

Қоспалардың мөлшерін бағалау және бақылау бөлігінде дәрілік заттарға зерттеулер (сынақтар) жүргізуге қойылатын талаптарды бекіту туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2022 жылғы 4 қазандағы № 138 шешімі

2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 6-бабына, 7-бабының 7-тармағына және 13-бабына сәйкес, сондай-ақ дәрілік заттардың қауіпсіздігі мен сапасын бағалауға және дәрілік заттардағы қоспалар мөлшерінің жол берілетін деңгейлерін белгілеуге қойылатын бірыңғай тәсілдемелерді белгілеу мақсатында Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасы **шешті**:

1. Қоса беріліп отырған Қоспалардың мөлшерін бағалау және бақылау бөлігінде дәрілік заттарға зерттеулер (сынақтар) жүргізуге қойылатын талаптар бекітілсін.

2. Осы Шешім ол ресми жарияланған күнінен бастап 6 ай өткен соң күшіне енеді.

*Еуразиялық экономикалық комиссия
Алқасының Төрағасы*

М. Мясникович

Еуразиялық экономикалық
комиссия Алқасының
2022 жылғы 4 қазандағы
№ 138 шешімімен
БЕКІТІЛГЕН

Қоспалардың мөлшерін бағалау және бақылау бөлігінде дәрілік заттарға зерттеулер (сынақтар) жүргізуге қойылатын ТАЛАПТАР

I. Жалпы ережелер

1. Осы Талаптар олардың қауіпсіздігін, тиімділігін және сапасын растау мақсатында дәрілік заттарға зерттеулер (сынақтар) жүргізуге қойылатын бірыңғай тәсілдемелерді белгілейді.

Осы Талаптарда дәрілік заттардың құрамындағы қоспалардың адам денсаулығы үшін қауіпсіз деңгейін негіздеуге нұсқаулар және дәрілік заттарды әзірлеу және өндіру процесінде және тіркеу деректемесін дайындау кезінде оларды бақылау әдістері берілген.

2. Дәрілік заттарда қоспалардың болуы олардың фармакологиялық әсерін өзгертіп қана қоймайды, сонымен бірге оларды адам денсаулығы үшін қауіпті етеді. Дәрілік заттардың құрамындағы қоспаларды оларды әзірлеу және өндіру, сондай-ақ тіркеу деректемесін дайындау кезінде нормалау қажет.

3. Осы Талаптар жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияларға, жаңа және қолданыстағы дәрілік препараттарға, қалдық еріткіштерге, элементтер қоспаларына қолданылады және дәрілік препараттарды клиникалық әзірлеу сатысында қолдануға арналмаған. Осы Талаптардың II – V бөлімдерінің ережелерін сонымен бірге жаңа қосалқы заттарға қатысты қолдануға рұқсат етіледі.

4. Осы Талаптардың мақсаттары үшін мыналарды білдіретін ұғымдар мен анықтамалар пайдаланылады:

"тәуекелді талдау" (risk analysis) – анықталған қауіп-қатерлермен байланысты тәуекелді бағалау;

"қауіпсіздік" (safety) – адамның немесе жануардың ағзасына заттың әсер етуі нәтижесінде қатаң айқындалған (берілген) жағдайларда жағымсыз әсерлер туындамауын нақты растау;

"бастапқы шекті шама" (threshold limit value) – ауадағы заттардың күнделікті ықпал ету кезінде жұмысшылардың басым бөлігіне жағымсыз әсер тудыруға алып келмейтін концентрациясы (қауіпсіз және қауіпті концентрациялар арасындағы шек). Шектің мәні 7 сағаттық немесе 8 сағаттық жұмыс ауысымына және 40 сағаттық жұмыс аптасы үшін орташа өлшемді концентрацияны білдіреді және ұзаққа созылатын ықпал етуге жатады;

"жол берілетін тәуліктік әсер етуі" (PTӨ), (permitted daily exposure, PDE) – дәрілік препараттың құрамындағы қоспаның (соның ішінде қалдық еріткіштің, элементтің) бір тәулік ішінде тұтынылатын ең жоғары жол берілетін дозасы;

"тәуекелдерді сәйкестендіру" (risk identification) – тәуекелдің болуы туралы мәселені тұжырымдау кезінде қойылған немесе зерттелетін проблеманы сипаттау кезінде қойылған талаптар негізінде орындалған жағымсыз ықпал етудің әлеуетті көздерін (зиянды факторларды) сәйкестендіруге арналған ақпаратты жүйелік талдау;

"сәйкестендірілген қоспа" (identified impurity) – химиялық құрылымы белгіленген қоспа;

"сәйкестендіріліген деградация өнімі (ыдырау өнімі)" (identified degradation product) – химиялық құрылымы белгіленген деградация өнімі;

"дәрілік препаратты әзірлеу бойынша зерттеулер" (development studies) – дәрілік препаратты өндіру процесін масштабтау, оңтайландыру және валидациялау мақсатында жүргізілетін зерттеулер;

"химиялық әзірлеу бойынша зерттеулер" (chemical development studies) – белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіру процесін масштабтау, оңтайландыру және валидациялау мақсатында жүргізілетін зерттеулер;

"бастапқы материал" (starting material) – аралық өнімнің және (немесе) белсенді фармацевтикалық субстанцияның құрылымына элемент ретінде енгізілген белсенді фармацевтикалық субстанцияны химиялық синтездеу кезінде пайдаланылатын материал. Бастапқы материалдар өнеркәсіптік масштабтарда сериялы өндіріледі және олардың химиялық және физикалық қасиеттері мен құрылымы белгіленген болады;

"саралау" (qualification) – айрықшаландырылған деңгейде (деңгейлерде) жеке қоспаның, соның ішінде деградация өнімінің немесе қоспалар профилінің, соның ішінде деградация өнімі профилінің биологиялық қауіпсіздігін белгілеу негізінде деректерді алу және бағалау процесі;

"тәуекелдерді бақылау" (risk control) – тәуекелдерді басқару бойынша шешімдерді іске асыру процесі;

"қауіпсіздік коэффициенті" (safety factor) – шамасы уыттық әсер ету қасиетіне, мөлшеріне және пациенттердің қорғалатын популяциясына және қауіпсіз немесе елеулі тәуекелмен байланысты емес референтті дозаны алу үшін (мысалы, мұндай референтті доза жол берілетін тәуліктік тұтыну немесе көтере алатын тәуліктік тұтыну (NOAEL немесе басқа есептік доза референттік дозаны есептеу үшін қауіпсіздік коэффициентіне бөлінеді) мамандардың NOAEL немесе басқа бастапқы есептеу нүктесіне (мысалы, бағдарлы дозаға немесе бағдарлы дозаның төменді сенімділік шекарасына) тәуекелдерді бағалау бойынша қолданатын қолжетімді токсикологиялық деректердің сапасына тәуелді құрама (редуктивті) коэффициент;

"лиганд" (ligand) – металл кешенді түзгіш атоммен координациялық қатынаспен байланысқан атомдар, иондар немесе молекулалар;

"әсер етпейтін ең жоғары доза" (no-observed-effect level, NOEL) – дозаны қабылдаған адамда немесе жануарларда кез келген әсердің жиілігінің немесе ауырлығының биологиялық елеулі артуы болмайтын заттың ең жоғары дозасы;

"әсер ететін ең төменгі доза" (lowest-observed effect level, LOEL) – зерттеуде немесе зерттеулер сериясында талданған, дозаны қабылдаған адамда немесе жануарларда кез келген әсердің жиілігінің немесе ауырлығының биологиялық елеулі артуына алып келетін заттың ең төменгі дозасы;

"тәуекелдің ең төменгі деңгейі" (minimal risk level, MRL) – елеулі (айқындалатын) тәуекелмен маңызды байланысы жоқ қауіпті заттың адамға әсер етуінің болжамды тәуліктік дәрежесі;

"түрлендіруші фактор" (modifying factor) – токсиколог өзінің сарапшылық пікірі негізінде белгілеген және биоталдау деректері мен зерттелетін заттың адам мен жануарлар үшін қауіпсіздігі арасында корелляция орнату үшін пайдаланылатын жеке фактор;

"сәйкестендірілмеген деградация өнімі (ыдырау өнімі)" (unidentified degradation product) – химиялық құрылымы белгіленбеген және тек қана сапалық талдау қасиеттері (мысалы, салыстырмалы ұстап тұру уақыты) бойынша айқындалатын деградация өнімі;

"нейроуыттылық" (neurotoxicity) – заттың адамның немесе жануарлардың жүйке жүйесіне жағымсыз әсер ету қабілеті;

"айрықшаландырылмаған қоспа" (unspecified impurity) – жарамдылықтың ортақ критерийімен шектелген, бірақ дәрілік затты айрықшаландыруда өзінің жеке нақты қолайлылық критерийімен бірге жеке көрсетілмеген қоспа;

"айрықшаландырылмаған деградация өнімі (ыдырау өнімі)" (unspecified degradation product) – жарамдылықтың ортақ критерийімен шектелген, бірақ дәрілік затты айрықшаландыруда өзінің жеке нақты қолайлылық критерийімен бірге жеке көрсетілмеген зат (қосылыс);

"жаңа дәрілік препарат" – бұрын Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің заңнамасына сәйкес немесе Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларына сәйкес тіркелмеген, құрамына жаңа белсенді фармацевтикалық субстанция енетін дәрілік препарат;

"қайтымды уыттылық" (reversible toxicity) – заттың әсер етуі тоқтағаннан кейін жойылатын заттың ықпалымен зиянды әсерлердің туындауы;

"қалдық еріткіш" – белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, қосалқы заттарды және дәрілік препараттарды өндіру процесінде пайдаланылатын немесе қалыптасатын дәрілік заттардағы және қосалқы заттардағы ұшпа органикалық химиялық қосылыстар;

"қауіпсіздікті бағалау" (safety assessment) – химиялық қауіпті факторларды ғылыми бағалау (талдау) мен өлшеуге және химиялық заттардың әсер ету деңгейіне, сондай-ақ олармен байланысты тәуекелдерге негізделетін және тәуекелдердің бағалау элементі ретінде қолданылатын тәсілдеме;

"тәуекелдерді бағалау" (risk assessment) – тәуекелдерді басқару процесі шеңберінде шешім қабылдау үшін қажетті, қауіпті факторларды сәйкестендіруді, осы факторлардың ықпал етуімен байланысты тәуекелдерді талдауды және нақты бағалауды қамтитын ақпаратты құрылымдаудың тізбекті процесі;

"жұмыс орнында зиянды әсер ету шегі (жол берілетін әсер ету шегі)" (occupational exposure limit value (OELV), permitted exposure limit (PEL)) – жұмыс орнында адамға құжатпен расталған зиянды әсер етпейтін зиянды химиялық заттардың әсер ету деңгейі ;

"бөгде ластағыш (бөгде контаминант)" (extraneous contaminant) – дәрілік препараттың өндірістік процесі үшін бөтен кез келген көзден қалыптасатын қоспа;

"полиморфты пішіндер" (polymorphic forms) – сольватация немесе гидратация өнімдерін қамтитын белгілі бір фармацевтикалық субстанцияның әртүрлі кристалды пішіндері (сонымен қатар жалған полиморфтар деген атпен белгілі) және аморфты пішіндері;

"сәйкестендіру шегі" (identification threshold) – одан жоғары (артық) болса қоспалар (деградация өнімдері (ыдырау өнімдері)) сәйкестендірілуі тиіс шек;

"хабарлау шегі" (reporting threshold)" – одан жоғары (артық) болса қоспаның (деградация өнімдерінің (ыдырау өнімдерінің)) құрамын анықтау нәтижесі көрсетілуі тиіс шек. "Хабарлау шегі" ұғымы Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 17 шілдедегі № 113 шешімімен бекітілген Дәрілік заттарды сынақтан

өткізудің аналитикалық әдістемелерінің валидациясы жөніндегі нұсқаулықта көрсетілген "сандық анықтау шегі" ұғымына ұқсас;

"саралау шегі" (qualification threshold) – одан жоғары (артық) болса қоспалар (деградация өнімдері (ыдырау өнімдері)) саралануы тиіс шек;

"бақылау шегі" (control threshold) – жол берілетін тәуліктік әсер етудің артуына жол бермеу бойынша бақылаудың қосалқы шараларының қажеттілігін анықтау үшін дәрілік заттағы элементтердің қоспаларын бағалау кезінде пайдаланылатын шек. Шек анықталатын элемент қоспасы үшін жол берілетін тәуліктік әсер етудің 30 %-ын құрайды;

"әлеуетті қоспа" (potential impurity) – процестің теориялық сипаттамасын ескере отырып дәрілік затты өндіру немесе сақтау процесінде пайда болуға қабілетті қоспа, бұл ретте оның пайда болу ықтималдығы абсолютті емес;

"адам үшін болжалды канцероген" (strongly suspected human carcinogen) – оған қатысты адам үшін канцерогендігіне бір мәнді дәлелдемелер жоқ, бірақ жануарлар үшін канцерогендігіне адам үшін осындай гипотезаны қолдайтын деректермен бекітілген жеткілікті дәлелдемелері бар зат;

"қоспа" (impurity) – әсер етуші зат немесе қосалқы зат болып табылмайтын дәрілік заттың кез келген компоненті;

"тәуекелді қабылдау" (risk acceptance) – тәуекелге жол беруге болады деп есептеу мүмкіндігіне қатысты өндіруші (өтініш беруші) қабылдайтын шешім;

"субстанцияның химиялық синтезінің аралық өнімі" (intermediate) – белсенді фармацевтикалық субстанцияның химиялық синтезі процесінде алынған, белсенді фармацевтикалық субстанцияға айналғанға дейін одан әрі химиялық өзгеруге ұшырайтын материал;

"қоспалардың профилі" (impurity profile) – дәрілік затта болатын сәйкестендірілген және сәйкестендірілмеген қоспалардың сипаттамасы;

"деградация өнімдерінің (ыдырау өнімдерінің) профилі (деградация профилі)" (degradation profile) – дәрілік затта болатын деградация өнімдерінің (ыдырау өнімдерінің) сипаттамасы;

"реактив (реагент)" (reagent) – бастапқы материалдан, аралық өнімнен немесе еріткіштен ерекшеленетін, белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіру процесінде пайдаланылатын зат;

"тәуекел" (risk) – жағымсыз әсердің ықтималдығы (зиян келтіру ықтималдығы) мен осы әсер етудің (зиянның) ауырлығының үйлесімі;

"тектес қоспалар (тектес қосылыстар)" (related substances) – құрылымы, мақсатты әсер ету заты бойынша тектес, аралық өнімдерді, синтездің жанама өнімдерін, деградация өнімдерін (ыдырау өнімдерін) қамтитын органикалық қоспалар;

"сапа жүйесі" (quality system) – сапа саласындағы саясатты іске асыратын және осы салада мақсаттардың орындалуын қамтамасыз ететін жүйенің барлық аспектілерінің жиынтығы;

"қаптау (тығындау) жүйесі" (container closure system) – егер қайталама (тұтыну) қаптама дәрілік затты қосымша қорғауға арналған болса, бастапқы және қайталама (тұтыну) қаптамасы компоненттерін қамтитын дәрілік затты сақтау және қорғау үшін қызмет ететін қаптама компоненттерінің жиынтығы;

"заттың құрамы" – изотоптық құрамды, электрондық ахуалды немесе тотығу дәрежесін және (немесе) кешенді не молекулярлық құрылымды қоса алағанда, химиялық қосылыста элементтердің орналасуы;

"айрықшаландырылған қоспа" (specified impurity) – тізбеде бөлек көрсетілген және дәрілік заттың ерекшелігінде жарамдылықтың нақты критерийімен (деңгейімен) шектелген қоспа. Айрықшаландырылған қоспа сәйкестендірілген немесе сәйкестендірілмеген болуы мүмкін;

"айрықшаландырылған деградация өнімі (ыдырау өнімі)" (specified degradation product) – тізбеде бөлек көрсетілген және дәрілік заттың ерекшелігінде жарамдылықтың нақты критерийімен шектелген деградация өнімі. Айрықшаландырылған деградация өнімі (ыдырау өнімі) сәйкестендірілген немесе сәйкестендірілмеген болуы мүмкін;

"уақыт бойынша орташа өлшемді концентрация" (time weighted average, TWA) – стандартты 8 сағаттық жұмыс күні және 40 сағаттық жұмыс аптасы үшін уақыт бойынша орташа өлшемді концентрация;

"тәуліктік доза" (daily dose) – пациенттің тәулік ішінде қабылдаған әсер етуші заттың жалпы саны;

"белсенді фармацевтикалық субстанцияның технологиялық қоспалары" – белсенді фармацевтикалық субстанцияларды өндіру процесінде қалыптасатын қоспалар;

"дәрілік препараттың технологиялық қоспалары" – дәрілік препаратты өндіру процесінде қалыптасатын қоспалар;

"тератогенділік" (teratogenicity) – әртүрлі факторлардың әсер етуімен (соның ішінде жүктілік кезеңінде адамның немесе жануардың ағзасына заттардың түсуі кезінде) ұрықта ауытқушылықтардың туындауына алып келетін эмбриондық дамудың бұзылуы;

"ауырлық" (severity) – қауіпті факторлармен байланысты ықтимал салдарлардың өлшемі;

"өзгерістерді басқару" (change management) – өзгерістерді ұсынуға, бағалауға, бекітуге, ендіруге және кейін талдауға жүйелік тәсілдеме;

"тәуекелдерді басқару" (risk management) – бағалау, бақылау, коммуникация және тәуекелдерді талдау бойынша қызметте сапаны, рәсімдерді және әдістемелерді басқару саласындағы саясатты тізбекті қолдану;

"сапаны қамтамасыз ету кезінде тәуекелдерді басқару" (quality risk management) – оның өмірлік циклі бойына дәрілік заттың сапасымен байланысқан бағалау, бақылау, коммуникация және тәуекелдерді талдаудың тізбекті процесі;

"энантиомерлік қоспа" (enantiomeric impurity) – молекула ішінде атомдардың кеңістікте орналасуымен ерекшеленетін және әсер етуші зат молекуласының айналық кескіні болып табылатын, әсер етуші затпен бірдей молекулярлық формуладағы қосылыс.

