

Экстрагируемые и выщелачиваемые вещества

Вязьмина Татьяна Михайловна
Директор по качеству ГК «Р-Фарм»

GMP

**X Всероссийская
GMP-конференция**



Проект Приложения 1 «Производство стерильных продуктов» Решения Совета ЕЭК №77

8.81 ... Система фильтрации должна сводить к минимуму формирование волокон и частиц, она не должна становиться причиной и способствовать формированию неприемлемых концентраций примесей или обладать характеристиками, которые каким-либо образом меняют качество и эффективность продукта. Аналогичным образом характеристики фильтров должны быть совместимыми с фильтруемой жидкостью и не испытывать негативного влияния со стороны фильтруемого продукта. Должны оцениваться аспекты адсорбции компонентов продукта и **экстрагирование/выщелачивание** из компонентов фильтра.

8.132 Существуют особые риски, связанные с одноразовыми системами, которые должны оцениваться в рамках стратегии контроля загрязнения. Такие риски включают в себя следующее (но не ограничиваются лишь этим):
Взаимодействие между продуктом и поверхностями, контактирующими с продуктом (например, адсорбция или образование **выщелачиваемых и экстрагируемых веществ**)...

8.136 Для одноразовой системы должны оцениваться её профили по **экстрагируемым и выщелачиваемым веществам** и какое-либо влияние на качество продукта, особенно, если система изготовлена из материалов на полимерной основе...

п. 8.81

Должны оцениваться аспекты
адсорбции компонентов продукта
и
экстрагирование/ выщелачивание из
компонентов фильтра



Область применения:

Все компоненты системы фильтрации, контактирующие с продуктом (корпус, мембраны, прокладки, предфильтры, фильтры, трубки)

Стратегия оценки:

1. Использование данных поставщика – отчеты об экстрагируемых веществах

2. Обязательное проведение или оценка исследований выщелачиваемых веществ на продукте или на научно обоснованном модельном растворе в условиях, максимально приближенных к производственному процессу

3 Оценка адсорбции продукта на фильтре (методами количественного определения действующего вещества)

п. 8.132

должны оцениваться в рамках стратегии контроля загрязнения... :

Взаимодействие между продуктом и поверхностями, контактирующими с продуктом (например, адсорбция или образование выщелачиваемых и экстрагируемых веществ)...



Область применения:

Все одноразовые системы (SUS), контактирующие с продуктом (мешки, трубки, фильтры, соединители, биореакторы, передаточные системы)

Стратегия оценки:

1. Анализ рисков с использованием результатов исследований поставщика об экстрагируемых веществах для всех используемых в технологическом процессе одноразовых систем

2. Результаты оценки риска определяют необходимость и глубину дальнейших исследований (см. п.8.136)

Регуляторные требования



п. 8.136

Для одноразовой системы должны оцениваться её профили по экстрагируемым и выщелачиваемым веществам и какое-либо влияние на качество продукта, особенно, если система изготовлена из материалов на полимерной основе...



Область применения:

Все одноразовые системы (SUS), контактирующие с продуктом (мешки, трубки, фильтры, соединители, биореакторы, передаточные системы)

Оценка применимости данных:

Анализ данных поставщика об экстрагируемых веществах на предмет их применимости к конкретным условиям использования (продукт, процесс: время, температура, pH)

Для компонентов высокого риска выщелачивания (например, длительный контакт) необходимо проводить исследования выщелачиваемых веществ

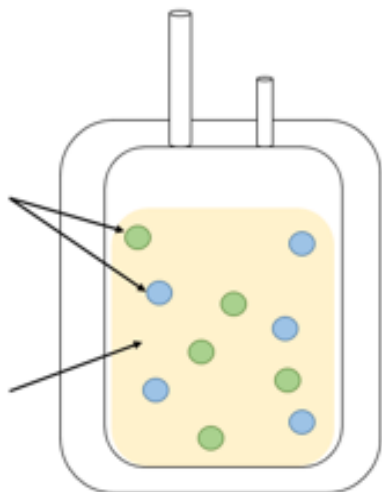
Процесс управления рисками для качества



Экстрагируемые в-ва

высвобождается из системы «контейнер-укупорка» в контролируемых агрессивных условиях

