

УДК 615.07

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-241-243>

Методические материалы | Methodical approaches



О.А. Матвеева

Контроль остаточных количеств органических растворителей в фармацевтических субстанциях

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Органические растворители, которые используются или образуются в процессе производства фармацевтических субстанций, в зависимости от класса токсичности могут представлять опасность для здоровья человека, в связи с чем они подлежат обязательному контролю с установлением предельных норм содержания. Приведены требования и подходы к оценке и установлению предельного содержания органических растворителей в фармацевтических субстанциях, что позволит заявителям определить необходимость нормирования содержания остаточных органических растворителей и включения соответствующего показателя в нормативную документацию или спецификацию либо представления обоснования отсутствия данного показателя для обеспечения безопасности лекарственных средств.

Ключевые слова: фармацевтическая субстанция; органические растворители; допустимое суточное воздействие; нормативная документация; спецификация

Для цитирования: Матвеева О.А. Контроль остаточных количеств органических растворителей в фармацевтических субстанциях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(3):241–243. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-241-243>

О.А. Matveeva

Control of Residual Organic Solvents in Active Substances

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

ABSTRACT

Depending on the class of toxicity, organic solvents used or formed during the production of active substances may pose risks to human health. Therefore, residual organic solvents must be controlled, and limits for their content must be established. The article covers requirements and approaches to the assessment and establishment of maximum permissible quantities of residual organic solvents in active substances. This will help applicants decide on the need to either include the residual solvent control into product specification files or justify its absence in order to ensure the safety of medicines.

Key words: active substance; organic solvents; permissible daily exposure; product specification file; specification

For citation: Matveeva O.A. Control of residual organic solvents in active substances. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulatorynye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(3):241–243. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-241-243>

© О.А. Матвеева, 2022

Под остаточными органическими растворителями подразумеваются летучие растворители, которые используются или образуются на любой стадии производства фармацевтических субстанций (ФС), вспомогательных веществ или лекарственного препарата и полностью не удаляются после завершения технологического процесса.

Требования к контролю органических растворителей при оценке качества ФС регламентированы в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. в ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» (далее – ОФС.1.1.0008.15) и ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» (далее – ОФС.1.1.0006.15) в рамках национального законодательства, а также Фармакопеей Евразийского экономического союза (ФЕАЭС) в ОФС 2.3.2.0 «Остаточные органические растворители» (далее – ОФС 2.3.2.0) при обращении лекарственных средств по правилам Евразийского экономического союза. В спецификации или нормативной документации на ФС должен быть предусмотрен контроль органических растворителей при их использовании в процессе производства, очистке ФС или в том случае, если они образуются в процессе их производства, либо в регистрационном досье представлено обоснование отсутствия необходимости данного контроля.

Органические растворители разделены на 3 класса по степени риска их токсического воздействия на организм человека. Количественно эта величина оценивается по допустимому суточному воздействию (ДСВ) – максимально приемлемому суточному воздействию остаточного органического растворителя в лекарственном препарате¹.

1-й класс – высокотоксичные растворители (зеноотоксичные канцерогены), применяемые в фармацевтическом производстве в исключительных случаях, когда невозможно избежать их использования. К ним относятся бензол, 1,1-дихлорэтан, 1,2-дихлорэтан, 1,1,1-трихлорэтан и четыреххлористый углерод. В регистрационном досье на лекарственное средство в обязательном порядке представляется обоснование использования растворителей 1-го класса в процессе производства, например необходимость для обеспечения протекания специфической химической реакции или желаемый профиль примесей может быть получен только при использовании такого растворителя.

Согласно ОФС.1.1.0008.15 и ОФС 2.3.2.0 каждый растворитель 1-го класса должен быть идентифицирован и определен количественно с включением соответствующего показателя в нормативную документацию или спецификацию на ФС. ДСВ данных растворителей не должно превышать значения, указанные в ОФС.1.1.0008.15 и ОФС 2.3.2.0.