Осы Талаптардың мақсаттары үшін "аралық өнім" ұғымы Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 77 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың тиісті өндірістік практика қағидаларында (бұдан әрі – Тиісті өндірістік практика қағидалары) айқындалған мағынада қолданылады, "өтініш беруші" ұғымы Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық қолдануға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларында айқындалған мағынада қолданылады, "жаңа фармацевтикалық субстанция", "қолданыстағы фармацевтикалық субстанция" ұғымдары Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 10 мамырдағы № 69 шешімімен бекітілген Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарда айқындалған мағыналарда қолданылады, "сандық анықтау шегі" ұғымы Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 17 шілдедегі № 113 шешімімен бекітілген Дәрілік заттарды сынақтан өткізудің аналитикалық әдістемелерінің валидациясы жөніндегі нұсқаулықта айқындалған мағынада қолданылады, "деградация өнімі (ыдырау өнімі)", "еріткіш" ұғымдары Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 7 қарашадағы № 151 шешімімен бекітілген Дәрілік препараттың сапасы бойынша нормативтік құжат жасау жөніндегі нұсқаулықта (бұдан әрі – Нормативтік құжат жасау жөніндегі нұсқаулық) айқындалған мағыналарда қолданылады, "елеулі жағымсыз әсер беретін доза (No-Observed Adverse Effect Level, NOAEL)", "айқын жағымсыз әсер беретін ең төменгі доза (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL)" ұғымдары Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2020 жылғы 14 қаңтардағы № 1 шешімімен бекітілген Дәрілік заттарды ортақ өндірістік (технологиялық) желілерде жасаған кезде тәуекелдерді сәйкестендіру мақсатында денсаулыққа әсердің жол берілетін шектерін белгілеу жөніндегі нұсқаулықта айқындалған мағыналарда қолданылады.

II. Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанциялардағы қоспалар

1. Жалпы ережелер

5. Осы бөлімде химиялық синтез арқылы өндірілген және бұрын Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттерде (бұдан әрі – мүше мемлекеттер, Одақ)

пайдаланылмаған жаңа белсенді фармацевтикалық субстанциялардағы қоспаларды қамтуы және саралау тұрғысынан тіркеу деректемесін жасау жөніндегі нұсқаулар беріледі. Бұл нұсқаулар клиникалық әзірлеу сатысында пайдаланылатын жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияларға қолданылмайды.

Осы бөлімде дәрілік заттардың мынадай түрлері қарастырылмайды:

биологиялық (биотехнологиялық);

пептидтік;

олигонуклеотидтік;

радиофармацевтикалық;

ферменттеу өнімдері және олардан алынған жартылай синтетикалық заттар;

дәрілік өсімдік препараттары, өсімдіктерден жасалған фармацевтикалық субстанциялар және жануарлар мен өсімдіктерден алынған өңделмеген өнімдер.

6. Осы бөлім дәрілік препараттың мынадай компоненттеріне қатысты талаптарды белгілемейді:

а) жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияда болмауы тиіс бөгде ластаушылар;

б) белсенді фармацевтикалық субстанцияның полиморфты нысандары;

в) энантиомерлік қоспалар.

7. Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанциялардағы қоспалар мынадай тұрғыда қарастырылады:

а) химиялық тұрғыда – қоспаларды сыныптауды және сәйкестендіруді, қоспаларға қатысты хабарлауды, оларды ерекшеліктерде тізіп көрсетуді және талдамалық әдістемелердің қысқаша сипаттамасын көздейді;

б) қауіпсіздік тұрғысында – қауіпсіздікті зерттеулерде және клиникалық зерттеулерде пайдаланылған жаңа белсенді фармацевтикалық субстанциялар серияларында болмаған немесе өте аз мөлшерде анықталған қоспаларды сыныптаудың арнайы қағидаларын көздейді.

2. Жаңа фармацевтикалық субстанциялардағы қоспаларды сыныптау

8. Жаңа фармацевтикалық субстанциялардағы қоспалар мынадай санаттар бойынша сыныпталады:

а) органикалық қоспалар;

б) бейорганикалық қоспалар;

в) қалдық еріткіштер.

9. Органикалық қоспалар жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіру және (немесе) сақтау процесінде қалыптасуы мүмкін. Олар сәйкестендірілген және сәйкестендірілмеген, ұшпа және ұшпайтын болып бөлінеді және мыналарды қамтиды:

а) бастапқы материалдар;

б) жанама өнімдер;

в) аралық өнімдер;

г) деградация өнімдері (ыдырау өнімдері) (бұдан әрі – деградация өнімдері);

д) реактивтер, лигандтар және катализаторлар.

10. Бейорганикалық қоспалар өндіріс процесінде қалыптасуы мүмкін. Олар белгілі белгілі және сәйкестендірілген қоспаларға жатады және мыналарды қамтиды:

а) реактивтер, лигандтар және катализаторлар;

б) ауыр металдар және өзге қалдық металдар;

в) бейорганикалық тұздар;

г) өзге материалдар (мысалы, сүзгілік қоспалар, көмір).

3. Тіркеу деректемесінде қоспалардың құрамы және бақылау туралы ақпаратты жинау және көрсету

Органикалық қоспалар

11. Өтініш беруші жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияны синтездеу, тазарту және сақтау процесінде қалыптасуы мүмкін қоспалардың нақты және әлеуетті болуы бойынша жиынтық деректерді жинау қажет. Жиынтық деректер:

белсенді фармацевтикалық субстанцияның синтезі реакцияларымен бір мезгілде өтетін химиялық реакцияларды сенімді ғылыми бағалау нәтижелерін;

жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның қоспалары профилінің ластануына жағдай жасауы мүмкін бастапқы материалдарға қатыса бар қоспаларды;

ықтимал деградация өнімдерін талдауға негізделуі тиіс.

Талдау белсенді фармацевтикалық субстанцияның синтезі кезіндегі химиялық реакциялар және олардың өтуі талаптары туралы ақпараттан болуы күтілетін қоспалармен шектелген болуы мүмкін.

12. Өтініш беруші жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияда қоспаларды анықтау мақсатында өткізілетін зертханалық зерттеулер туралы жиынтық деректерді жинауы тиіс. Мұндай деректер әзірлеу процесінде дәрілік заттар сериясына және өндірістің ұсынылатын өнеркәсіптік процесі сериясына жүргізілген сынақтардың нәтижелерін, сондай-ақ сақтау уақытында қалыптасатын әлеуетті қоспаларды сәйкестендіру үшін қолданылатын күйзелістік зерттеу нәтижелерін (Дәрілік препараттардың және фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарға сәйкес) қамтуы тиіс. Белсенді фармацевтикалық субстанцияның өнеркәсіптік сериялары қоспаларының профилін дәрілік затты әзірлеу кезінде пайдаланылған сериялар қоспаларының профильдерімен салыстыру қажет. Профильдердегі кез келген айырмашылықтар нәтижелері тіркеу деректемесінде ұсынылатын бағалаудан және талдаудан өткізілуі тиіс.

13. Тіркеу деректемесінің 3-модулінде № 1 кестеде келтірілген сәйкестендіру шегінен жоғары (артық) деңгейдегі (мысалы, әсер етуші зат үшін сезімталдық коэффициентін пайдалана отырып есептелген сәйкестендіру шегі) жаңа белсенді

фармацевтикалық субстанцияда болатын нақты қоспалардың құрылымын белгілеу үшін жүргізілетін зерттеуді сипаттау қажет. Өндірістің ұсынылатын өнеркәсіптік процесі барысында өндірілген кез келген сериядағы сәйкестендіру шегінен асатын мөлшерде болатын әрбір қоспа сәйкестендірілуі тиіс. Бұған қоса, сәйкестендіру шегінен асатын деңгейде сатаудың ұсынылатын талаптары кезінде тұрақтылықты зерттеуде бақыланған кез келген деградация өнімін сәйкестендіру қажет. Қоспаны сәйкестендіру мүмкін болмаған жағдайда сәтсіз талпыныстарды көрсететін зерттеулер туралы жиынтық ақпарат дәрілік препаратты тіркеу деректемесінде ұсынылуы тиіс. Сәйкестендіру шектерінен (\leq) аспайтын деңгейлерде болатын қоспаны сәйкестендіру талпыныстары қабылданған жағдайларда сонымен қатар дәрілік препараттың тіркеу деректемесіне осы зерттеулердің нәтижелерін қосу қажет.

1-кесте

Қоспалардың шекті мәндері

Ең жоғары тәуліктік доза ¹	Хабарлау шегі ^{2,3}	Сәйкестендіру шегі ³	Сараптау шегі ³
≤ 2 г/тәулік	0,05 %	тәулігіне 0,10 % немесе 1,0 мг (қай мәні төмен екендігіне қарай)	тәулігіне 0,15 % немесе 1,0 мг (қай мәні төмен екендігіне қарай)
> 2 г/тәулік	0,03 %	0,05 %	0,05 %

¹ Тәулігіне ендірілген әсер етуші заттың (белсенді фармацевтикалық субстанцияның) ең жоғары мөлшері.

² Аса жоғары шектер ғылыми негізделуі тиіс.

³ Егер қоспа жоғары уытты болып табылатын болса, аса төмен шектер жарамды болуы тиіс.

14. Сәйкестендіру шегінен (\leq) аспайтын қоспаларды сәйкестендіру, әдетте, қажетті болып табылмайды. Алайда сәйкестендіру шегінен (\leq) аспайтын деңгейде уыттық немесе фармакологиялық әсерлер тудыра отырып белсенді болуы күтілетін әлеуетті қоспалар үшін талдамалық әдістемелер әзірленуі тиіс. Барлық қоспалар саралануы тиіс.

15. Еріткіштердің уыттылығы уыттылықтың белгілі түрлеріне жатады және еріткіштердің қалдық мөлшерін бақылаудың тиісті құралдарын таңдау кезінде қиындықтар туындамайды.

Бейорганикалық қоспалар

16. Бейорганикалық қоспалар фармакопоялық немесе басқа тиісті әдістемелерді қолдана отырып анықталады және сандық айқындалады. Дәрілік затты әзірлеу сатысында катализаторды жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияға ауыстыру

ықтималдығын бағалау қажет. Бейорганикалық қоспаларды жаңа белсенді фармацевтикалық субстанциялардың ерекшелігіне қосу немесе одан алып тастау қажеттілігі туралы мәселені қарау қажет. Қолайлылық критерийлері фармакопеялық стандарттарға немесе белсенді фармацевтикалық субстанциялардың (әсер етуші заттың) қауіпсіздігі жөніндегі белгілі деректерге негізделуі тиіс.

Еріткіштер

17. Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіру процесінде пайдаланылған қалдық еріткіштерді бақылау деректерін осы Талаптардың IV бөліміне сәйкес талдау және дәрілік препараттың тіркеу деректемесінде ұсыну қажет.

4. Талдамалық әдістемелер

18. Дәрілік препараттың тіркеу деректемесі талдамалық әдістемелер валидтелгенін және қоспаларды анықтау және сандық айқындау үшін жарамды екендігін құжаттық растауды қамтуы тиіс. Техникалық факторлар (мысалы, өндірістік мүмкіндіктер және бақылау әдіснамасы) өндірістің ұсынылатын өнеркәсіптік процесімен үйлесімде өндірістік тәжірибе негізінде баламалы шекті мәндерін таңдау негіздемесі ретінде қарастырылуы мүмкін. Шекті мәндер үшін екі ондық белгіні пайдалану (1-кестеде көрсетілгендей) сапаны қайталанатын бақылау үшін қолданылатын талдамалық әдістеменің нақтылығын міндетті түрде көрсетпейді. Осылайша, нақтылығы аса төмен әдістемелерді пайдалану (мысалы, жұқа қабатты хроматография) олар негізделген және тиісті валидация кезінде жарамды деп есептелуі мүмкін. Өзірлеу барысында пайдаланылған және дайын өнімнің сапасын бақылау үшін ұсынылатын талдамалық әдістемелердегі айырмашылықтар дәрілік препараттың тіркеу деректемесінде қарастырылуы тиіс.

19. Талдамалық әдістеменің мақсаттары үшін сандық айқындау шегі хабарлау шегінен аспауы тиіс.

20. Органикалық қоспаларды қамту деңгейі әртүрлі тәсілдермен, соның ішінде қоспаның талдамалық жауап беруі мен тиісті стандартты үлгінің талдамалық жауап беруін немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияның өзінің жауап беруін салыстыру көмегімен айқындалады. Қоспаларды бақылаудың талдамалық әдістемелерінде қолданылатын стандартты үлгілер олардың болжамды пайдаланылуына сәйкес бағалануы және сипатталуы тиіс. Белсенді фармацевтикалық субстанция қоспалардың қамтылуын есептеу үшін стандартты үлгі ретінде пайдаланылуы мүмкін. Белсенді фармацевтикалық субстанция мен тиісті қоспаның сезімталдығы коэффициенттерінің бір-бірінен едәуір айырмашылығы болған жағдайда осы практика түзету коэффициентін қолдану талаптары кезінде орынды деп есептелуі мүмкін, әйтпесе қоспаның нақты қамтылуы орынсыз деп бағаланатын болады.

Сәйкестендірілген немесе сәйкестендірілмеген қоспаларды бағалау үшін пайдаланылатын қолайлылық критерийлері мен талдамалық әдістемелер талдамалық болжалдарға (мысалы, детектордың эквивалентті сезімталдығы туралы) негізделуі мүмкін. Барлық осындай болжалдар дәрілік препараттың тіркеу деректемесінде келтірілуі және талдануы тиіс.

5. Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанция серияларында қоспалардың қамтылуы туралы хабарлау

21. Дәрілік препараттың тіркеу деректемесінде клиникалық зерттеулер, қауіпсіздік бойынша зерттеулер және тұрақтылықты зерттеулер үшін дәрілік препараттарды өндіруге пайдаланылған белсенді фармацевтикалық субстанция серияларын, сондай-ақ өндірістің ұсынылған өнеркәсіптік процесін ұсынатын серияларды қоса алғанда, барлық серияларға зерттеудің талдамалық нәтижелерін ұсынуы тиіс. Сандық нәтижелер "сәйкес келеді", "шектерде" және т.б. секілді жалпы терминдер түрінде емес, цифрлық нысанда ұсынылуы тиіс. Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның осы серияларында бақыланатын хабарлау шегінен жоғары (артық) кез келген қоспалардың қамтылуы және қоспалардың жиынтық қамтылуы талдамалық әдістемелерде қолданылған сипаттамамен ұсынылуы тиіс. 1,0 %-дан төмен нәтижелер екі ондық таңбаларға дейінгі нақтылықпен (мысалы, 0,06 %, 0,13 %) көрсетіледі, 1,0 % және одан жоғары деңгейдегі нәтижелер бір ондық таңбаға дейінгі нақтылықпен (мысалы, 1,3 %) көрсетіледі. Нәтижелер дөңгелектеу қағидаларына сәйкес дөңгелектенуі тиіс (осы Талаптардың 34-тармағында келтірілген 1-мысалға сәйкес). Алынған деректерді жиынтық кестеге енгізу қажет. Қоспаларға кодтардың нөмірі немесе тиісті сипаттама (мысалы, ұстап тұру уақыты) берілуі тиіс. Егер хабарлаудың тым жоғары шегі ұсынылатын болса, ол негізделуі тиіс. Хабарлау шегінен асатын деңгейдегі барлық қоспалар жиынтықталуы және қоспалардың жиынтық қамтылуы ретінде ұсынылуы тиіс.

22. Дәрілік затты әзірлеу уақытында талдамалық әдістемеге өзгерістер енгізу кезінде хабарланатын нәтижелер пайдаланылған әдістемемен байланысты болуы және оны валидтеудің тиісті нәтижелерімен ілесе жүруі тиіс, сондай-ақ репрезентативтік хроматограмманы ұсыну қажет. Қоспалардың типтік профильдері ретінде қоспалардың бөлінуіне және анықталуына көрсететін көрнекі сериялардың хроматограммалары (мысалы, стандартты еріткішті қосу сынымаларында), сондай-ақ қоспалардың болуына кез келген басқа типтік сынақтар қызмет етуі мүмкін. Өтініш беруші мүше мемлекеттің уәкілетті органы (сараптамалық ұйымы) сұрау салған жағдайда жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның жекелеген сериялары үшін қоспалардың толық профилін (мысалы, хроматограмма түрінде) ұсынуды қамтамасыз етуі тиіс.

