

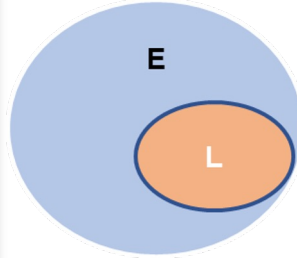
Экстрагируемые и выщелачиваемые вещества (E&L): требования и подходы

E&L: источники, термины и определения

Стандарты ICH в отношении примесей: Q3A, Q3B, Q3C, Q3D и M7

Новое руководство ICH **Q3E «Оценка и контроль экстрагируемых и выщелачиваемых веществ (E&L) для фармацевтических и биологических препаратов»** будет утверждено в ноябре 2025

Экстрагируемые вещества (E) – органические и неорганические химические вещества, которые экстрагируются из компонентов системы или устройства укупорки контейнера в растворители в контролируемых условиях. Используются для выявления и количественной оценки потенциальных выщелачиваемых веществ



Выщелачиваемые вещества (L) – органические и неорганические химические вещества, которые мигрируют из компонентов системы или устройства укупорки контейнера в лекарственный препарат в течение его срока годности.

Выщелачиваемые вещества (L) представляют собой подмножество экстрагируемых веществ (E)

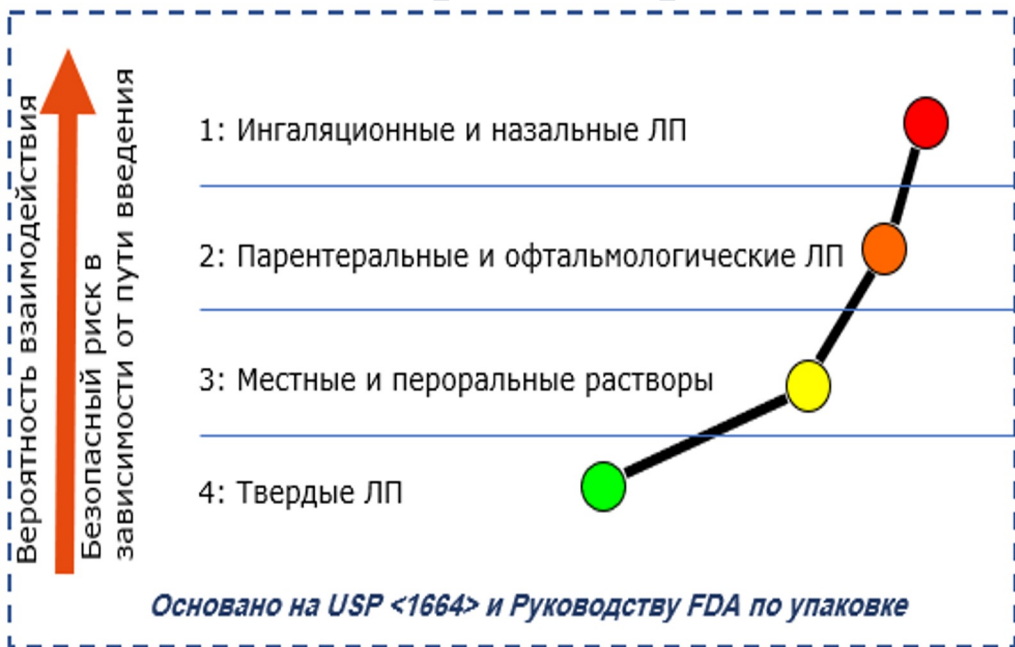


Нормативные требования



- Фармакопея США <87> Испытания биологической реактивности IN VITRO, <88> Испытания биологической реактивности IN VIVO, <661.1> Материалы, <661.2> Упаковка, <661.3> Производственные системы, <661.4> Устройства, <1663> Экстрагируемые вещества, <1664 > Выщелачиваемые вещества, <1665> Токсикологическая оценка (<https://www.usp.org>)
- Руководство FDA для промышленности «Системы закрытия контейнеров для упаковки лекарственных и биологических препаратов», май 1999 г. (www.fda.gov)
- EMEA, CPMP/QWP/4359/03 «Руководство по пластиковым материалам для немедленной упаковки», Лондон, 19 мая 2005 г. (www.emea.europa.eu)
- Научно-исследовательский институт качества продукции (www.pqri.org). «Пороги безопасности и передовой опыт использования экстрагируемых и вымываемых веществ в лекарственных препаратах для перорального и назального применения», 8 сентября 2006 г. «Пороги безопасности и передовой опыт использования экстрагируемых и вымываемых веществ в лекарственных препаратах для парентерального введения (внутривенных, подкожных и внутримышечных)» 28 октября 2021 г.
- Концепция экстрагируемых и выщелачиваемых веществ (www.elsiedata.org)
- ЕАЭК РЕКОМЕНДАЦИЯ от 7 сентября 2018 года N 17 «О Руководстве по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов» (<https://eec.eaeunion.org>)

Рискориентированный подход и пороги безопасности



SCT

Порог безопасности – это доза (0,15 мкг/день), ниже которой (**L**) будет вызывать незначительную озабоченность в отношении неблагоприятных канцерогенных и неканцерогенных эффектов.