органический растворитель



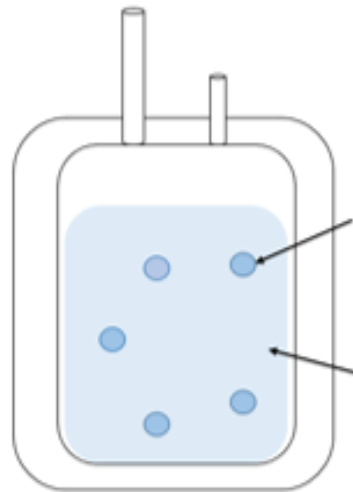
«наихудший случай»

Исследования экстрагируемых в-в выявляют потенциальные выщелачиваемые в-ва

Выщелачиваемые в-ва

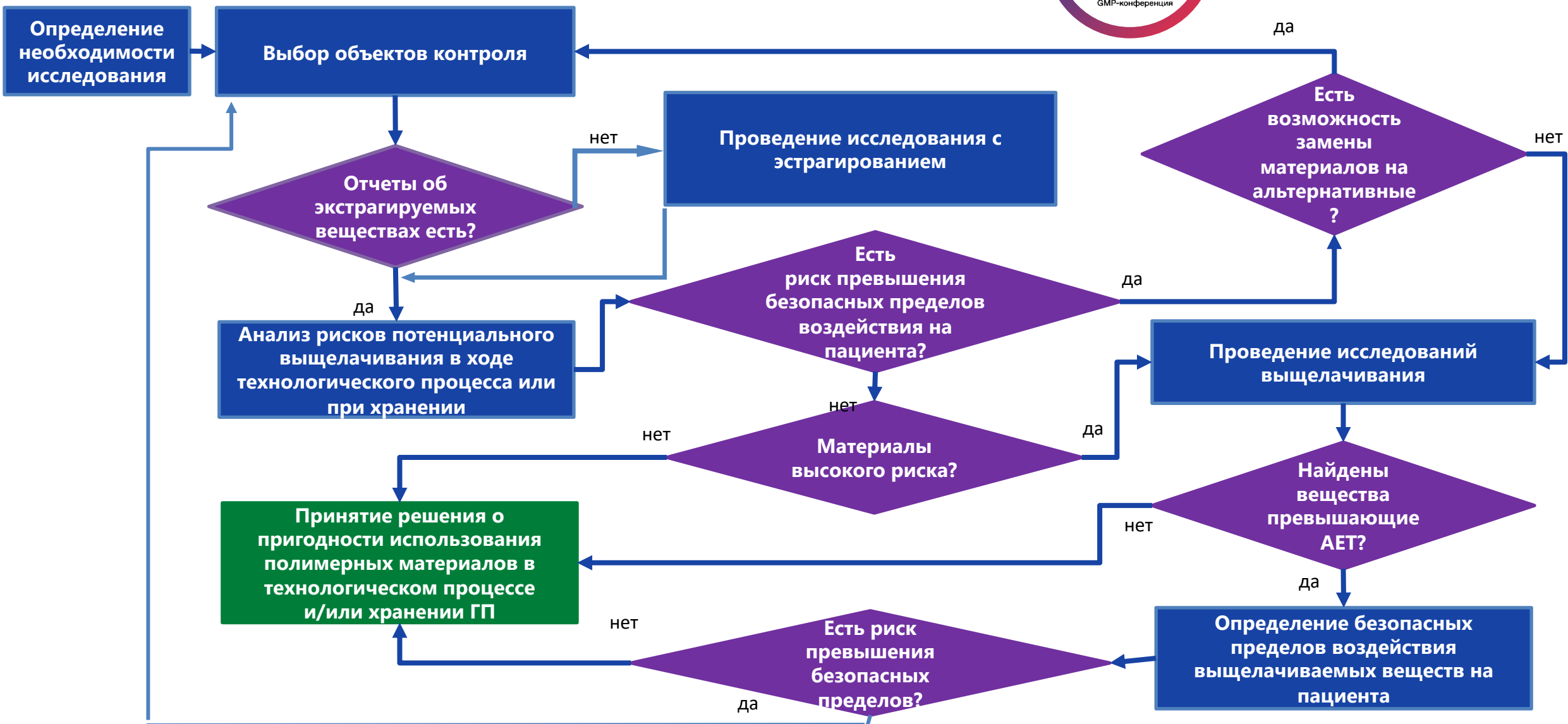
пассивно высвобождается из системы «контейнер-укупорка» в нормальных условиях