23. Дәрілік препараттың тіркеу деректемесінде жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның нақты сериясын ол қолданылған әрбір қауіпсіздік зерттеуімен және әрбір клиникалық зерттеумен байланыстыратын кестелік деректер ұсынылуы қажет.

24. Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның әрбір сериясына қатысты мынадай ақпарат көрсетілуі тиіс:

- а) серияның нөмірі және мөлшері;
- б) өндірілген күні;
- в) өндірілген орнының мекенжайы;
- г) өндірістік процесс;
- д) қоспаларды қамтуы (жеке және жиынтық);
- е) серияның қолданылуы;
- ж) пайдаланылатын талдамалық әдістемеге сілтеме.

6. Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның ерекшелігінде қоспаларды көрсету

25. Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның ерекшелігінде қоспалардың тізбесі және қолайлылық критерийі ұсынылуы тиіс. Тұрақтылықты зерттеулер, химиялық әзірлеу бойынша зерттеулер және серияны типтік талдау коммерциялық өнімде пайда болуы мүмкін қоспалардың болуын болжау үшін қолданылуы мүмкін. Қоспаларды жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның ерекшелігіне енгізу өндірістің ұсынылған өнеркәсіптік процесінде пайдалана отырып өндірілген жаңа белсенді фармацевтикалық субстанция серияларында айқындалған қоспаларда негізделуі тиіс.

26. Қоспаны ерекшелікке енгізу немесе одан алып тастау үшін өндірістің ұсынылған өнеркәсіптік процесіне сәйкес өндірілген сериялардың қоспалары профилінде қарастыра отырып, қауіпсіздікті зерттеу және клиникалық әзірлеу үшін пайдаланылатын серияларда бақыланатын қоспалардың профилін талқылауды қамтуы тиіс негіздемені ұсыну қажет. Айрықшаландырылған сәйкестендірілген қоспалар ерекшелікке 1-кестеде көрсетілген сәйкестендіру шегінен (>) асатын деңгейде болатын айрықшаландырылған сәйкестендірілмеген қоспалармен бірге енгізілуі тиіс. Өте белсенді болып табылатын немесе уытты немесе күтпеген фармакологиялық әсер тудыратын қоспалар үшін талдамалық әдістемелерді сандық айқындау шегі (анықтау шегі) осы қоспалар бақылануы тиіс деңгейге шамалас болуы тиіс. Сәйкестендірілмеген қоспалар үшін пайдаланылған әдістеме мен қоспалардың деңгейін белгілеу кезінде жасалған барлық орындалған болжамдар (рұқсат етулер) айқын көрсетілуі тиіс. Сәйкестендірілмеген қоспалардың атаулары тиісті сапалық талдамалық сипаттамалық белгілеулер түрінде берілуі қажет (мысалы, "сәйкестендірілмеген А қоспасы", "салыстырмалы ұстап тұру уақыты 0,9 сәйкестендірілмеген қоспа" және т.б. белгілеулер

түрінде). Ерекшелікке кез келген сәйкестендірілмеген қоспа үшін сәйкестендіру шегінен аспайтын жарамдылықтың ортақ критерийлері, сондай-ақ қоспалардың жиынтық қамтылуы үшін қолайлылық критерийлерін енгізу қажет.

27. Қолайлылық критерийлері қауіпсіздік туралы деректермен негізделгеннен аспайтын деңгейде белгіленуі тиіс және өндірістік процеспен және талдамалық әдістемелердің мүмкіндіктерімен қол жеткізілген деңгейге сәйкес болуы тиіс. Қауіпсіздікпен проблемалар белгіленбеген жағдайларда қоспалардың қолайлылық критерийлері жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның қалыпты өндірістік және талдамалық өзгерістері мен тұрақтылығы сипаттамасын қамтамасыз етуге мүмкіндік бере отырып, өндірістің ұсынылған өнеркәсіптік процесіне сәйкес өндірілген жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның сериялары бойынша алынған деректерге негізделуі тиіс. Өндіріс процесінде стандартты ауытқулар болуына қарамастан, әртүрлі сериялардағы қоспалардың деңгейлеріндегі айырмашылықтар жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіру процесі Нормативтік құжат жасау жөніндегі нұсқаулыққа № 1 қосымшаның № 4 шешімдері схемасына сәйкес жеткілікті бақыланбайтынын және тексерілмейтінін көрсетуі мүмкін. Шекті мәндер үшін екі ондық белгілерді пайдалану айрықшаландырылған қоспалар мен қоспалардың жиынтық қамтылуы үшін қолайлылық критерийлерінің нақтылығын міндетті түрде көрсетпейді.

28. Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның ерекшелігі мынадай қоспалар тізбесін қамтуы тиіс (егер қолдануға болатын болса):

а) органикалық қоспалар:

әрбір айрықшаландырылған сәйкестендірілген қоспа;

әрбір айрықшаландырылған сәйкестендірілмеген қоспа;

қолайлылық критерийлері қоспаны сәйкестендіру шегінен (\leq) аспайтын кез келген сәйкестендірілмеген қоспа;

қоспалардың жиынтық қамтылуы;

б) қалдық еріткіштер;

в) бейорганикалық қоспалар.

7. Қоспаларды саралау

29. Өтініш беруші қауіпсіздік мәселелерін қамтитын қоспалардың қолайлылық критерийлерін белгілеу үшін негіздемені ұсынуы тиіс. Қауіпсіздікті зерттеулер және (немесе) клиникалық зерттеулер шеңберінде тиісті түрде тексерілген жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның құрамындағы кез келген қоспаның деңгейі сараланған болып саналады. Адамның қатысуымен немесе жануарларға өткізілген зерттеулерде кездесетін елеулі метаболиттер болып табылатын қоспалар әдетте сараланған болып саналады. Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияда болуы деңгейін арттыратын сараланған қоспаның деңгейі сонымен қатар алдыңғы

қауіпсіздікті зерттеулерде кездескен қоспаның нақты санын талдау негізінде негізделуі мүмкін.

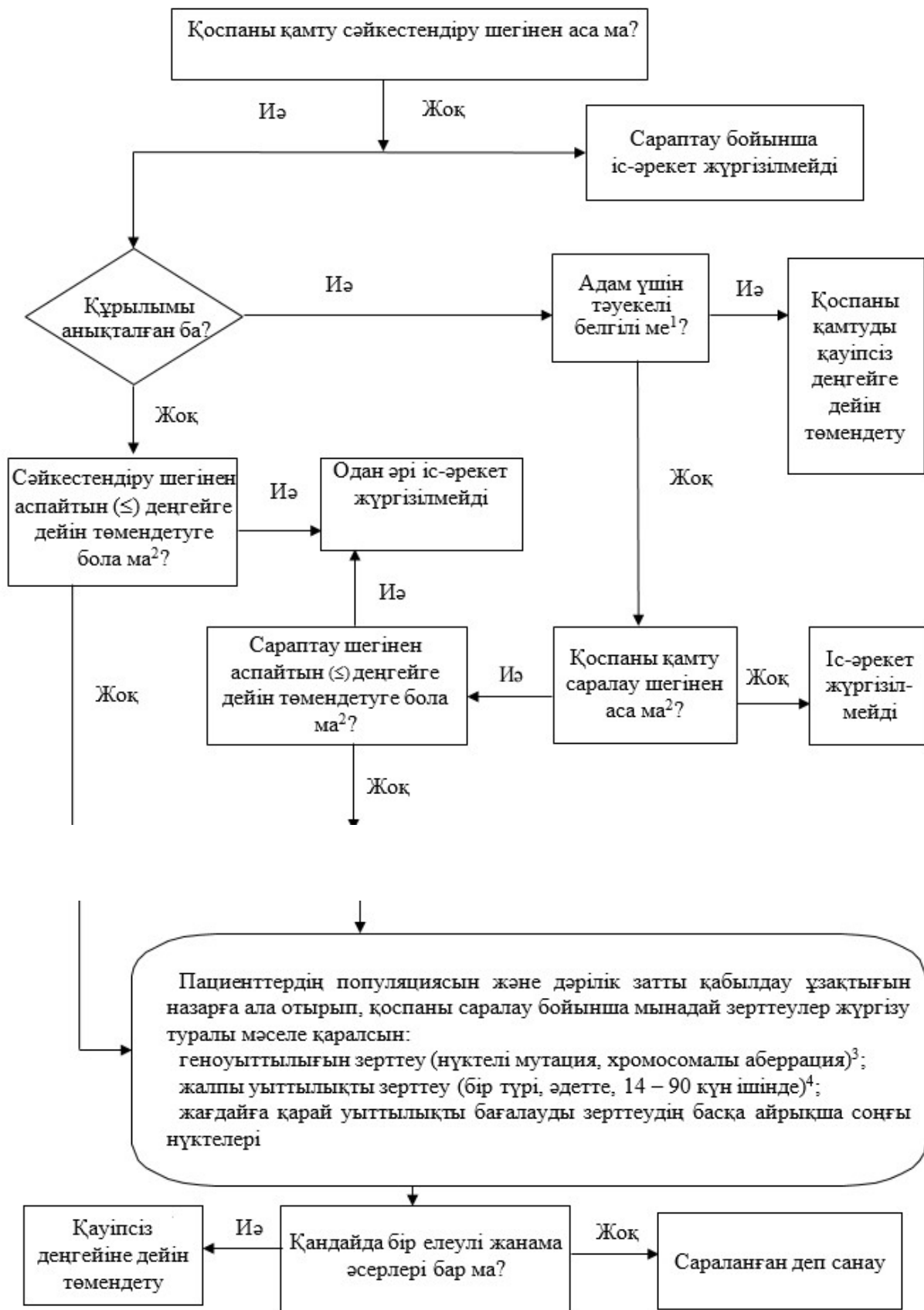
30. Егер қоспаның ұсынылатын қолайлылық критерийін айқындауға арналған деректер қолжетімсіз болса, 1-кестеде көрсетілген саралаудың қарапайым шекті мәндерінен артық болған кезде осындай деректерді алу үшін зерттеулер жүргізілуі мүмкін.

31. Қоспаларды саралаудың тым жоғары немесе тым төмен шектері дәрілік препараттың сынып-айрықшалығы әсерлері мен клиникалық тәжірибесін қоса алғанда, осы және тектес қосылыстардың қауіпсіздігі туралы ғылыми негіздеме мен қолда бар ақпаратты ескере отырып, кейбір жекелеген дәрілік заттар үшін қолайлы болуы мүмкін. Мысалы, жекелеген дәрілік препараттарда немесе дәрілік препараттардың бүкіл фармако-терапиялық сыныптарында осындай қоспалар бұрын пациенттерде жағымсыз реакциялармен байланысты болғанына дәлелдемелер болған кезде саралау қажет. Мұндай жағдайларда қоспаны саралаудың тым төмен шегі қажет болуы мүмкін. Егер осы және тектес қосылыстардың қауіпсіздігі туралы қолда бар ақпарат ұқсас ой-пікірді ескере отырып, дәрілік препараттың осы тобы бойынша қауіпсіздік деңгейінен аспайтын болса, керісінше жекелеген дәрілік заттар үшін саралаудың тым жоғары шегі жарамды болуы мүмкін (мысалы, дәрілік препарат, осы дәрілік препараттың сынып-айрықшалығы әсерлері және оны қолданудың клиникалық тәжірибесі қолданылатын пациенттер популяциясы). Қоспаларды саралаудың баламалы шектерін пайдалану бойынша ұсыныстар әрбір нақты жағдайда тіркеу деректемесінің сараптамасы шеңберінде қарастырылады.

32. № 1 шешімдер схемасы шекті мәндерден асқан кезде қоспаларды саралау бойынша іс-қимылды сипаттайды. Кейбір жағдайларда шекті мәннен аспайтын деңгейге дейінгі қоспаны қамтудың төмендеуі қауіпсіздік туралы деректерді ұсынудан оңай болуы мүмкін. Ғылыми әдебиетте балама ретінде қоспаны саралау үшін жеткілікті деректер ұсынылуы мүмкін. Олар болмаған жағдайда қауіпсіздікті тексерудің қосымша шараларын қарастыру қажет.

№ 1 шешімдер схемасы

Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияларда қоспаларды сәйкестендіруге және саралауға қатысты шешімдер қабылдау схемасы



¹ Мысалы, осы қоспа немесе оның құрылымдық сыныбы үшін қауіпсіздік туралы деректер концентрациясы болған кезде адамның денсаулығына әсер етуді болдырмауға мүмкіндік бере ме?

² Егер қоспа өте уытты болып табылатын болса, аса төмен шекті мәндерге рұқсат етіледі.

³ Егер осы шешімге жол берілсе, минималды скрининг өткізілуі тиіс (мысалы, геноуытты әлеуетті айқындау үшін). Нүктелі мутацияларды анықтау бойынша бір зерттеу және хромосомалы аберрацияларды анықтау бойынша (*in vitro* жағдайында өткізілген) бір зерттеу қолайлы минималды скрининг болып саналады.

⁴ Жалпы уыттылыққа зерттеу жүргізу қажет болған кезде сараланбаған және сараланған материалдарды салыстыруға мүмкіндік беретін бір немесе бірнеше зерттеулерді жобалау қажет. Зерттеудің ұзақтығы қолда бар ақпаратқа негізделуі тиіс және ол қоспаның уыттылығын анықтау мақсатында әлеуетті барынша арттыруға неғұрлым ықтимал мүмкіндік беретін түрлерде жүргізілуі тиіс. Әрбір нақты жағдайда, әсіресе бір рет қолдануға арналған дәрілік препараттарға қатысты бір дозалы зерттеу жүргізуді көздеу қажет. Зерттеудің ең аз ұзақтығы 14 күнге тең, ал ең көп ұзақтығы 90 күнді құрайды деп саналады.

33. Қоспаны саралау үшін қолайлы деп саналатын зерттеулерді жүргізу, пациенттердің популяциясын, тәуліктік дозаны, сондай-ақ дәрілік препаратты қабылдау тәсілі мен ұзақтығын қоса алғанда, бірқатар факторларға байланысты болады. Мұндай зерттеулер жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияны пайдалана отырып жүргізілуі мүмкін, алайда ажыратылған қоспаларды пайдалана отырып зерттеу де қолайлы болуы мүмкін.

34. Осы Талаптар клиникалық зерттеулерді әзірлеу сатысында қолдануға арналмаған, бірақ дәрілік препаратты әзірлеудің біршама кейінгі сатыларында осы Талаптарда көрсетілген шекті мәндерді өндірістің жоспарланған өнеркәсіптік процесіне сәйкес өндірілген белсенді фармацевтикалық субстанцияның серияларында бақыланған жаңа қоспаларды бағалау кезінде пайдалануға рұқсат етіледі. Дәрілік препаратты әзірлеудің біршама кейінгі сатыларында бақыланған кез келген жаңа қоспа, егер оның деңгейі 1-кестеде келтірілген саралау шегінен артық болса, сәйкестендірілуі тиіс. Егер оның деңгейі 1-кестеде келтірілген саралау шегінен артық болса, қоспаны саралауды да дәл осылай қарастыру қажет. Қоспаны саралау мақсатында қауіпсіздік бойынша зерттеулер алдын ала сараланған материалмен жаңа қоспаның репрезентативті санын камтитын жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияны салыстыруға арналған. Сонымен қатар қауіпсіздік бойынша зерттеулерді ажыратылған қоспаның үлгісін пайдалана отырып қарастыруға болады.

Дәрілік препараттың тіркеу деректемесінде қоспаларды сәйкестендіру және саралау нәтижелері бойынша жиынтық ақпарат 1-мысалда берілген.

Осы тармақта келтірілген мысалдар анықтамалық болып табылады және тіркеу деректемесінде қоспаларды сәйкестендіру және саралау нәтижелерін ұсынуға арналған нысан ретінде пайдалануға арналмаған. Қоспаларды сәйкестендіру және саралау нәтижелерін тек өңделмеген деректер түрінде ғана ұсынуға жол бермеу қажет.

1-мысал

1.1-мысал. Ең жоғары тәуліктік доза 0,5 г құрайды

Хабарлау шегі = 0,05 %

Сәйкестендіру шегі = 0,10 %

Саралау шегі = 0,15 %

Өңделмеген нәтиже (%)	Ұсынылған нәтиже (%) (хабарлау шегі = 0,05 %)	Қоспаның есептелген жалпы тәуліктік түсуі (мг-дағы дөңгелектелген мән)	Іс-әрекет	
			сәйкестендіру (0,10 % шегінен асқан ба?)	саралау (0,15 % шегінен асқан ба?)
0,044	көрсетілмейді	0,2	жоқ	жоқ
0,0963	0,10	0,5	жоқ	жоқ
0,12	0,12 ¹	0,6	иә	жоқ ¹
0,1649	0,16 ¹	0,8	иә	иә ¹

¹Егер сәйкестендіруден кейін сезімталдық коэффициенті бастапқы гипотезадан ерекшеленетіні анықталған болса, құрамындағы қоспаның нақты санын қайта өлшеу және оны саралау шегін қайта қарау қажет.