Допустимая суточная доза канцерогена (см. PQRI)

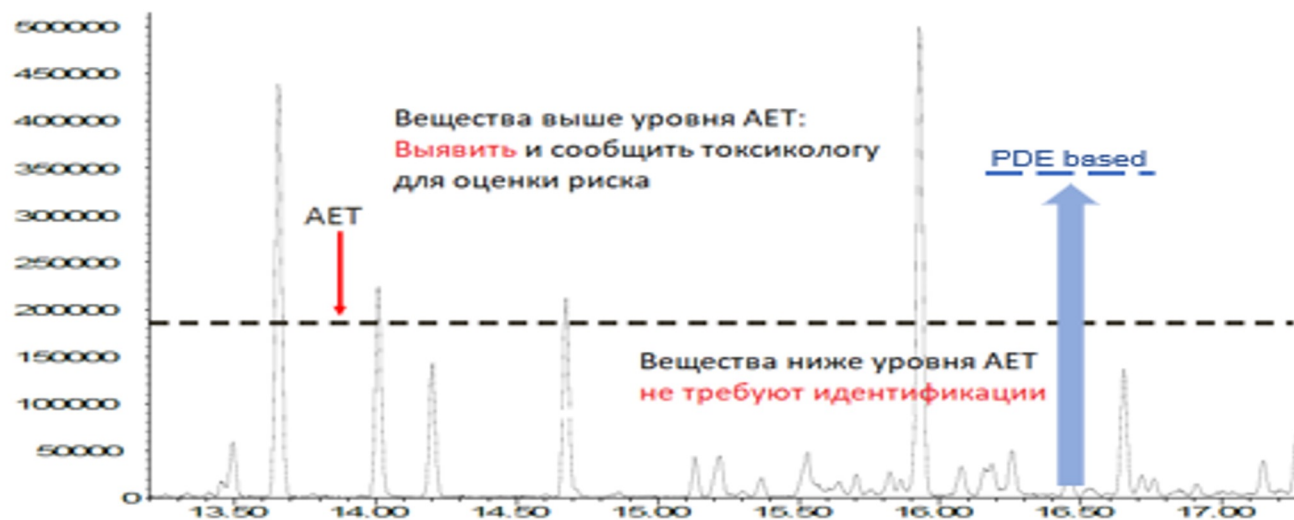
AET

Порог аналитической оценки – это уровень, на котором или выше которого следует идентифицировать и количественно определить конкретное (**E**) и/или (**L**) и сообщить о нем для потенциальной токсикологической оценки.

Чувствительность аналитического метода исследования выщелачиваемых веществ (см. PQRI)

Порог аналитической оценки (AET) $\left(\frac{\text{мкг}}{\text{контейнер}} \right)$

$$= \frac{0,15 \text{ мкг/день}}{\text{доза/день}} * \frac{\text{заявленная доза}}{\text{контейнер}}$$



Концепция исследования E&L



ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСТРАГИРУЕМЫХ ВЕЩЕСТВ

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫЩЕЛАЧИВАЕМЫХ ВЕЩЕСТВ

Информация от поставщика компонента+ научные данные

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
КОНТЕЙНЕР/УСТРОЙСТВО/
СИСТЕМА

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ
ПРЕПАРАТ

Испытания стабильности
в течение срока годности
препарата

ЧТО **МОЖЕТ БЫТЬ**
ИЗВЛЕЧЕНО

ЧТО **ИЗВЛЕКЛОСЬ**

Высокая температура ,рН,
растворители разной
полярности (USP <1663>)

ФОКУС: **ИДЕНТИФИКАЦИЯ**

ФОКУС:
**КОЛИЧЕСТВЕННАЯ
ОЦЕНКА**

Аналитические методы
высокой чувствительности
+ библиотека веществ

МОДЕЛИРОВАНИЕ
НАИХУДШЕГО СЛУЧАЯ

НОРМАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ

Для оценки используется
валидированный метод
основанный на АЕТ

ОБЩИЙ СКРИНИНГ

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ
СКРИНИНГ

Результаты оценки < АЕТ

Дополнительные исследования не
требуются

Результаты оценки > АЕТ

Требуются исследования для оценки
мутагенности, сенсибилизации,
раздражения и токсичности

ОРГАНИЗАТОРЫ



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР



СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР



ГЕДЕОН РИХТЕР
Здоровье — наша миссия

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ
ИНФОПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННО-
-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

Фармацевтический
ВЕСТИНИК

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

ФАРМ
МЕД
ПРОМ