ЛС плацебо



Профиль
выщелачиваемых
веществ из конкретного
полимерного
материала обычно
коррелирует с
Профилем
экстрагируемых
веществ из этого
полимерного
материала

Оценка безопасности выщелачиваемых веществ



Факторы, влияющие на уровень риска



ICH Q3E (проект)

Аспекты качества фармацевтической продукции

Низкий
риск

Твердые дозированные формы

Жидкие дозированные формы

Вероятность взаимодействия с компонентом устройства упаковки/доставки

Хранение в замороженном виде

Хранение при комнатной температуре

Малое количество экстрагируемых веществ

Большое количество экстрагируемых веществ

Характеристики материала для производственного процесса или упаковки/доставки

Низкий потенциал выщелачивания

Высокий потенциал выщелачивания

Условия производства

Мягкие: кратковременность, низкое давление/температура

Жесткие: длительное воздействие, высокое давление/температура

Лекарственный препарат обладает способностью к выщелачиванию

Низкой: Не содержит ПАВ, гидрофильный, нейтральный pH

Высокой: липофильный и/или содержит ПАВ, высокий pH

Высокий
риск

Факторы, влияющие на уровень риска



ICH Q3E (проект)

Аспекты оценки безопасности для пациентов

Внутри (PO) Наружное на кожу В нос, местное в глаз, через кожу Инъекции (SC, IV, IM), Инъекции в глаз Инъекции с СМЖ

Вероятность взаимодействия с компонентом устройства упаковки/доставки

Однократное (острое)

Периодическое (сложное курсовое)

Хроническое

Длительность введения

Низкая

Высокая

Выщелачиваемая доза или воздействие

Взрослые

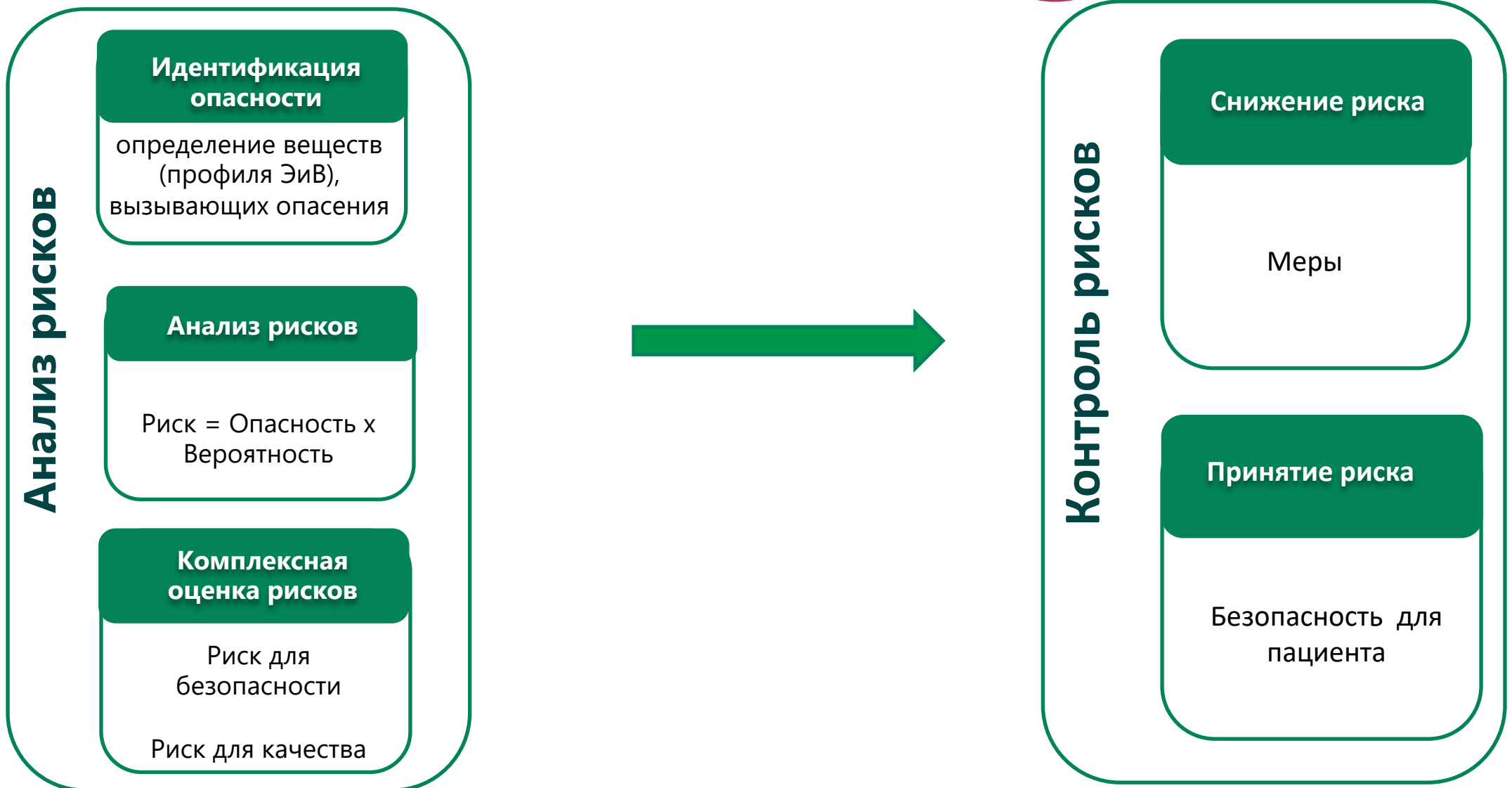
Контингент пациентов/сопутствующие заболевания
(новорожденные, дети, пожилые люди, болезненные состояния)