1.2-мысал. Ең жоғары тәуліктік доза 0,8 г құрайды

Хабарлау шегі = 0,05 %

Сәйкестендіру шегі = 0,10 %

Саралау шегі = 1,0 мг жалпы тәуліктік түсу

Өңделмеген нәтиже (%)	Ұсынылған нәтиже (%) (хабарлау шегі = 0,05 %)	Қоспаның есептелген жалпы тәуліктік түсуі (мг-дағы дөңгелектелген мән)	Іс-әрекет	
			сәйкестендіру (0,10 % шегінен асқан ба?)	саралау (1,0 мг жалпы тәуліктік түсу шегінен асқан ба?)
0,066	0,07	0,6	жоқ	жоқ
0,124	0,12	1,0	иә	жоқ ^{1, 2}
0,143	0,14	1,1	иә	иә ¹

¹Егер сәйкестендіруден кейін сезімталдық коэффициенті бастапқы гипотезадан ерекшеленетіні анықталған болса, құрамындағы қоспаның нақты санын қайта өлшеу және оны саралау шегін қайта қарау қажет.

²Шектен асқанын тексеру үшін шекті мәндер ексеріле отырып, хабарланған нәтиже мынадай түрде бағалануы тиіс: шек пайызбен сипатталған кезде алынған нәтиже

шекпен тікелей салыстырылуы тиіс шекті мән секілді ондық белгіге дейін дөңгелектенеді. Шекті мән жалпы тәуліктік түсу түрінде көрсетілген кезде алынған нәтиже де жалпы тәуліктік түсу түрінде көрсетілуі және шекті мән секілді ондық белгіге дейін дөңгелектенуі тиіс, содан кейін оны шекті мәнмен салыстыру қажет. Мысалы, қоспаның саны 0,12 % деңгейде 0,96 мг жалпы тәуліктік түсуге (абсолютті сан) сәйкес келеді, содан кейін ол 1,0 мг дейін дөңгелектенеді, бұдан жалпы тәуліктік түсу түрінде көрсетілген саралау шегі (1,0 мг) аспағанын көруге болады.

III. Жаңа дәрілік препараттардағы қоспалар

1. Жалпы ережелер және қолданылу саласы

35. Осы бөлімде химиялық синтез арқылы алынған және бұрын Одақ шеңберінде мүше мемлекеттерде тіркелмеген жаңа белсенді фармацевтикалық субстанциялардан өндірілген жаңа дәрілік препараттардағы қоспаларды қамту және саралау тұрғысынан дәрілік препараттың тіркеу деректемесін әзірлеу бойынша нұсқаулар ұсынылады.

36. Осы бөлімде не белсенді фармацевтикалық субстанцияның деградация өнімдері, не белсенді фармацевтикалық субстанцияның қосалқы заттармен және (немесе) қаптама (тығындау) жүйесімен өзара іс-қимыл өнімдері болып табылатын жаңа дәрілік препараттардағы қоспалар ғана қарастырылады. Жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияда қамтылған қоспалар, әдетте, егер олар деградация өнімдері болып табылмайтын болса ғана, жаңа дәрілік препаратта бақылауға немесе анықтауға жатпайды.

37. Осы бөлімде жаңа дәрілік препараттың қосалқы заттарында қамтылған немесе қаптама (тығындау) жүйесінен айырып алынатын (шайылатын) қоспалар қарастырылмайды. Осы бөлімнің ережелері сонымен қатар клиникалық әзірлеу сатысында қолданылатын жаңа дәрілік препараттарға қолданылмайды. Осы бөлімде дәрілік препараттардың мынадай түрлері қарастырылмайды:

- а) биологиялық (биотехнологиялық);
- б) пептидтік;
- в) олигонуклеотидті;
- г) радиофармацевтикалық;
- д) ферментация өнімдері және олардан алынған жартылай синтетикалық препараттар;
- е) дәрілік өсімдік препараттар және жануарлар мен өсімдіктерден алынған өңделмеген өнімдер.

38. Осы бөлімге:

- жаңа дәрілік препаратта болуы тиіс бөгде ластаушыларға;
- полиморфты нысандарға;

энантиомерлік қоспаларға арналған нұсқаулар енгізілмейді.

2. Деградация өнімдерінің құрамы және оларды бақылау туралы ақпаратты жинау және тіркеу деректемесінде көрсету

39. Өтініш беруші жаңа дәрілік препаратты өндіру процесін зерделеу және (немесе) тұрақтылығын зерттеу кезінде бақыланатын деградация өнімдері туралы жиынтық деректерді жинауы тиіс. Мұндай жиынтық деректер жаңа дәрілік препаратта және оның қосалқы заттармен және (немесе) қаптама (тығындау) жүйесімен өзара іс-қимылы нәтижесінде қалыптасатын қоспаларда биотозуының әлеуетті жолдарын сенімді ғылыми бағалауға негізделген болуы тиіс. Бұған қоса, өтініш беруші жаңа дәрілік препаратта деградация өнімдерін анықтау мақсатында өткізілетін зертханалық зерттеулер туралы жиынтық деректерді жинауы қажет. Мұндай деректер әзірлеу процесінде өндірілген дәрілік препараттардың серияларын және өндірістің ұсынылатын өнеркәсіптік процесінде өндірілген сериялардың сынақтары нәтижелерін қамтуы тиіс. Деградация өнімдері болып табылмайтын қоспаларды (мысалы, технологиялық қоспалар және қосалқы заттардан қалыптасатын қоспалар) алып тастауды негіздеу қажет. Өндірістің ұсынылған өнеркәсіптік процесі үшін репрезентативтік сериялардың қоспалары профилін әзірлеуде пайдаланылатын сериялардың қоспалары профилімен салыстыру жүргізілуі тиіс. кез келген айырмашылық негізделген болуы тиіс.

40. Дәрілік препаратты сақтаудың ұсыным жасалған талаптары кезінде жүргізілген тұрақтылықты зерттеулерде алынған кез келген деградация өнімі, егер ол 2-кестеде көрсетілген сәйкестендіру шегінен жоғары деңгейде болатын болса, сәйкестендірілуі тиіс. Қоспаны сәйкестендіру мүмкін болмаған жағдайда дәрілік препараттың тіркеу деректемесінде қоспаны сәйкестендірудің сәтсіз талпыныстарын таныстыратын зертханалық зерттеулер туралы жиынтық ақпарат ұсынылуы тиіс.

2-кесте

Жаңа дәрілік препараттардағы деградация өнімдеріне арналған шекті мәндер

Ең жоғары тәуліктік доза ¹	Шекті мән ²
Деградация өнімдерін хабарлау шегі	
≤ 1 г	0,10 %
> 1 г	0,05 %
Деградация өнімдерін сәйкестендіру шегі	
< 1 мг	1,0 % немесе 5 мкг ЖТТ ³ (қайсысы төмен екендігіне қарай)
1 – 10 мг	0,5 % немесе 20 мкг ЖТТ (қайсысы төмен екендігіне қарай)
> 10 мг – 2 г	0,2 % немесе 2 мг ЖТТ (қайсысы төмен екендігіне қарай)

> 2 г	0,10%
Дегдарація өнімдерін саралау шегі	
< 10 мг	1,0 % немесе 50 мкг ЖТТ (қайсысы төмен екендігіне қарай)
10 – 100 мг	0,5 % немесе 200 мкг ЖТТ (қайсысы төмен екендігіне қарай)
> 100 мг – 2 г	0,2 % немесе 3 мг ЖТТ (қайсысы төмен екендігіне қарай)
> 2 г	0,15 %

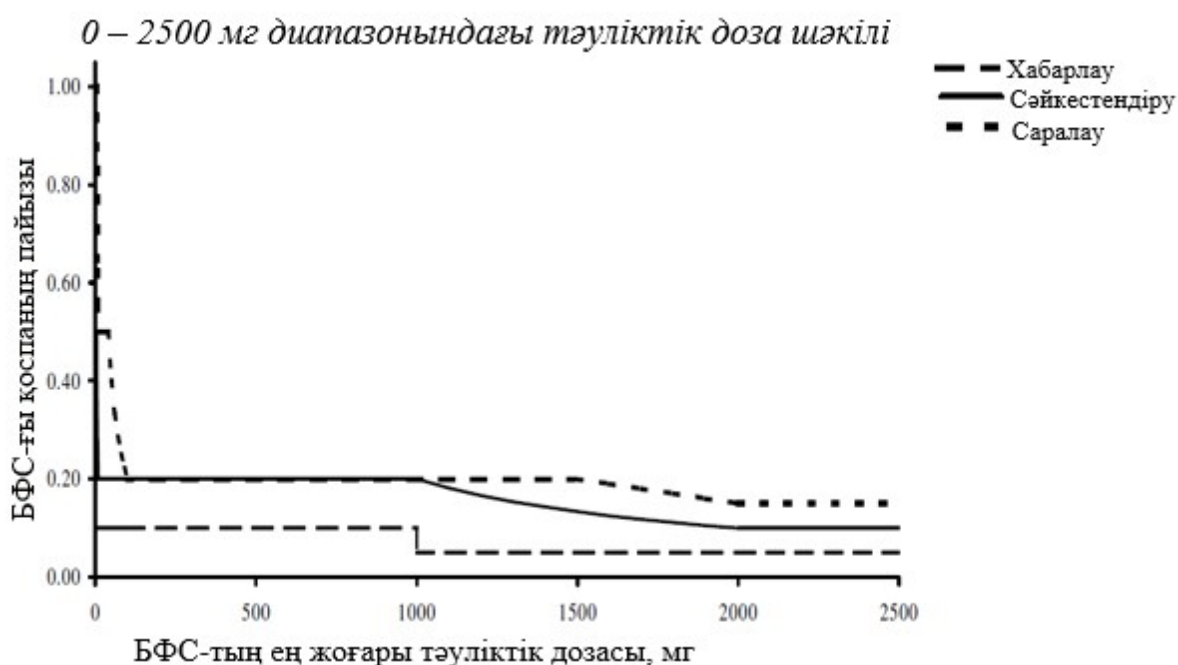
¹ Белсенді фармацевтикалық субстанцияның (әсер етуші заттың) тәулігіне енгізілетін (қабылданатын) мөлшері.

² Дегдарація өнімдеріне арналған шекті мәндер дегдарація өнімдерінің не белсенді фармацевтикалық субстанцияның қамтуы пайызында, не жалпы тәуліктік түсуі (ЖТТ) түрінде көрсетілген. Егер дегдарація өнімі жоғары уытты болып табылатын болса, неғұрлым төмен шекті мәндер қолайлы. Неғұрлым жоғары шекті мәндер ғылыми негізделген болуы тиіс.

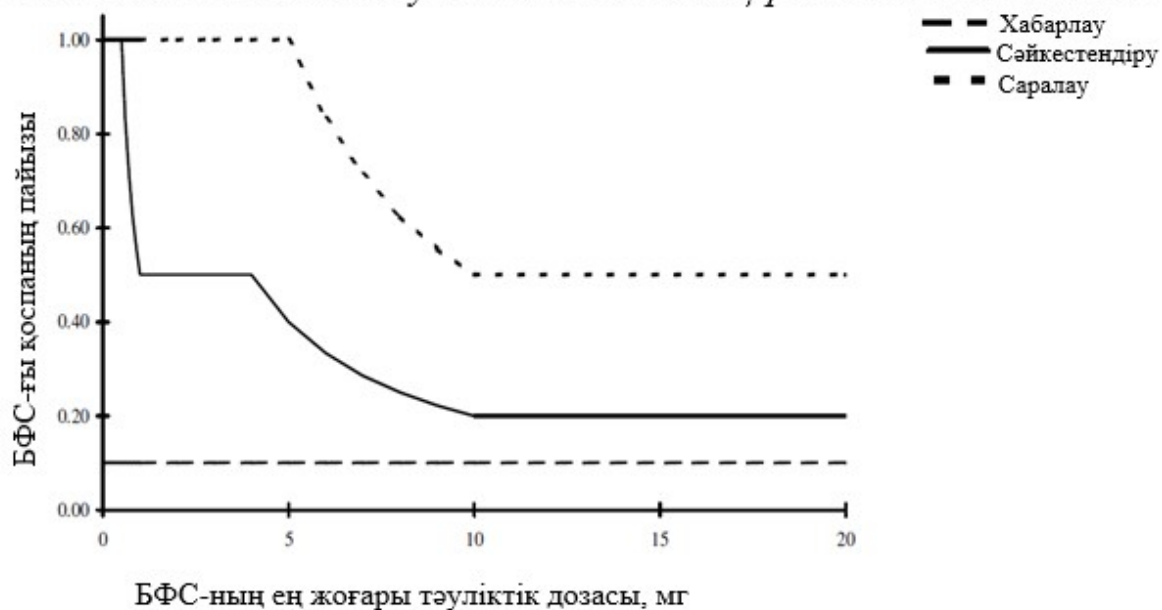
³ Жалпы тәуліктік түсуі.

41. Жаңа дәрілік препараттардағы дегдарація өнімдерін ең жоғары тәуліктік дозасына қарай хабарлау, сәйкестендіру және саралау шектері 2-мысалда келтірілген. Кестелерді құру кезіндегі нақты шекті мәндер 2-кестеден алынуы тиіс.

2-мысал



0 – 20 мг диапазонындағы тәуліктік доза шәкілінің ұлғайтылған масштабы



42. Сәйкестендіру шенінен аспайтын деңгейде болатын деградация өнімдерін сәйкестендіру қажетті болып саналмайды. Бұл ретте сәйкестендіру шегінен аспайтын деңгейде белсенді болуы мүмкін және уытты немесе жағымсыз фармакологиялық әсерлерге әкеп соғуға қабілетті әлеуетті қоспаларға арналған талдамалық әдістемелерді әзірлеу қажет. Ерекше жағдайларда өндірістік тәжірибе негізінде баламама шекті мәндерді таңдауды негіздеу кезінде өндірістің ұсынылатын өнеркәсіптік процесімен бірге техникалық факторларды қарастыру қажет (мысалы, өндірістік мүмкіндіктер, белсенді фармацевтикалық субстанцияның қосалқы заттарға төмен ара салмағы немесе жануардан немесе өсімдіктен алынған шикізат болып табылатын қосалқы заттарды пайдалану).

3. Талдамалық әдістемелер

43. Дәрілік препараттың тіркеу деректемесі талдамалық әдістемелер валидтелгенін және деградация өнімдерін анықтау және сандық айқындау үшін жарамды екендігін құжаттық растауды қамтуы тиіс. Атап айтқанда, талдамалық әдістемелер айрықшаландырылған және айрықшаландырылмаған деградация өнімдеріне қатысты талдамалық әдістемелердің айрықшалығын таныстыру үшін валидациядан өтуі тиіс. Қажеттілігіне қарай мұндай валидация күйзелістік талаптарда сақталатын үлгілерді қамтуы тиіс: жарықтың әсер етуімен, жылудың әсер етуімен, ылғалдың әсер етуімен, қышқылды гидролиз (сілтілік жағдайлардағы гидролиз) және тотықтану кезінде. Егер талдамалық әдістеме талдау нәтижесінің жазбасында деградация өнімдерінен бөлек басқа талдамалық шыңдардың болуын (мысалы, белсенді фармацевтикалық субстанция, технологиялық қоспалар, қосалқы заттар және қосалқы заттарды қалыптасатын қоспалар) анықтауға мүмкіндік беретін болса, мұндай шыңдар хроматограммаларда

белгіленуі тиіс және олардың шығу тегі валидация жөніндегі құжаттарда сипатталуы тиіс.

44. Талдамалық әдістеменің мақсаттары үшін сандық анықтау шегі хабарлау шегінен (\leq) артық болмауы тиіс.

45. Деградация өнімдерін қамту деңгейлері деградация өнімінің талдамалық жауап қатуын тиісті стандартты үлгінің жауап қатуымен немесе жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның өзінің жауап қатуымен салыстыратын әдістерді қоса алғанда, әртүрлі әдістермен анықталуы мүмкін. Деградация өнімдерін бақылаудың талдамалық әдістемелерінде қолданылатын стандартты үлгілер оларды болжалды пайдалануға сәйкес бағалануы және сипатталуы тиіс. Деградация өнімдерін стандартты үлгі ретінде қамту деңгейін бағалау үшін белсенді фармацевтикалық субстанцияның өзі пайдаланылуы мүмкін. Белсенді фармацевтикалық субстанция мен тиісті деградация өнімінің сезімталдығы коэффициенттерінің бір-бірінен едәуір айырмашылығы болған жағдайда осы практика түзету коэффициентін қолдану талаптары кезінде орынды деп есептелуі мүмкін, олай болмаған жағдайда деградация өнімінің нақты қамтылуы орынсыз деп бағаланатын болады. Сәйкестендірілген немесе сәйкестендірілмеген деградация өнімдерін бағалау үшін пайдаланылатын қолайлылық критерийлері мен талдамалық әдістемелер көбіне талдамалық болжалдарға (мысалы, детектордың эквивалентті жауап қатуына) негізделеді. Мұндай болжалдар (рұқсат етулер) дәрілік препараттың тіркеу деректемесінде сипатталуы тиіс.

46. Сонымен қатар әзірлеу барысында пайдаланылған талдамалық әдістемелер мен дәрілік препараттың өнеркәсіптік серияларына қатысты ұсынылатын әдістемелер арасындағы айырмашылықтар талдануы тиіс.

