**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах** |  | **ОФС.1.1.0023** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.1.0023.18** |

|  |
| --- |
|  |

В настоящей фармакопейной статье приведены требования к контролю родственных примесей в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах, преимущественно синтетического и минерального происхождения.

Родственные примеси – технологические примеси и продукты деструкции действующего вещества. Родственные примеси и аналитические методики их определения описываются в соответствующем разделе фармакопейных статей на фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

В фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах должен осуществляться контроль родственных примесей, поскольку присутствие посторонних веществ в лекарственных средствах может влиять на их терапевтическую эффективность и безопасность.

Для аналитических методик, используемых для определения содержания примесей в лекарственных средствах, должна быть подтверждена их пригодность в соответствии с ОФС «Валидация аналитических методик».

При невозможности обнаружения и количественного определения каждой примеси в отдельности с помощью единой аналитической методики, допустимо использование нескольких методик для их контроля.

**Термины и определения**

***Примесь* –** любой компонент лекарственного средства, который не является фармацевтической субстанцией и/или вспомогательным веществом.

***Продукт деструкции* –** примесь, образующаяся в результате химического изменения фармацевтической субстанции в процессе производства и/или хранения лекарственного средства, и возникающая в результате воздействия, например, света, температуры, рН, воды или взаимодействия с материалом первичной упаковки и укупорочных средств.

***Технологическая примесь* –** примесь, присутствие которой обусловлено технологическим процессом производства фармацевтической субстанции.

***Идентифицированная примесь* –** примесь с установленным химическим строением.

***Неидентифицированная примесь* –** примесь, структура которой не установлена, и которая определяется исключительно качественными аналитическими параметрами (например, относительным временем удерживания).

***Специфицируемая примесь* –** примесь, которая указывается отдельно и имеет собственный критерий приемлемости. Специфицируемая примесь может быть идентифицированной или неидентифицированной.

***Неспецифицируемая примесь* –** примесь, которая не указывается отдельно и её содержание нормируется общими критериями приемлемости.

***Контролируемый предел* –** предел, выше которого примесь должна контролироваться.

***Предел идентификации* –** предел, выше которого примесь должна быть идентифицирована.

***Квалификация* –** процесс получения и оценки данных с целью определения биологической безопасности отдельной примеси или определенного профиля примесей.

***Предел квалификации* –** предел, выше которого должна быть проведена квалификация примеси.

**Родственные примеси в фармацевтических субстанциях**

В фармацевтических субстанциях контролируются родственные примеси, обусловленные процессом её производства (исходные вещества, промежуточные продукты, продукты побочных реакций) и/или хранения. Данные примеси могут быть идентифицированными или неидентифицированными.

Требования к содержанию примесей приведены в соответствующих фармакопейных статьях и в ОФС «Фармацевтические субстанции».

Контроль родственных примесей осуществляется в соответствии с фармакопейными статьями на фармацевтические субстанции. Если фармацевтическая субстанция содержит примеси, отличные от указанных в фармакопейной статье, необходимо применить требования ОФС «Фармацевтические субстанции» в отношении идентификации и контроля примесей в ней, а также проверить пригодность методики, описанной в фармакопейной статье, для контроля данных примесей. В противном случае необходимо разработать новую методику и внести изменение в ранее утверждённую фармакопейную статью.В зависимости от обнаруженного содержания и предложенных пределов, необходимо рассмотреть возможность идентификации или квалификации этих примесей.

В случае если масштабирование производства или изменение в технологии получения субстанции приводят к образованию новой примеси, необходимо применить требования общей фармакопейной статьи «Фармацевтические субстанции» в отношении предела контроля, идентификации и квалификации. Если результаты идентификации и квалификации соответствуют указанным пределам, необходимо внести изменения в фармакопейную статью. Если результаты идентификации и квалификации превысят указанные пределы, необходимо провести исследования по безопасности.

При отсутствии фармакопейной статьи на фармацевтическую субстанцию пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей формируются в соответствии с ОФС «Фармацевтические субстанции», раздел «Родственные примеси» (таблицы 1 и 2).

Более высокие пределы содержания примесей в субстанциях могут быть установлены только при наличии соответствующего обоснования, подтверждающего безопасность заявляемой нормы содержания отдельной примеси или определенного профиля примесей. Для высокотоксичных (например, генотоксичных) примесей или примесей, которые вызывают нежелательные фармакологические эффекты, должны применяться более низкие пределы содержания с учётом параметров их безопасности.

**Родственные примеси в лекарственных препаратах**

В лекарственных препаратах контролируются продукты, образующиеся в результате деструкции действующего вещества (фармацевтической субстанции) или при взаимодействии действующего вещества с вспомогательными веществами или с материалом первичной упаковки и укупорочных средств. Данные примеси могут быть идентифицированными или неидентифицированными. К родственным примесям в лекарственных препаратах не относятся примеси, которые образуются из вспомогательных веществ или экстрагируется из первичной упаковки и укупорочных средств.

Пределы контроля, идентификации и квалификации родственных примесей для лекарственных препаратов в зависимости от максимальной суточной дозы препарата приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Пределы содержания продуктов деструкции в лекарственных препаратах

|  |  |
| --- | --- |
| Максимальная суточная доза1  | Предельное содержание примеси2,3  |
| Контролируемый предел  |
| ≤1 г | 0,1 % |
| >1 г | 0,05 % |
| Предел идентификации  |
| <1 мг | 1,0 % или 5 мкг суточного потребления примеси (что меньше) |
| 1 мг–10 мг | 0,5 % или 20 мкг суточного потребления примеси (что меньше) |
| >10 мг–2 г | 0,2 % или 2 мг суточного потребления примеси (что меньше) |
| >2 г | 0,10 % |
| Предел квалификации  |
| <10 мг | 1,0 % или 50 мкг суточного потребления примеси (что меньше) |
| 10 мг–100 мг | 0,5 % или 200 мкг суточного потребления примеси (что меньше) |
| >100 мг–2 г | 0,2 % или 3 мг суточного потребления примеси (что меньше) |
| >2 г  | 0,15 % |
| Максимальная суточная доза1  | Предельное содержание примеси2,3 |
| Примечание1 − количество фармацевтической субстанции, вводимое пациенту в течение суток; 2 − предельное содержание для продуктов деструкции выражается либо в процентном содержании по отношению к фармацевтической субстанции, либо в суточном потреблении примеси. Более низкие пределы содержания примеси устанавливаются, если продукт деструкции обладает повышенной токсичностью; 3 − выбор более высокого предела содержания должен быть научно обоснован с учётом безопасности примеси. |

В лекарственных препаратах контроль технологических примесей, не являющихся продуктами деструкции фармацевтической субстанций, как правило, осуществляется, если содержание токсичной технологической примеси в лекарственном препарате превышает контролируемый предел.

В лекарственных препаратах, содержащих два и более действующих вещества, в случае если отнесение неидентифицированных примесей к одному или другому действующему веществу затруднено, то их оценку рекомендуется проводить относительно действующего вещества с наименьшим содержанием.