Лекарственный препарат обладает способностью к выщелачиванию

Низкий
риск

Высокий
риск

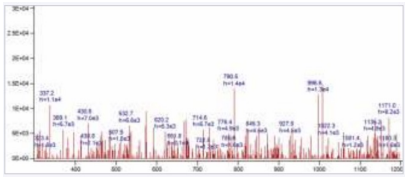
Процесс управления рисками для качества



Стратегия управления рисками для качества



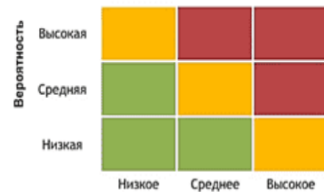
Профиль экстрагируемых веществ



от поставщиков



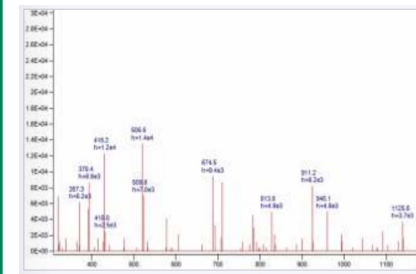
Анализ рисков на основе профиля экстрагируемых веществ



от поставщиков +
процесс
производства



Профиль выщелачиваемых веществ



Собственные
исследования на
продукте



Токсикологическая оценка выщелачиваемых веществ



Определение
безопасных
пределов
воздействия

Наихудший случай
выщелачиваемых
веществ

Применимость к
конкретным
условиям

Присутствие веществ
в конкретном
продукте

Оценка безопасности
для здоровья
пациента

Оценка безопасности выщелачиваемых веществ





Спасибо за внимание!!!



Решение Коллегии
Евразийской экономической
комиссии от 07.09.2018 № 151
"Об утверждении Руководства
по составлению
нормативного документа по
качеству лекарственного
препарата"

17. Спецификации следует составлять на основании опыта и данных, накопленных в процессе разработки активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата. На основании этих данных можно вносить предложения об исключении, добавлении или замене определенных испытаний. Например, исключить:

б) определение веществ, **экстрагируемых** из упаковки, если было доказано с воспроизводимыми результатами, что **экстрагируемые вещества в лекарственном препарате не обнаруживаются** или их содержание удовлетворяет приемлемым критериям и требованиям безопасности;

41. Для жидких лекарственных форм для приема внутрь и порошков, предназначенных для приготовления жидких лекарственных форм для приема внутрь, применяются испытания на:

е) содержание экстрагируемых веществ. Если данные, полученные в ходе разработки и испытаний стабильности активной фармацевтической субстанции и (или) лекарственного препарата, свидетельствуют о том, что содержание экстрагируемых из системы упаковки (укупорки) веществ постоянно ниже уровней, которые являются приемлемыми и безопасными, то допускается исключить испытание на их содержание из спецификации. При внесении изменений в систему упаковки (укупорки) или в состав лекарственного препарата этот подход необходимо пересмотреть. Если данные свидетельствуют о необходимости проведения испытания и включения в спецификацию критериев приемлемости для веществ, экстрагируемых из компонентов системы упаковки (укупорки) (например, из резиновых пробок, прокладок в колпачке, пластиковых флаконов и т.д.), то в отношении лекарственных препаратов, первичная упаковка которых изготовлена не из стекла или помещенных в стеклянные флаконы с укупорочными элементами, изготовленными не из стекла, необходимо проведение испытания на содержание экстрагируемых веществ и установление критериев приемлемости для такого испытания. Следует указать компоненты системы упаковки (укупорки) и представить данные о таких компонентах, начиная с наиболее ранней стадии разработки лекарственного препарата;