4. Жаңа дәрілік препараттың серияларындағы деградация өнімдерінің қамтылуы туралы хабарлау

47. Дәрілік препараттың тіркеу деректемесінде клиникалық зерттеулер, қауіпсіздікті және тұрақтылықты зерттеулер үшін пайдаланылған жаңа дәрілік препараттың барлық серияларына арналған, сондай-ақ өндірістің ұсынылатын өнеркәсіптік процесі үшін репрезентативті болып табылатын серияларға арналған талдамалық нәтижелер ұсынылуы тиіс. Сандық нәтижелер "сәйкес келеді", "шектерінде" және т.б. секілді жалпы терминдермен емес, сандық көріністе ұсынылуы тиіс. Қамтылуы 2-кестеде көрсетілген хабарлау шегінен ($>$) асатын деңгейдегі кез келген деградация өнімі және жаңа дәрілік препараттың осы серияларында бақыланатын деградация өнімдерінің жиынтық қамтылуы туралы ақпарат пайдаланылған талдамалық әдістемелермен бірге ұсынылуы тиіс. 1,0 %-дан төмен нәтижелер екі ондық белгілерге дейінгі нақтылықпен көрсетіледі (мысалы, 0,06 %, 0,13 %), 1,0 % және одан жоғары деңгейдегі нәтижелер бір ондық белгіге дейінгі нақтылықпен көрсетіледі (мысалы, 1,3 %). Нәтижелер осы Талаптардың 63-тармағында келтірілген 3-мысалға сәйкес дөңгелектеу қағидаларына

сай дөңгелектенуі тиіс. Деректерді кестеге (мысалы, жиынтық кестеге) енгізу қажет. Деградация өнімдеріне кодтық нөмірлер немесе тиісті сипаттамалар (мысалы, ұстап тұру уақыты) беріледі. Егер хабарлаудың аса жоғары шегі ұсынылатын болса, ол толығымен негізделуі тиіс. Хабарлау шегінен (>) асатын деңгейдегі барлық деградация өнімдері жинақталуы және деградация өнімдерін жиынтық қамтуы ретінде ұсынылуы тиіс.

48. Талдамалық әдістемелердің валидациясын зерттеу барысында, сондай-ақ тұрақтылықты ұзақ серзімді және жедел зерттеулерден алынған хроматограмманы қоса алғанда, репрезентативтік серияларға арналған белгіленген шыңдары бар (немесе, егер басқа талдамалық әдістемелер пайдаланылатын болса, эквивалентті деректері бар) хроматограммалар ұсынылуы тиіс. Өтініш беруші сұрау салынған жағдайда жекелеген сериялардың деградация өнімдерінің толық профильдерін (мысалы, хроматограммалар түрінде) ұсынуды қамтамасыз етуі тиіс.

49. Тіркеу деректемесінде сипатталған жаңа дәрілік препараттың әрбір сериясына арналған құжаттама мынадай ақпаратты:

- а) серияның нөмірін және мөлшерін;
- б) өндірілген күнін;
- в) өндірілген орнының мекенжайын;
- г) өндірістік процесті;
- д) қаптама (тығындау) жүйесін;
- е) деградация өнімдерін қамтуын (жиынтық және әрбір өнімге жеке);
- ж) дәрілік препараттың сериясын тағайындауды (мысалы, клиникалық зерттеулер үшін, тұрақтылықты зерттеу үшін);
- з) пайдаланылған талдамалық әдістемеге сілтемені;
- и) жаңа дәрілік препаратта пайдаланылған белсенді фармацевтикалық субстанция сериясының нөмірін;
- к) тұрақтылықты зерттеулер кезінде сақтау талаптарын қамтуы тиіс.

5. Ерекшелікте деградация өнімдерін көрсету

50. Жаңа дәрілік препараттың ерекшелігі өнеркәсіптік серияларды өндіру процесінде және ұсыным жасалған талаптарда сақтау кезінде қалыптасуы күтілетін деградация өнімдерінің тізбесін қамтуы тиіс. Деградация өнімдері профилінің сипаттамасы үшін тұрақтылықты зерттеу нәтижелерін, деградация жолдары туралы мәліметтерді, дәрілік препаратты әзірлеу бойынша зерттеулер мен зертханалық зерттеулердің нәтижелерін пайдалану қажет. Жаңа дәрілік препараттың ерекшелігіне деградация өнімдерін іріктеу өндірістің ұсынылған өнеркәсіптік процесінде өндірілген серияларда анықталған деградация өнімдері ішінен жүзеге асырылуы тиіс.

Айрықшаландырылған деградация өнімдері сәйкестендірілген немесе сәйкестендірілмеген болуы мүмкін. Деградация өнімдерін ерекшелікке енгізу немесе одан алып тастау үшін негіздеме ұсыну қажет.

51. Осы Талаптардың 50-тармағында көрсетілген негіздеме қауіпсіздікті, тұрақтылықты зерттеу және клиникалық әзірлеу кезінде пайдаланылған дәрілік препарат серияларында бақыланған деградация өнімдері профильдерінің сипаттамасын, сондай-ақ өндірістің ұсынылған өнеркәсіптік процесіне сәйкес әзірленген деградация өнімдері серияларының профильдерін қарастыруды қамтуы тиіс. Айрықшаландырылған сәйкестендірілген деградация өнімдері 2-кестеде көрсетілген сәйкестендіру шегінен ($>$) асатын деңгейде болатындай бағаланған айрықшаландырылған сәйкестендірілмеген деградация өнімдерімен бірге енгізілуі тиіс. Сәйкестендіру шегі (\leq) аспайтын деңгейде белсенді болып табылады және уытты немесе фармакологиялық әсерлерге алып келеді деп белгіленген деградация өнімдері үшін талдамалық әдістемелерден сандық айқындау шегі (анықтау шегі) жаңа зерттелетін дәрілік препараттың деградация өнімдерін бақылау жүзеге асырылатын концентрациясына шамалас болуы тиіс. Сәйкестендірілмеген деградация өнімдері үшін пайдаланылатын әдістеме мен деградация өнімдерінің деңгейін белгілеу кезінде жасалған болжамдар (рұқсат етулер) анық көрсетілуі тиіс. Айрықшаландырылған сәйкестендірілмеген деградация өнімдері тиісті сапалық талдамалық сипаттамалық белгілеулермен сипатталуы тиіс (мысалы, "сәйкестендірілмеген А деградация өнімі", "салыстырмалы ұстап тұру уақыты 0,9 сәйкестендірілмеген деградация өнімі"). Сонымен қатар кез келген айрықшаландырылмаған деградация өнімі үшін 2-кестеде көрсетілген сәйкестендіру шегінен (\leq) аспайтын жалпы қолайлылық критерийлерін және деградация өнімдерін жиынтық қамтуға арналған қолайлылық критерийлерін қосу қажет.

52. Нақты деградация өнімі үшін қолайлылық критерийі мұндай өнімнің белсенді фармацевтикалық субстанциядағы қолайлылық критерийін (егер қолдануға жарамды болса), оның сараланған деңгейін, тұрақтылықты зерттеу барысында оның артуын және ұсынылатын жарамдылық мерзімін (сақтау мерзімін), сондай-ақ жаңа дәрілік препарат үшін ұсыным берілген сақтау талаптарын ескере отырып белгіленуі тиіс. Бұған қоса, әрбір қолайлылық критерийі осы деградация өнімінің сараланған деңгейінен аспайтын түрде белгіленуі тиіс.

53. Қауіпсіздікпен байланысты проблемалар болмаған жағдайда деградация өнімдерінің қолайлылық критерийлері қажет болған жағдайда қайталанатын өндірістік және талдамалық өлшеулерді жүргізе және жаңа дәрілік препараттың тұрақтылығының берілген сипаттамаларын қамтамасыз ете отырып, өндірістің ұсынылған өнеркәсіптік процесіне сәйкес әзірленген жаңа дәрілік препараттың серияларына қатысты алынған деректерге негізделуі тиіс. Өндіру процесінде стандартты ауытқулар күтілетініне карамастан, деградация өнімдері деңгейлеріндегі сериялар арасындағы маңызды

айырмашылықтар жаңа дәрілік препаратты өндіру процесі жеткілікті бақыланбайтынын және тексерілмейтінін көрсетеді (Нормативтік құжат жасау жөніндегі нұсқаулыққа № 1 қосымшаның № 5 шешімінің схемасы пайдаланылады).

54. Шекті мәндерді екі ондық белгілерге дейінгі нақтылықпен көрсету міндетті түрде айрықшаландырылған деградация өнімдеріне арналған қолайлылық критерийлерінің нақтылығын және деградация өнімдерін жалпы қамтуды көрсетпейді.

55. Жаңа дәрілік препараттың ерекшелігіне мынадай деградация өнімдерінің тізбесі енгізіледі (егер қолдануға жарамды болса):

- а) әрбір айрықшаландырылған сәйкестендірілген деградация өнімі;
- б) әрбір айрықшаландырылған сәйкестендірілмеген деградация өнімі;
- в) қолайлылық критерийі сәйкестендіру шегінен (\leq) аспайтын көлемді құрайтын кез келген айрықшаландырылмаған деградация өнімі;
- г) деградация өнімдерін жиынтық қамтуы.

6. Деградация өнімдерін саралау

56. Өтініш беруші деградация өнімдерінің қолайлылық критерийлерін белгілеу үшін деградация өнімдерінің қауіпсіздігін бағалауды қамтитын негіздемені ұсынуы тиіс.

57. Қауіпсіздікті зерттеу және (немесе) клиникалық зерттеулер шеңберінде тиісті түрде тексерілген жаңа дәрілік препаратта болатын кез келген деградация өнімін қамту деңгейі сараланған болып саналады. Сондықтан қауіпсіздікті зерттеулер және (немесе) клиникалық зерттеулер кезінде дәрілік препараттың тиісті серияларында деградация өнімдерінің нақты қамтылуы туралы қолда бар кез келген ақпаратты енгізу қажет. Клиникаға дейінгі және (немесе) клиникалық зерттеулерде табылған елеулі метаболиттер болып табылатын деградация өнімдері сараланған болып саналады. Деградация өнімдері қауіпсіздікті зерттеулерде келтірілген нақты дозалар мен жаңа дәрілік препараттың болжалды дозасын салыстыру негізінде қолданылатыннан аса жоғары концентрацияларда сараланған болып саналуы мүмкін. Мұндай аса жоғары деңгейлердің негіздемесі мынадай факторлардың сипаттамасын қамтуы тиіс:

деградация өнімінің алдыңғы қауіпсіздікті зерттеулерде және (немесе) клиникалық зерттеулерде енгізілген және қауіпсіз деп саналатын мөлшері;

деградация өнімінің мөлшерін арттыру;

жағдайға қарай, қауіпсіздіктің басқа факторлары.

58. Егер 2-кестеде көрсетілген саралау шектері артқан, ал деградация өнімінің ұсынылатын қолайлылық критерийін айқындауға арналған деректер қолжетімсіз болса, мұндай деректерді алу үшін қосымша зерттеулер жүргізілуі мүмкін.

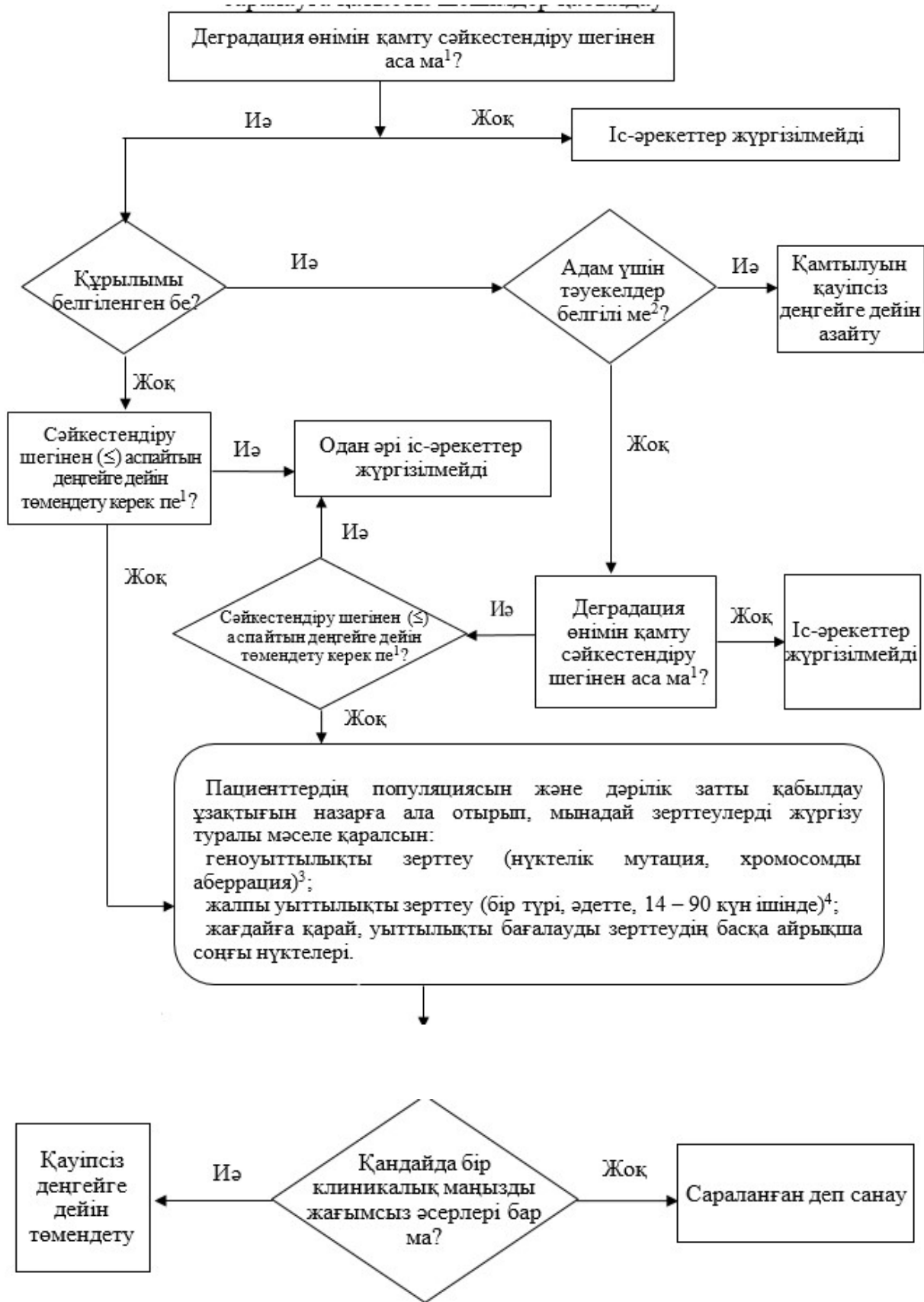
59. Деградация өнімдерінің аса жоғары немесе аса төмен саралау шектері, сынып-айрықшалық әсерлері мен клиникалық тәжірибесі қоса алғанда, ғылыми негіздемені және шекті жол беретін концентрациясы деңгейін ескере отырып, кейбір

жекелеген жаңа дәрілік препараттар үшін жарамды болуы мүмкін. Мысалы, кейбір жаңа дәрілік препараттардағы немесе фармакотерапевтік сыныптардағы мұндай деградация өнімдерінің бұрын пациенттердің жағымсыз реакцияларымен байланысы болғанына дәлелдемелер болған кезде саралау ерекше маңызды болуы мүмкін. Мұндай жағдайларда саралаудың өте төмен шегі талап етілуі мүмкін. Және керісінше, егер қолда бар ақпаратқа сәйкес осы және тектес қосылыстардың қауіпсіздік деңгейі дәрілік препараттардың осы тобы бойынша қауіпсіздік деңгейінен аспайтын болса, ұқсас ой-пікірлер (мысалы, дәрілік препарат қолданылатын пациенттер популяциясы, осы дәрілік препараттың сынып-айрықшалық әсерлері және оны қолданудың клиникалық тәжірибесі) ескеріле отырып, саралаудың тым жоғары шегі жекелеген жаңа дәрілік препараттар үшін жарамды болуы мүмкін. Саралаудың балама шектері бойынша ұсыныстар дәрілік препараттың тіркеу деректемесіне сараптама жүргізу кезінде әрбір нақты жағдайда қарастырылады.

60. № 2 шешімдер схемасы шекті мәндерден асқан кезде деградация өнімдерін саралау бойынша іс-әрекеттерді сипаттайды. Кейбір жағдайларда деградация өнімін қамтудың шекті мәннен (\leq) аспайтын деңгейге дейін төмендеуі (мысалы, қаптаманың (тығындаудың) неғұрлым қорғалған жүйесін немесе сақтау талаптарын пайдаланған кезде) қауіпсіздік туралы деректерді ұсынудан оңай болуы мүмкін. Ғылыми әдебиетте балама ретінде деградация өнімін саралау үшін жеткілікті деректер ұсынылуы мүмкін. Әйтпесе қауіпсіздікті тексерудің қосымша шараларын қарастыру қажет. Деградация өнімін саралау үшін лайықты деп саналатын зерттеулерді жүргізу пациенттердің популяциясын, тәуліктік дозаны, сондай-ақ жаңа дәрілік препаратты қабылдау тәсілі мен ұзақтығын қоса алғанда, бірқатар факторларға тәуелді болады. Мұндай зерттеулер, ажыратылған деградация өнімдерін пайдалана отырып зерттеу де қолайлы болуы мүмкін екендігіне қарамастан, бақыланатын деградация өнімдерін қамтитын жаңа дәрілік препаратты пайдалана отырып жүргізілуі мүмкін.