2-й класс – негеноотоксичные растворители. Растворители, использование которых нужно ограничивать, их нормирование в лекарственных средствах обусловлено максимально допустимым количеством вещества, попадающего в организм в составе суточной дозы лекарственного средства. Перечень растворителей 2-го класса, а также нормы их содержания приведены в ОФС.1.1.0008.15 и ОФС 2.3.2.0. Следует отметить некоторые различия норм, приведенных в отечественной фармакопее и ФЕАЭС. Так, в ОФС 2.3.2.0 метилизобутилкетон отнесен к растворителям 2-го класса с установлением ДСВ 45,0 мг/сут (4500 ppm), согласно же ГФ РФ (ОФС.1.1.0008.15) метилизобутилкетон относится к растворителям 3-го класса (его содержание не должно превышать 50 мг/сут). Также в ОФС 2.3.2.0 приведены методы установления предельного воздействия остаточных органических растворителей и способы расчета (2 способа) предельного содержания растворителей 2-го класса, которые необходимо использовать для установления предельного содержания данных растворителей в ФС, содержащих несколько действующих веществ или вспомогательные вещества. В ОФС.1.1.0008.15 такие указания отсутствуют.

В соответствии с ОФС.1.1.0006.15 в нормативной документации или спецификации должен быть предусмотрен контроль остаточного содержания растворителей 2-го класса, используемых не на последней стадии производства ФС, либо должно быть приведено обоснование отсутствия необходимости такого контроля. Если растворители 2-го класса токсичности используются на последней стадии производства субстанции, каждый из них должен быть определен количественно с включением соответствующего показателя в нормативную документацию или спецификацию на ФС. В качестве обоснования в регистрационном досье на лекарственное средство может быть представлена методика определения и результаты, полученные на 6 опытно-промышленных или 3 промышленных сериях ФС, показывающие, что содержание растворителя не превышает 10% от ДСВ. Данное

¹ ОФС 2.3.2.0. Остаточные органические растворители. Фармакопея Евразийского экономического союза.

указание приведено в Дополнениях к руководству по контролю органических растворителей Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency)².

3-й класс – растворители низкой токсичности, к ним относятся растворители с низким потенциалом токсичности для человека. Предельное содержание таких растворителей не устанавливается. Согласно ОФС.1.1.0008.15 и ОФС 2.3.2.0 ДСВ в лекарственных средствах растворителей 3-го класса токсичности составляет 50 мг/сут, содержание таких растворителей допускается и в более высоких пределах. В ОФС 2.3.2.0 в перечень растворителей 3-го класса дополнительно включен триэтиламин, который отсутствует в ОФС.1.1.000815.

Для определения растворителей 3-го класса, если их содержание не превышает 0,5%, допус-

кается использование неспецифического метода «Потеря в массе при высушивании». В случае если их содержание составляет более 0,5%, каждый растворитель должен быть идентифицирован и определен количественно с использованием специфического метода и включением соответствующего показателя в нормативную документацию или спецификацию на ФС. В ФС контроль содержания растворителей 3-го класса токсичности необходим, если они используются на последней стадии производства.

Следует отметить, что в ОФС.1.1.0008.15 и ОФС 2.3.2.0 приведены сведения о группе растворителей, для которых нет достоверных сведений о возможном риске для здоровья человека. Тем не менее в случае их использования производитель сам должен обосновать их остаточное содержание в ФС.

По всем вопросам просим пользоваться формой обратной связи, размещенной на сайте <https://www.regmed.ru/feedback.aspx>

ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

Матвеева Оксана Анатольевна, начальник Управления № 3 по качеству лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

Oksana A. Matveeva, Head of Division No. 3 for Medicinal Products Quality of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8647-3305>

² Annexes to: CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annexes-cpmp/ich/283/95-impurities-guideline-residual-solvents-cvmp/vich/502/99-guideline-impurities-residual-solvents_en.pdf

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России предлагает для приобретения фармакопейные стандартные образцы 136 наименований, включая:

- ФСО химического происхождения,
- ФСО биологического происхождения,
- ФСО природного происхождения,
- ФСО для определения подлинности.

Информация о приобретении ФСО размещена на сайте Научного центра по ссылке: https://www.regmed.ru/content/page/Registry-SPhRS_lemma-biol.



Российские фармакопейные стандартные образцы – это доступность, надежность и уверенность в качестве лекарственных средств!