Опасность от выщелачиваемых веществ



Полимерный материал
контактирующей
поверхности
Технологического
оборудования или его
компонентов (КПМ)



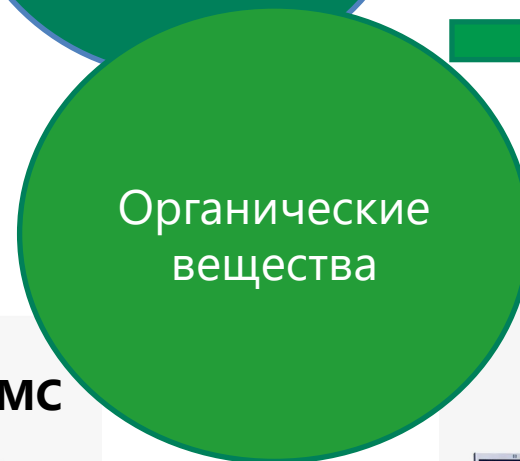
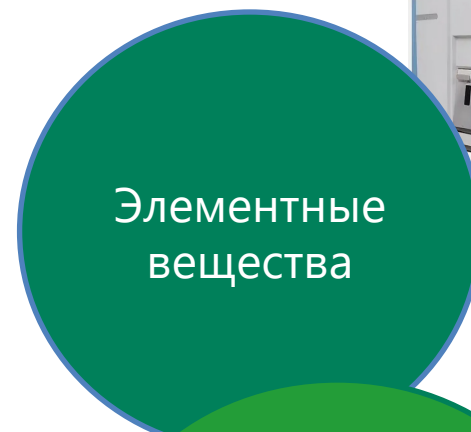
Технологическая
жидкость
Продукт
ГП с материалами
первичной упаковки
(ПУМ)



ГХ-МС



ИСП-МС



ВЭЖХ-МС

Пациент



Нормативная база



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»

Проект Приложения 1 Производство стерильной продукции GMP EudraLex Правила по контролю лекарственной продукции в Европейском Союзе

FDA Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics

USP <1663> Assessment of Extractables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems

USP <1664> Assessment of Drug Product Leachables Associated with Pharmaceutical Packaging/Delivery Systems

USP <1664.1> Orally Inhaled and Nasal Drug Products

USP <665> Plastic Components and Systems Used to Manufacture Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products

USP <1665> Characterization and Qualification of Plastic Components and Systems Used to Manufacture Pharmaceutical Drug Products and Biopharmaceutical Drug Substances and Products

USP <661> Plastic Packaging Systems and Their Materials of Construction

USP <232> Elemental Impurities - Limits

Стандарт ИСО 10993-2020, Биологическая оценка изделий медицинского назначения – Часть 18: Химическая характеристика материалов;

ISO/TS 21726:2019 Biological evaluation of medical devices — Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents

BioPhorum Operations Group (BPOG) "Best Practices Guide for Evaluating Leachables Risk from Polymeric Single-Use Systems Used in Biopharmaceutical Manufacturing" / «Руководство по наилучшей практике действий для оценки риска выщелачиваемых веществ из полимерных одноразовых систем, используемых в биофармацевтическом производстве»

BioPhorum Operations Group (BPOG) "Standardized Extractables Testing Protocol for Single-Use Systems in Biomanufacturing" / «Стандартизированный протокол тестирования экстрагируемых веществ для одноразовых систем в биопроизводстве»

Product Quality Research Institute (2021) Safety Thresholds and Best Demonstrated Practices for Extractables and Leachables in Parenteral Drug Products (Intravenous, Subcutaneous, and Intramuscular). / «Пороги безопасности и наилучшие продемонстрированные практики действий в отношении экстрагируемых и выщелачиваемых веществ в парентеральных лекарственных средствах (для внутривенного, подкожного и внутримышечного введения)»