№ 2 шешімдер схемасы

Жаңа дәрілік препараттардағы деградация өнімдерін сәйкестендіруге және саралауға қатысты шешімдер қабылдау



¹ Аса төмен шекті мәндер, егер деградация өнімі жоғары уытты болып табылатын болса, қолдануға жарамды болып саналуы мүмкін.

² Мысалы, осы деградация өнімі немесе оның құрылымдық сыныбы үшін қауіпсіздік туралы деректер қолда бар концентрациясы кезінде адамның денсаулығына әсер етуді жоюға мүмкіндік бере ме.

³ Егер орынды деп саналатын болса, минималды скрининг жүргізілуі тиіс (мысалы, геноуыттық әлеуетті анықтау үшін). Нүктелік мутацияларды анықтау бойынша бір зерттеу және хромосомалы аберрацияларды анықтау бойынша бір зерттеу (екеуі де *in vitro* жағдайларында жүргізіледі) минималды скринингке қолайлы деп саналады.

⁴ Жалпы уыттылыққа зерттеу жүргізу қажет болған жағдайда сараланбаған және сараланған материалдарды салыстыруға мүмкіндік беретін бір немесе бірнеше зерттеулерді жобалау қажет. Зерттеудің ұзақтығы тиісті ақпаратқа негізделуі және ол деградация өнімінің уыттылығын анықтау мақсатында әлеуетті барынша арттыруға мүмкіндік беретін неғұрлым ықтимал түрлерде жүргізілуі тиіс. Әрбір нақты жағдайда, әсіресе бір реттік қолдануға арналған дәрілік препараттарға қатысты, бір дозалық зерттеулерді жүргізу орынды деп саналуы мүмкін. Жалпы қағида бойынша зерттеудің ең аз ұзақтығы 14 күнге тең, ал ең көп ұзақтығы 90 күнді құрайды деп саналады.

61. Осы Талаптарда көзделген шекті мәндерді айқындау тәсілдемесі клиникалық зерттеу сатысында қолдануға арналмаған, бірақ:

өндірістің ұсынылатын өнеркәсіптік процесінде өндірілген жаңа дәрілік препараттар серияларында;

дәрілік препаратты әзірлеудің неғұрлым соңғы сатыларында бақыланған жаңа деградация өнімдерін бағалау үшін қолдануға жарамды.

Дәрілік препаратты әзірлеудің неғұрлым соңғы сатыларында бақыланатын кез келген жаңа деградация өнімі, егер оның деңгейі 2-кестеде көрсетілген сәйкестендіру шегінен (>) асатын болса, сәйкестендірілуі тиіс. Дәл сол секілді, егер оның деңгейі 2-кестеде көрсетілген саралау шегінен (>) асатын болса, деградация өнімін саралауды қарастыру қажет.

62. Қауіпсіздік бойынша зерттеулер жаңа дәрілік препараттың немесе деградация өнімінің репрезентативті деңгейін қамтитын жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияның қауіпсіздігін зерттеу нәтижелерін алдында ала сараланған материалмен салыстыру деректерін ұсынуға арналған. Сонымен қатар ажыратылған деградация өнімдерін пайдалана отырып зерттеу қарастырылуы мүмкін.

63. Тіркеу деректемесінде деградация өнімдерін сәйкестендіру және саралау нәтижелері бойынша жиынтық ақпаратты ұсыну туралы ақпарат 3-мысалда берілген.

Осы тармақта келтірілген мысалдар анықтамалық болып табылады және тіркеу деректемесінде қоспаларды сәйкестендіру және саралау нәтижелерін ұсынуға арналған нысан ретінде пайдалануға арналмаған. Қоспаларды сәйкестендіру және саралау нәтижелерін өңделмеген деректер түрінде ұсынуға жол бермеу қажет.

3.1-мысал. Ең жоғары тәуліктік доза 50 мг құрайды

Хабарлау шегі: 0,1 %

Сәйкестендіру шегі: 0,2 %

Саралау шегі: 200 мкг

Өңделмеген нәтижелер (%)	Ұсынылған нәтиже (%) (хабарлау шегі = 0,1%)	Деградация өнімінің жалпы тәуліктік түсуі (мкг-ға дөңгелектелген мән)	Іс-әрекет	
			сәйкестендіру (0,2% шегінен асқан ба?)	саралау (200 мкг жалпы тәуліктік түсу шегінен асқан ба?)
0,04	көрсетілмейді	20	жоқ	жоқ
0,2143	0,2	100	жоқ	жоқ
0,349	0,3 ¹	150	иә	жоқ ¹
0,550	0,6 ¹	300	иә	иә ¹

¹ Егер сәйкестендіруден кейін жауап қату коэффициентінің бастапқы болжамнан (рұқсат етуден) елеулі айырмашылығы анықталатын болса, қамтылған деградация өнімінің нақты мөлшерін қайта өлшеу және оның саралау шегін қайта қарау қажет.

3.2-мысал. Ең жоғары тәуліктік доза 1.9 г құрайды

Хабарлау шегі: 0,05%

Сәйкестендіру шегі: 2 мг

Саралау шегі: 3 мг

Өңделмеген нәтиже (%)	Ұсынылған нәтиже (%) (хабарлау шегі = 0,05 %)	Деградация өнімінің жалпы тәуліктік түсуі (мг-ға дөңгелектелген мән)	Іс-әрекет	
			сәйкестендіру (2 мг жалпы тәуліктік түсу шегінен асқан ба?)	саралау (3 мг жалпы тәуліктік түсу шегінен асқан ба?)
0,049	көрсетілмейді	1	жоқ	жоқ
0,079	0,08	2	жоқ	жоқ
0,183	0,18 ¹	3	иә	жоқ ^{1, 2}
0,192	0,19 ¹	4	иә	иә ¹

¹ Егер сәйкестендіруден кейін жауап қату коэффициентінің бастапқы болжамдардан (рұқсат етулерден) елеулі айырмашылығы анықталатын болса, қамтылған деградация өнімінің нақты мөлшерін қайта өлшеу және оның саралау шегін қайта қарау қажет.

² Шекті мән асқанын тексеру үшін тіркелетін нәтиже шекті мәндерді ескере отырып мынадай түрде бағалануы тиіс: егер шек пайызбен көрсетілетін болса, алынған нәтиже шекпен тікелей салыстырылуы тиіс шекті мән секілді ондық белгіле дейін дөңгелектенеді. Егер шекті мән жалпы тәуліктік түсу түрінде көрсетілетін болса, алынған нәтиже де жалпы тәуліктік түсу түрінде көрсетілуі және шекті мән секілді ондық белгіге дейін дөңгелектенуі тиіс, содан кейін ол шекті мәнмен салыстырылады.

Мысалы, деградация өнімінің мөлшері 0,18 % деңгейінде кейін 3 мг дейін дөңгелектенетін қоспаның 3,4 мг жалпы тәуліктік түсуіне (абсолютті мөлшер) сәйкес келеді, бұдан жалпы тәуліктік түсу түрінде (3 мг) көрсетілген саралау шегі аспағанын көруге болады.

IV. Қалдық еріткіштер

1. Жалпы ережелер және қолданылу саласы

64. Осы бөлімде дәрілік заттарда және қосалқы заттарда қалдық еріткіштердің қамтылуы пациенттің және еріткіштің уыттылық қасиеттерінің қауіпсіздігі тұрғысында қолдануға жарамдылығы бойынша нұсқаулар беріледі. Өндіру процесінде уыттығы аз еріткіштерді пайдалануды қамтамасыз ету қажет.

65. Өндірістік әдістердің көмегімен еріткіштердің толығымен шығарылуы мүмкін емес. Белсенді фармацевтикалық субстанцияны өндіру кезінде еріткішті таңдау оның шығарылуын арттыруы немесе оның кристалл пішіні, жиілігі және ерігіштігі секілді сипаттамаларына ықпал етуі мүмкін, сондықтан еріткіш кейбір жағдайларда синтез процесінің қауіпті параметрі болып табылуы мүмкін. Осы бөлімде сольваттар, сондай-ақ қосалқы заттар ретінде әдейі пайдаланылатын еріткіштер қарастырылмайды. Сонымен қатар дәрілік препараттарда мұндай еріткіштердің қамтылуын бағалау және негіздемеу қажет.

66. Қалдық еріткіштер пайдалы терапевтік әсер етпейтіндіктен, олардың барлығы дәрілік препараттың ерекшелігі талаптарына, Тиісті өндірістік практика қағидалары талаптарына немесе дәрілік препараттың сапасына қойылатын талаптарды қамтитын Одақ органдарының басқа актілеріне сәйкестігін анықтау мақсатында шығарып тастауға жатады. Дәрілік препаратта қалдық еріткіштердің қамтылуы дәрілік препараттың қауіпсіздігі туралы деректермен негізделген мәндерден аспауы тиіс. Белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, қосалқы заттарды және дәрілік препараттарды өндіру кезінде, егер "пайда – тәуекел" арақатынасын бағалаудың қолайлылығы тұрғысында негіздеме болмаған жағдайларды қоспағанда, уыттығы жоғары еріткіштерді (1-сынып, 5-кесте) пайдалануға жол бермеу қажет. Пациенттерде әлеуетті жағымсыз реакциялардың дамуын болдырмау мақсатында уыттығы аздап жоғары еріткіштерді (2-сынып, 6-кесте) пайдалануды шектеу қажет. Аздап уытты еріткіштерді (3-сынып, 7-кесте) пайдалану неғұрлым орынды. Осы Талаптарда сипатталған еріткіштердің толық тізімі № 1 қосымшада ұсынылған.

67. Еріткіштердің тізбесі түбегейлі болып табылмайды, оған одан әрі басқа еріткіштер енгізілуі мүмкін. Қауіпсіздік туралы жаңа деректердің пайда болуына қарай 1 және 2-сыныптардың еріткіштері бойынша ұсынылатын шектер немесе олардың

сыныптауға тиесілігі өзгеруі мүмкін. Тізбеге енгізілмеген жаңа еріткішті қамтитын дәрілік препараттың тіркеу деректемесінде қолдану қауіпсіздігі негіздемесін осы Талаптардың ережелеріне сәйкес негіздеу қажет.

68. Осы бөлімді қолдану саласы белсенді фармацевтикалық субстанциялар, қосалқы заттар және дәрілік препараттар құрамындағы қалдық еріткіштерді қамтиды. Егер өндіру немесе тазарту процестері осындай еріткіштердің қатысуымен жүзеге асырылатыны белгілі болса, олардың қамтылуын бақылау қажет. Белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, қосалқы заттарды немесе дәрілік препараттарды өндіру немесе тазарту процесінде пайдаланылатын немесе қалыптасатын еріткіштерді анықтау қажет. Егер есептеулер негізінде қалдық еріткіштердің концентрациясы осы бөлімнің 3 кіші бөлімінде келтірілген жол берілетін шектен аспайтын болса, дәрілік препараттың қалдық еріткіштерді қамтуына зерттеулер жүргізу талап етілмейді. Егер қалдық еріткіштердің есептеу концентрациясы осы Талаптарда келтірілген жол берілетін шекке тең немесе одан төмен болса, дәрілік препаратты қалдық еріткіштерге зерттеу жүргізу талап етілмейді. Егер қалдық еріткіштердің есептеу концентрациясы ұсынылатын жол берілетін шектен жоғары болса, өндіру процесі осы еріткіштің деңгейін қолдануға жарамды деңгейге дейін азайтуға ықпал етуін белгілеу мақсатында дәрілік препараттың қалдық еріткіштерді қамтуын бақылауды жүргізу қажет. Сонымен қатар, егер еріткіш оны өндіру процесінде пайдаланылатын болса, дәрілік препаратқа зерттеу жүргізу қажет.

69. Осы бөлімнің ережелері клиникалық зерттеулер сатысындағы әлеуетті жаңа белсенді фармацевтикалық субстанцияларға, қосалқы заттарға және дәрілік препараттарға және тіркелген дәрілік препараттарға қолданылмайды.

70. Осы бөлімнің ережелері оларды енгізу жолына тәуелсіз дәрілік препараттардың барлық дәрілік нысандарына қолданылады. Дәрілік препаратты қысқа мерзімдік (30 күн немесе одан аз) немесе сыртқа қолдану жағдайларында қалдық еріткіштерді неғұрлым жоғары қамтуға жол беріледі. Мұндай деңгейлерді бағалау әрбір нақты жағдайда жүргізіледі.

2. Қалдық еріткіштерді бағалаудың жалпы қағидаттары

Қалдық еріткіштерді тәуекел дәрежесі бойынша сыныптау

71. Осы Талаптарда уытты химиялық реактивтердің әсер етуінің жол берілетін нормаларын сипаттау үшін пайдаланылатын "жол берілетін тәуліктік әсер етуі" ұғымы Химиялық қауіпсіздік бойынша халықаралық бағдарламаның (International Program on Chemical Safety, IPCS) "ең жоғары жол берілетін тәуліктік тұтыну" (PTT, tolerable daily intake, TDI) және Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДСҰ) "тәуліктік

тұтынудың қолдануға жарамды деңгейі" (ТТҚД, acceptable daily intake, ADI) ұғымларының баламасы болып табылады және есептеу кезінде осы көрсеткіштердің мәндерімен ауыстырылуы мүмкін.

72. Осы Талаптарға № 1 қосымшада келтірілген және адам денсаулығы үшін ықтимал тәуекел дәрежесінің болуы тұрғысынан бағалаудан өткен қалдық еріткіштер мынадай сыныптарға бөлінеді:

а) 1-сынып "Пайдалануына жол бермеу қажет еріткіштер (жоғары уытты еріткіштер)". Аталған сыныпқа адам үшін канцерогендігі белгілі, оның болуы ықтималдығы жоғары және қоршаған ортаға қауіпті еріткіштер жатады;

б) 2-сынып "Пайдалануын шектеу қажет еріткіштер (геноуытты емес еріткіштер)". Аталған сыныпқа жануарлар үшін геноуытты емес канцерогенді еріткіштер немесе нейроуыттылық немесе тератогенділік секілді қайтарымсыз құбылыстардың ықтимал себебі болып табылатын (болжамды канцерогендігі бар) еріткіштер, сондай-ақ болжамды елеулі, бірақ қайтарымды уытты әсер ететін еріткіштер жатады;

в) 3-сынып "Уыттылығы төмен еріткіштер (уыттылығы аз еріткіштер)". Аталған сыныпқа олардың адам денсаулығы үшін қауіпі туралы ақпаратпен шарттастырылған шекті қамтылуын белгілеу талап етілмейтін және жол берілетін тәуліктік әсер ету деңгейі 50 мг/тәулік және одан жоғары құрайтын адам үшін уыттылығы төмен еріткіштер жатады.

Қалдық еріткіштердің жол берілетін тәуліктік әсер етуін белгілеу әдістері

73. Қалдық еріткіштердің жол берілетін тәуліктік әсер етуін белгілеу әдістері осы Талаптарға № 3 қосымшада ұсынылған.

Дәрілік затта 2-сынып еріткіштерінің шекті қамтылуын есептеу тәсілдері

74. 2-сынып еріткіштерінің шекті қамтылуын белгілеу үшін есептеудің мынадай тәсілдері қолданылады:

1-тәсіл. Мынадай формула бойынша (дәрілік препаратты тәуліктік тұтыну 10 г құрайды деген болжамды ескере отырып) есептелген концентрацияның жол берілетін нормалары (ppm) пайдаланылады (6-кесте):

$$\text{Концентрация (ppm)} = \frac{1000 \times \text{РТӨ} \left(\frac{\text{мг}}{\text{тәулік}} \right)}{\text{доза} \left(\frac{\text{г}}{\text{тәулік}} \right)}$$

Қалдық еріткіштердің осы жол берілетін нормалары белсенді фармацевтикалық субстанциялар, қосалқы заттар және дәрілік препараттар үшін қолдануға жарамды ретінде қарастырылады. Сондықтан, егер тәуліктік доза белгісіз немесе белгіленбеген болса, осы тәсілді қолдануға рұқсат етіледі. Егер дәрілік препараттың құрамына енетін

қосалқы заттар мен белсенді фармацевтикалық субстанцияларда қалдық еріткіштерді қамту 1-тәсілді пайдалана отырып белгіленген жол берілетін нормадан аспайтын болса, онда бұл компоненттерді кез келген пропорцияда пайдалануға рұқсат етіледі. Егер дәрілік заттың тәуліктік дозасы 10 г аспайтын болса, онда одан әрі есептеулер талап етілмейді. 10 г асатын дозаларда қабылданатын дәрілік препараттардағы қалдық еріткіштердің шекті қамтылуын анықтау 2-тәсілді пайдалана отырып жүргізіледі;

2-тәсіл. Дәрілік препараттың әрбір компонентінде қалдық еріткіштерді қамту 1-тәсілді пайдалана отырып есептелген жол берілетін нормаларға сәйкес келуі үшін қажеттілік жоқ жағдайларда қолданылады. Осы тәсілді қолдану кезінде 6-кестеде берілген тәуліктік әсер етудің жол берілетін көрсеткішін (мг/тәулік) және дәрілік препараттың ең жоғары тәуліктік дозасының белгілі мәнін пайдалана отырып, осы тармақта көрсетілген формула бойынша дәрілік препаратта қалдық еріткішті қамтудың шекті деңгейін анықтау қажет. Мұндай жол берілетін нормалар қалдық еріткішті қамтудың төмендеуі іс жүзінде қол жеткізілетін ең төменгі деңгейге дейін көрсетілген жағдайда қолдануға жарамды болып табылады. Жол берілетін нормалар қажетті талдамалық нақтылық, өндірістік мүмкіндіктер, өндірістік процестің қайталама өзгерістері тұрғысынан іске асыралатын болуы тиіс, сондай-ақ заманауи өндірістік стандарттарға жауап беруі тиіс.

