение для каждой идентифицированной потенциальной примеси элемента. Если вариабельность известна и находится в допустимых пределах, можно применять контрольное пороговое значение (30% от допустимого суточного воздействия) для каждой примеси элемента.

⁸Описание принятых мер – отсутствует, если значение в колонке 5 ниже или равно контрольному пороговому значению в колонке 7). Если у материала высокая вариабельность или превышено контрольное пороговое значение, определяется элемент для контроля.