2-тәсіл дәрілік препараттың әрбір компонентінде болатын қалдық еріткіштердің мөлшерін жиынтықтауды көздейді. Тәулігіне еріткіштің жиынтық қамтылуы жол берілетін тәуліктік әсер етуден төмен болуы тиіс.

Осы Талаптардың 75 және 76-тармақтарында дәрілік препаратта ацетонитрилдің шекті қамтылуын есептеу үшін 1 және 2-тәсілдерді қолдану үлгілері қарастырылған.

75. 1-мысал. Ацетонитрил үшін жол берілетін тәуліктік әсер ету 4,1 мг/тәулікті құрайды. Осылайша, 1-тәсілді пайдаланумен оның жол берілетін нормасы 410 ppm құрайды. Дәрілік препаратты тәулігіне ең жоғары тұтыну массасы 5,0 г құрайды. Дәрілік препарат екі қосалқы затты қамтиды. Дәрілік препараттың құрамы мен ацетонитрилді есептелген шекті қамтуы 3-кестеде берілген.

3-кесте

Дәрілік заттың құрамы мен ацетонитрилді есептелген шекті қамтуы

Компонент	Құрамдағы мөлшері, г	Ацетонитрилді қамтуы, ppm	Тәуліктік әсер ету, мг
Белсенді фармацевтикалық субстанция	0,3	800	0,24
1-ші қосалқы зат	0,9	400	0,36
2-ші қосалқы зат	3,8	800	3,04
Дәрілік препарат	5,0	728	3,64

1-ші қосалқы заттағы ацетонитрилдің концентрациясы 74-тармақта көрсетілген 1-тәсілмен белгіленген жол берілетін нормадан аспайды, бірақ оның белсенді фармацевтикалық субстанциядағы, 2-ші қосалқы заттағы және дәрілік препараттағы концентрациясы белгіленген нормаға жауап бермейді. 2-тәсілді пайдалана отырып белгіленген дәрілік препараттағы ацетонитрилдің қамтылуы 4,1 мг/тәулік жол берілетін тәуліктік нормадан аспайтындықтан, дәрілік препараттағы қалдық еріткішті қамту осы Талаптарға сәйкес келеді деген қорытынды жасауға болады.

76. 2-мысал. Дәрілік препараттың тәулігіне ең жоғары тұтыну массасы 5,0 г құрайды. Дәрілік препарат екі қосалқы затты қамтиды. Дәрілік препараттың құрамы мен ацетонитрилдің есептелген шекті қамтылуы 4-кестеде берілген.

4-кесте

Дәрілік препараттың құрамы мен ацетонитрилді есептелген шекті қамтуы

Компонент	Құрамдағы мөлшері, г	Ацетонитрилді қамтуы, ррп	Тәуліктік әсер ету, мг
Белсенді фармацевтикалық субстанция	0,3	800	0,24
1-ші қосалқы зат	0,9	2000	1,80
2-ші қосалқы зат	3,8	800	3,04
Дәрілік препарат	5,0	1016	5,08

Бұл мысалда дәрілік препараттағы ацетонитрилдің концентрациясы 1-тәсілді пайдаланумен де және 2-тәсілді де пайдаланумен де белгіленген жол берілетін нормадан аспайды. Өндіруші ацетонитрилді қамту өндіру процесін төмендетуін анықтау үшін дәрілік препаратқа сынақ өткізу қажет. Егер ацетонитрилді қамту өндіріс процесінде жол берілетін нормаға дейін төмендемейтін болса, өндіруші дәрілік препаратта ацетонитрилдің концентрациясын азайту үшін шаралар қабылдау қажет. Егер қабылданған шаралар қалдық еріткішті қамтуды төмендетуге мүмкіндік бермейтін болса, онда өндіруші айрықша жағдайларда еріткішті қамтуды төмендетуге бағытталған қабылданған шаралар туралы есепті дайындай және қалдық еріткішті аса жоғары қамтитын дәрілік препаратты тіркеуге рұқсат алу үшін "пайда – тәуекел" арақатынасын талдауды жүргізе алады.

Талдамалық әдістемелер

77. Қалдық еріткіштер, әдетте, хроматографиялық әдістерді (мысалы, газды хроматография) пайдалана отырып анықталады. Қалдық еріткіштерді қамтуды анықтау үшін Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2020 жылғы 11 тамыздағы № 100 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одақтың Фармакопөясында (бұдан әрі – Одақ Фармакопөясы) келтірілген әдістемелер, ал ол болған кезде – мүше мемлекеттердің фармакопөясында сипатталған әдістемелер пайдаланылуы мүмкін.

Өндірушілер нақты дәрілік препарат үшін неғұрлым ыңғайлы валидтелген талдамалық әдістемесі таңдауға құқылы. Тек 3-сыныптың еріткіштері ғана болған кезде бақылаудың айрықшалы емес әдістерін (мысалы, кептіру кезінде массаны жоғалту) қолдануға рұқсат етіледі.

78. Қалдық еріткіштерді бақылау әдістемелерінің валидациясы Дәрілік заттарға сынақтар өткізудің талдамалық әдістемелерін валидациялау жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес жүргізілуі тиіс.

Қалдық еріткіштерді қамту туралы ақпарат

79. Осы Талаптардың ережелерін орындау мақсатында дәрілік препараттарды өндірушіде қосалқы заттардағы және белсенді фармацевтикалық субстанциялардағы қалдық еріткіштердің қамтылуы туралы нақты ақпарат болуы тиіс. Дәрілік заттарды өндірушілерге белсенді фармацевтикалық субстанцияларды немесе қосалқы заттарды жеткізушілер (өндірушілер) тапсыруы мүмкін қалдық еріткіштердің қамтылуы туралы ақпарат мынадай нұсқаларда ұсынылуы мүмкін:

а) тек 3-сыныптың ғана қалдық еріткіштері болуы мүмкін. Кептіру кезінде массаны 0,5 % төмен жоғалту;

б) тек 2-сыныптың ғана қалдық еріткіштері болуы мүмкін. Олардың әрқайсысының қамтылуы 1-тәсілді қолдана отырып есептелген шекті қамтудан аспайды (одан әрі жеткізуші қалдық еріткіштердің әрқайсысының атауын көрсетеді);

в) 2 және 3-сыныптардың қалдық еріткіштері болуы мүмкін. 2-сынып еріткіштерінің әрқайсысының қамтылуы 1-тәсілді қолдана отырып есептелген шекті қамтудан аспайды, ал 3-сынып еріткіштерінің қамтылуы 0,5 % кем құрайды.

80. 1-сыныптың қалдық еріткіштері болған жағдайда олардың әрқайсысы сәйкестендірілуі және сандық анықталуы тиіс.

81. 2-сыныптың қалдық еріткіштері 1-тәсілді қолданумен есептелген шекті қамтылу деңгейінен жоғары мөлшерде болған жағдайда, сондай-ақ егер 3-сыныптың қалдық еріткіштерін қамту 0,5 % артық болса, олардың әрқайсысы сәйкестендірілуі және сандық анықталуы тиіс.

82. 79 – 81-тармақтарда берілген нұсқаулар өндірістің қорытынды сатысында пайдаланылатын еріткіштерге де, өндірістің бастапқы сатыларында пайдаланылатын және өндірістің бекітілген (валидтелген) процесімен толығымен ажыратылмайтын еріткіштерге де қатысты.

3. Қалдық еріткіштерді шекті қамту

Пайдалануына жол бермеу қажет еріткіштер

83. 1-сынып еріткіштері жоғары уыттығы және қоршаған ортаға зиянды әсер етуі себепті белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, қосалқы заттарды және дәрілік

препараттарды өндіруде пайдаланылмауы тиіс. Алайда, егер елеулі терапевтік әсері бар дәрілік препаратты өндіру кезінде 1-сынып еріткіштері сөзсіз пайдаланылатын болса, олардың шекті қамтылуы өзге негіздеме болмаған кезде 5-кестеге сәйкес шектелуі тиіс. 5-кестеге 1,1,1-Трихлорэтан енгізілген, себебі қоршаған орта үшін қауіп тудырады. 1500 ppm концентрацияда белгіленген жол берілетін шегі қауіпсіздік туралы деректерді шолуға негізделген.

5-кесте

Белсенді фармацевтикалық субстанциялардағы, қосалқы заттардағы және дәрілік препараттардағы 1-сыныптың еріткіштері (пайдаланылуына жол бермеу қажет еріткіштер)

Еріткіш	Концентрация шегі, ppm	Ықпал етуі
Бензол	2	канцероген
Тетрахлорметан	4	уытты және қоршаған орта үшін қауіпті
1,2-дихлорэтан	5	уытты
1,1-дихлорэтен	8	уытты
1,1,1-трихлорэтан	1500	қоршаған орта үшін қауіпті

Пайдаланылуы шектелуі қажет еріткіштер

84. 6-кестеде келтірілген 2-сыныптың еріткіштерін қамтуды уыттығы салдарынан дәрілік заттарда шектеу қажет. Жол берілетін тәуліктік әсер етуі деректері 0,1 мг/тәулікке дейінгі, ал олардың концентрациясының шегі 10 ppm дейінгі нақтылықпен келтірілген. Белгіленген мәндер қажетті анықтаудың талдамалық нақтылығын білдірмейді. Нақтылық әдістемелерді валидациялау процесінде белгіленуі тиіс.

6-кесте

Белсенді фармацевтикалық субстанциялардағы, қосалқы заттардағы және дәрілік препараттардағы 2-сыныптың еріткіштері

Еріткіш	Жол берілетін тәуліктік әсер етуі, мг/тәулік	Концентрация шегі, 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
Толуол	8,9	890
Формамид	2,2	220
Хлорбензол	3,6	360
Хлороформ	0,6	60
Циклогексан	38,8	3880
Этиленгликоль	6,2	620
2-этоксиэтанол	1,6	160

* Көрсетілген нормалар 60 % *m*-ксилол, 14 % *p*-ксилол, 9 % *o*-ксилол және 17 % этилбензол қоспасын ұсынатын ксилолға қолдануға жарамды.

Уыттылығы төмен еріткіштер (уыттығы аз еріткіштер)

85. 7-кестеде ұсынылған 3-сынып еріткіштері уыттығы аз еріткіштерге жатады және адам денсаулығы үшін аз қауіпті. Әдетте дәрілік препараттарда рұқсат етілетін концентрацияларда адам денсаулығы үшін қауіпсіз еріткіштер 3-сыныпқа жатпайды. Алайда 3-сыныптың көптеген еріткіштеріне уыттылықты немесе канцерогендікті ұзақ мерзімді зерттеу жүргізілмеді. Қолда бар деректер бір реттік қолдану кезінде уыттылыққа зерттеу жүргізу барысында немесе қысқа мерзімдік сынақтар өткізу барысында уыттылықтың аз дәрежесін көрсетеді және геноуыттылыққа сынақтарда теріс нәтиже береді (геноуыттылық көрсетпейді). Осы қалдық еріткіштердің 50 мг/тәулікке тең немесе одан төмен (1-тәсіл бойынша есептеу кезінде 5000 ppm немесе 0,5 % сәйкес келеді) тәуліктік қамтылуы оларды қолдану қауіпсіздігіне негіздемесіз қолдануға жарамды. Неғұрлым жоғары мәндерге де олар Тиісті өндірістік практика қағидалары талаптарына жауап беретін өндіріс мүмкіндіктерімен анықталған жағдайда рұқсат етіледі.

7-кесте

Тиісті өндірістік практика қағидаларына немесе Одақтың Фармакопеясы талаптарына сәйкес қолданылуы шектелуі тиіс 3-сыныптың еріткіштері

Еріткіштер	Еріткіштер
Анизол	Метилэтилкетон
Ацетон	Құмырсқа қышқылы
1-Бутанол	Пентан
2-Бутанол	1-Пентанол
Бутилацетат	1-Пропанол
<i>трет</i> -Бутилметил эфирі	2-Пропанол
Гептан	Пропилацетат
Диметилсульфоксид	Триэтиламин
Изобутилацетат	Сірке қышқылы
Изопропилацетат	Этанол
Метилацетат	Этилацетат
3-Метил-1-бутанол	Этил эфирі
2-Метил-1-пропанол	Этилформиат

Жеткілікті токсикологиялық деректері жоқ 3-сынып еріткіштері

86. 8-кестеде ұсынылған еріткіштер сонымен қатар қосалқы заттарды, белсенді фармацевтикалық субстанцияларды немесе дәрілік препараттарды өндірушілер үшін мүдде ұсынуы мүмкін. Алайда олар үшін уыттылық туралы негізделген деректер жоқ. Өндірушілер белсенді фармацевтикалық субстанцияларда, қосалқы заттарда және дәрілік препараттарда осы еріткіштердің қамтылуының қалдық деңгейін өздері негіздеуі тиіс.

8-кесте

Жеткілікті токсикологиялық деректері жоқ 3-сынып еріткіштері

Еріткіштер	Еріткіштер
1,1-Диметоксиметан	Метилизопропилкетон
2,2-Диметоксипропан	Метилтетрагидрофуран
1,1-Диэтоксипропан	Петролейн эфирі
Изооктан	Трифторсілті қышқылы
Изопропил эфирі	Трихлорсілті қышқылы

V. Элементтердің қоспалары

1. Жалпы ережелер және қолданылу саласы

87. Дәрілік препараттардағы элементтер қоспалары әртүрлі көздерден туындайды және химиялық синтез процесінде әдейі қосылған немесе тиісті қоспаларда болған (

мысалы, субстанцияның өндірістік жабдықпен немесе тығындау құралдарымен өзара іс-қимылы нәтижесінде пайда болады немесе дәрілік зат компоненттерінің бөлігі болып табылады) қалдық катализаторларды ұсынады. Элементтер қоспалары пайдалы терапевтік әсер етпейтіндіктен, олардың дәрілік заттарда қамтылуы деңгейін бақылау және жол берілетін шектерден асуына жол бермеу қажет. Егер дәрілік заттардағы элементтер қоспаларының қамтылуы жол берілетін тәуліктік әсер етуден аспайтын болса, өтініш берушіден технологиялық процестің мүмкіндіктеріне сәйкес қамтылу шегін қысқарту талап етілмейді. Осы Талаптарда белгіленген жол берілетін тәуліктік әсер ету пациенттердің денсаулығы үшін қауіпсіз болып саналады. Кейбір жағдайларда , егер қоспалардың қамтылуы (уыттылықтың шекті мәндерінен төмен) дәрілік заттың сапасының басқа көрсеткіштеріне ықпал ететіні көрсетілген болса (мысалы, элемент белсенді фармацевтикалық субстанциялардың деградациясын катализдейді), элементтер қоспаларын қамтудың неғұрлым төмен деңгейі талап етілуі мүмкін. Бұған қоса, белгіленген жол берілетін тәуліктік әсер етуі жоғары элементтер үшін Одақ органдарының дәрілік заттардың айналысы саласындағы актілерінің талаптарына сәйкес дәрілік заттардың сапасы тұрғысынан басқа шектер қарастырылуы мүмкін.

88. Осы бөлімде тәуекелдерді басқару қағидаттарын қолдана отырып, дәрілік заттардағы элементтердің қоспаларының құрамын бағалау және бақылау процесі сипатталады. Бұл процесс дәрілік заттардағы элементтердің қоспаларының құрамын шектеу үшін тәуекелдерді есепке алуға негізделген бақылау стратегиясын әзірлеуге арналған платформа болып табылады.

89. Осы бөлім химиялық синтез жолымен алынатын және құрамында дәрілік препараттары бар жаңа және белгілі белсенді фармацевтикалық субстанцияларға, құрамында тазартылған ақуыздар мен полипептидтер (оның ішінде рекомбинантты және рекомбинантты емес ақуыздар мен полипептидтер) бар дәрілік заттарға, олардың туындыларына, олардың құрамдас бөліктері болып табылатын өнімдерге (мысалы, конъюгаттар), сондай-ақ құрамында синтетикалық полипептидтер, полинуклеотидтер және олигосахаридтер бар дәрілік заттарға қолданылады.

90. Осы бөлім дәрілік өсімдік препараттарына, радиофармацевтикалық дәрілік препараттарға, вакциналарға, жасушалық метаболизм өнімдеріне, ДНҚ препараттарына , аллерген сығындыларына, жасушаларға, тұтас қанға, қанның жасушалық компоненттеріне немесе қан туындыларына, оның ішінде плазма мен плазма туындыларына, жүйелік қан ағымына енгізуге арналмаған диализге арналған ерітінділерге және терапевтік әсер ету үшін препараттың құрамына әдейі енгізілген элементтерге қолданылмайды, Осы бөлім ген негізіндегі генотерапиялық дәрілік препараттарға (гендік терапия), тіндік инженерлік өнімге (тіндік инженерия өніміне), соматикалық жасушалар негізіндегі өнімге (соматикалық жасушалармен емдеуге арналған өнім) және адам көздерінен немесе мүшелерінен (тіндерінен) алынған өнімге қолданылмайды.

91. Осы бөлім әзірлеудің клиникалық кезеңіндегі дәрілік препараттарға қолданылмайды. Өндірістің өнеркәсіптік процесін әзірлеу кезінде осы бөлімде баяндалған ережелерді пайдалану жаңа дәрілік затта болуы мүмкін элементтердің қоспаларына баға беруге көмектеседі.

2. Элементтердің ықтимал қоспаларының қауіпсіздігін бағалау

Пероралдық, парентералдық және ингаляциялық енгізу жолындағы элементтердің ықтимал қоспаларының қауіпсіздігін бағалау қағидаттары

92. Элементтің ықтимал қоспасы үшін жол берілетін тәуліктік әсерді белгілеу үшін пайдаланылатын әдіс осы талаптарға № 6 қосымшада егжей-тегжейлі сипатталған. Практикалық мақсаттар үшін дәрілік заттарға қолданылатын және осы талаптарға № 7 қосымшаның 1-кестесінде ұсынылған тәуліктік әсер етудің жол берілетін мәндері 1 немесе 2 маңызды санға дейін дөңгелектенді.

93. Деректері әрбір элемент үшін жол берілетін тәуліктік әсерді белгілеуге негіз болған негізгі зерттеуді көрсететін қауіпсіздікті бағалауды талдау осы Талаптарға № 3 қосымшада ұсынылған. Іг, Ос, Кр және Кг енгізудің барлық жолдары үшін жол берілетін тәуліктік әсерді анықтау үшін жеткілікті деректердің болмауына байланысты осы элементтер үшін жол берілетін тәуліктік әсер олардың палладийге ұқсастығы негізінде белгіленеді.

94. Жол берілетін тәуліктік әсерді анықтау мақсатында қауіпсіздікті бағалау кезінде қарастырылатын факторлар олардың маңыздылығының кему тәртібімен төменде келтірілген:

- а) дәрілік заттағы элементтің ең ықтимал тотығу дәрежесі;
- б) адам ағзасына әсері және егер оларда қажетті ақпарат болса, қауіпсіздік деректері ;
- в) жануарларға қатысты ең маңызды зерттеу;
- г) енгізу жолы;
- д) тиісті соңғы нүкте (нүктелер).

95. Осы бөлімде қарастырылған элементтердің кейбір қоспалары үшін тамақ, су, ауа және жұмыс орнындағы зиянды әсерлерге қатысты күнделікті тұтыну нормалары бар. Қажет болған жағдайда мұндай нормаларды қауіпсіздікті бағалау және жол берілетін тәуліктік әсерді белгілеу кезінде ескеруге жол береді.

96. Жол берілетін тәуліктік әсерді анықтау кезінде жануарларға жүргізілген ең ұзақ зерттеудің деректері пайдаланылады. Егер ең ұзақ зерттеу ең қолайлы деп танылмаса, онда тіркеу деректерінің құрамындағы қауіпсіздікті бағалау кезінде мұндай таңдаудың негіздемесі келтірілуі тиіс.

97. Ингаляциялық енгізу жолы үшін қауіпсіздікті бағалау және жол берілетін тәуліктік әсерді белгілеу кезінде қатты бөлшектерден гөрі еритін тұздар (бар болса)

пайдаланылған зерттеулерге артықшылық беру қажет. Ингаляциялық енгізу жолы үшін жол берілетін тәуліктік әсер жергілікті уыттылық (тыныс алу жүйесі үшін) немесе жүйелік уыттылық (қандай деректер бар екеніне байланысты) туралы ақпаратқа негізделеді. Ингаляциялық енгізу жолы үшін белгіленген жол берілетін тәуліктік әсер ету үшін (сондай-ақ мән-жайларға, пероральді және парентералдық енгізу жолдарына байланысты) дозалар дәрілік препаратты қабылдауды (енгізуді) ескере отырып, 7 күн бойы 24 сағат ішінде белгіленеді.

98. Деректер болмаған кезде және (немесе) егер қолда бар деректер парентералдық немесе ингаляциялық енгізу жолының қауіпсіздігін бағалау үшін жеткіліксіз болса, ауызша енгізу үшін жол берілетін тәуліктік әсер туралы деректер негізінде осындай енгізу жолдарында жол берілетін тәуліктік әсерді есептеу үшін ауызша енгізу кезінде биожетімділігін ескеретін түрлендіруші факторларды пайдалану қажет:

а) пероралдық енгізудегі биожетімділігі $< 1\%$ (100 модификация факторына бөлінеді);

б) пероралдық енгізудегі биожетімділігі $\geq 1\%$, бірақ $< 50\%$ (10 модификация факторына бөлінеді);

в) пероралдық енгізудегі биожетімділігі $\geq 50\%$, бірақ $< 90\%$ (модификация факторы 2-ге бөлінеді);

г) пероралдық енгізудегі биожетімділігі $\geq 90\%$ (модификация факторы 1-ге бөлінеді).

99. Пероралдық енгізу кезінде биожетімділігі туралы немесе жұмыс орнында зиянды әсер ету шегі туралы деректер болмаған кезде пероралдық енгізу кезінде жол берілетін тәуліктік әсерді 100 модификациялаушы факторға бөлу жолымен есептелген жол берілетін тәуліктік әсер пайдаланылады.

Басқа да енгізу жолдары

100. Жол берілетін тәуліктік әсер пероралдық, парентералдық және ингаляциялық енгізу жолдары үшін белгіленеді. Егер енгізудің басқа жолдары үшін жол берілетін тәуліктік әсерді белгілеу қажет болса, оларды есептеу үшін осы бөлімде сипатталған қағидаттар пайдаланылады. Бағалау барысында алынған нәтижелер негізінде белгіленген жол берілетін тәуліктік әсерді арттыруға немесе төмендетуге жол беріледі. Енгізудің басқа жолы үшін жол берілетін тәуліктік әсерді белгілеу процесі мыналарды қамтиды:

а) енгізудің белгілі бір жолы үшін жол берілетін тәуліктік әсерді алудың бастапқы нүктесі ретінде осы талаптарға № 7 қосымшада көрсетілген енгізудің пероралдық жолы кезінде жол берілетін тәуліктік әсердің шамасын таңдау. Ғылыми негіздеме болған жағдайда, парентералдық немесе ингаляциялық енгізу жолы үшін белгіленген жол берілетін тәуліктік әсердің шамасы неғұрлым қолайлы бастапқы нүкте бола алады;

б) элементті енгізудің болжамды жолында жергілікті реакциялардың пайда болу ықтималдығын бағалау:

егер жергілікті реакциялардың туындау ықтималдығы болса, белгіленген жол берілетін тәуліктік әсерді өзгерту қажеттілігін бағалайды және осы реакциялар қолданыстағы жол берілетін тәуліктік әсерді белгілеу кезінде ескерілген жағымсыз реакциямен салыстыруға болатын әсер ету дозаларын (деңгейлерін) талдайды;

егер жергілікті реакциялар күтілмесе, онда бекітілген жол берілетін тәуліктік әсердің өзгеруі талап етілмейді;

в) болжалды енгізу жолын пайдалану кезінде элементтің биожетімділігін бағалау (мүмкін болған жағдайда) және оны жол берілетін тәуліктік әсер белгіленген енгізу жолын пайдалану кезінде элементтің биожетімділігімен салыстыру. Бекітілген жол берілетін тәуліктік әсерге сәйкессіздіктер болған кезде модификациялаушы фактор қолданылады. Мысалы, егер жергілікті реакциялар күтілмесе және ауызша енгізу кезінде элементтің биожетімділігі 50 %, ал болжамды енгізу жолында 10% болса, 5 модификация факторы қолданылады;

г) егер енгізудің жаңа жолы үшін ұсынылатын жол берілетін тәуліктік әсер бұрын белгіленген жол берілетін тәуліктік әсерден асып кетсе, бұрын белгіленген сапа көрсеткіштерін қайта қарау.

Белгіленген жол берілетін тәуліктік әсерден асатын элементтер қоспаларының деңгейін негіздеу

101. Кейбір жағдайларда элементтердің қоспаларының белгіленген жол берілетін тәуліктік әсерге қарағанда жоғары деңгейіне жол беріледі). Бұл жағдайларға келесі жағдайлар жатады (бірақ олармен шектелмейді):

а) дозалаудың аралық режимі;

б) қысқа мерзімді қабылдау (30 күн немесе одан аз);

в) нақты көрсеткіштер(мысалы, өмірге қауіп төндіретін жағдайларды, жетім (сирек) ауруларды және бұрын емделмейтін деп саналған ауруларды емдеу үшін дәрілік препаратты қолдану).

102. Төменде өзгертуші факторға факторлық тәсілді қолдана отырып, элемент қоспасының жоғарылау деңгейін негіздеу мысалдары келтірілген. Басқа тәсілдерді де қолдануға рұқсат етіледі. Белгіленген жол берілетін тәуліктік әсерден асатын әрбір ұсынылатын деңгей дәрілік препараттарды тіркеу кезінде мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарының (сараптама ұйымдарының) талдауына ұшырауға тиіс.

103. 1-мысал. X элементі ауызша қолдануға арналған дәрілік препараттың құрамына кіреді. X элементі үшін қолда бар мәліметтер негізінде тәулігіне 1,1 мг/кг құрайтын көрінетін жағымсыз әсер етпейтін доза (NOAEL) анықталды. F1 – F5 модификациялық факторлары сәйкесінше 5, 10, 5, 1 және 1 деңгейлерінде орнатылды. Осы талаптарға № 6 қосымшада сипатталған түрлендіруші факторларға стандартты

тәсілді пайдалана отырып, жол берілетін тәуліктік әсер мынадай формула бойынша есептеледі:

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

F2 модификациялық факторын (әдепкі бойынша 10) екі кіші факторға бөлуге болады: біреуі токсикокинетика (ТК) үшін, екіншісі токсикодинамика үшін, олардың әрқайсысы 1 – ден 3,16 – ға дейін. Егер қан плазмасынан жартылай элиминация кезеңі 5 күн болса, токсикокинетиканың модификациялық факторы аптасына 1 рет (~ 1 жартылай элиминация кезеңі) қабылдағанда 1,58-ге дейін және айына 1 рет қабылдағанда 1-ге дейін (~ 5 жартылай элиминация кезеңі) төмендетілуі мүмкін. F2-ге суб-факторлық тәсілді қолдана отырып, аптасына 1 рет қабылдаған кезде x элементінің ұсынылған деңгейін келесі формула бойынша есептеуге болады:

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

Практикалық мақсаттар үшін бұл мән одан әрі тәулігіне 400 мкг дейін дөңгелектенеді.

104. 2-мысал. Токсикокинетиканың модификациялық факторына негізделген тәсілді мәнi осы тәсілді қолдану арқылы белгіленбеген элементтердің қоспалары үшін де қолдануға болады. Z элементі үшін ауызша жол берілетін тәуліктік әсер тәулігіне 0,02 мг/кг-ға тең ең төменгі тәуекел деңгейі (MRL) пайдаланыла отырып есептелді. Ғылыми дереккөздерде жартылай элиминация кезеңі 4 күн екендігі көрсетілген. Бұл элемент 3 аптада 1 рет қолданылатын ауызша қолдануға арналған препаратта қоспа ретінде бар (~ 5 жартылай элиминация кезеңі). Бірінші ретті кинетикаға сәйкес элементтің жойылуын ескере отырып, 1000 мкг/тәулікке тең белгіленген жол берілетін тәуліктік әсер төмендегідей өзгертіледі:

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

Практикалық мақсаттар үшін бұл мән тәулігіне 3000 мкг дейін дөңгелектенеді.

Парентералдық қолдануға арналған дәрілік препараттар

105. Енгізудің ең жоғары тәуліктік көлемі 2 литрден аспайтын парентералдық қолдануға арналған дәрілік препараттар үшін бұл көрсеткіштің мәні жол берілетін тәуліктік әсер ету негізінде жол берілетін концентрацияларды есептеу үшін пайдаланылуы мүмкін. Таңбалауға және (немесе) клиникалық практикаға сәйкес енгізудің тәуліктік көлемі 2 литрден асуы мүмкін дәрілік препараттар үшін (мысалы, физиологиялық ерітінді, декстроза, толық парентералдық қоректендіру, жууға арналған ерітінділер) жол берілетін тәуліктік әсер негізінде жол берілетін концентрацияларды есептеу үшін 2 литрге тең көлем пайдаланылуы мүмкін.

3. Элементтерді сыныптау

106. Осы талаптарда сипатталған элементтер олардың уыттылығына және дәрілік затта болу ықтималдығына қарай 3 санатқа бөлінеді. Элементтердің болу ықтималдығы бірнеше факторларға, соның ішінде:

өндірістік процестерде элементтерді пайдалану ықтималдығына;

элементтің өндірістік процестерде қолданылатын материалдардағы элементтердің басқа қоспаларымен оқшауланған қоспасы болу ықтималдығына;

элементтің табиғатта байқалатын таралуынан және оның экологиялық таралуына байланысты.

Осы талаптарда табиғатта таралуы төмен және экологиялық таралуы бар элемент тіркелген таралуы 1,0 ге 10^6 si атомына 1 элемент атомынан аспайтын (\leq) элемент болып саналады. Сыныптау жүйесі тәуекелдерді бағалау кезінде ең уытты элементтерге ерекше назар аударуға және сонымен бірге белгілі бір ықтималдықпен дәрілік заттардың құрамына кіруге арналған. Элементтер қоспаларының сыныптары:

1-сынып. As, Cd, Hg және Pb элементтері адамдар үшін ең уытты болып табылады және мүлдем қолданылмайды немесе дәрі-дәрмек өндірісінде өте сақтықпен қолданылады. Олардың дәрі-дәрмектерде болуы әдетте жиі қолданылатын материалдармен байланысты (мысалы, көмекші заттар ретінде әрекет ететін табиғи минералдар). Осы төрт элементтің айрықша мәртебесіне байланысты тәуекелдерді бағалау процесінде элементтер қоспаларының барлық ықтимал көздері мен енгізудің барлық жолдары үшін ластану ықтималдығына тексеру жүргізу қажет. Тәуекелдерді бағалау нәтижелері бойынша кейбір жағдайларда 1-класс элементтерінің қоспаларына сынақтар жүргізуді қамтитын қосымша бақылау қажет болуы мүмкін компоненттер айқындалады. Барлық компоненттер үшін 1-сынып элементтерінің қоспаларына сынақтар жүргізу міндетті емес. Сынақтар тәуекелдерді бағалау кезінде олар жол берілетін тәуліктік әсердің сәйкестігін қамтамасыз ету үшін қажетті бақылау шарасы болып есептелген жағдайда ғана жүргізіледі;

2-сынып. Осы сынып элементтерінің адамға уыттылығы препаратты енгізу жолына байланысты. 2-сыныптың элементтері дәрілік затта олардың болуының салыстырмалы ықтималдығына қарай 2A және 2B екі кіші сыныпқа бөлінеді:

2А кіші сынып элементтерінің дәрілік затта болу ықтималдығы салыстырмалы түрде жоғары, сондықтан элементтердің қоспаларының барлық ықтимал көздері мен дәрілік препаратты енгізу жолдары үшін тәуекелдерді бағалауды талап етеді. 2а қосалқы сыныбының элементтеріне Co, Ni және V жатады;

2В қосалқы сыныбының элементтері олардың төмен таралуына және басқа материалдармен коизоляцияға әлеуетінің төмендігіне байланысты препаратта болу ықтималдығы төмен. Егер олар белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, қосалқы заттарды немесе дәрілік препараттың басқа компоненттерін өндіру процесінде әдейі қосылмаса, олар тәуекелдерді бағалау кезінде ескерілмеуі мүмкін. 2В сыныбындағы элементтердің қоспаларына Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se және Tl кіреді;

3-сынып. Осы сыныптың элементтері дәрілік препаратты енгізудің ауызша жолын пайдаланған кезде салыстырмалы түрде төмен уыттылыққа ие (жоғары жол берілетін тәуліктік әсер, әдетте > 500 мкг/тәулік), бірақ кейде оларды дәрілік препаратты енгізудің ингаляциялық және парентералдық жолдары үшін тәуекелдерді бағалауға қосу керек. Бұл элементтер, егер олар дәрілік препараттың компоненттерін өндіру процесінде әдейі пайдаланылмаса, пероралдық енгізу жолы үшін тәуекелдерді бағалауға қосылмауы мүмкін. Парентералдық және ингаляциялық енгізілетін дәрілік препараттар үшін белгілі бір енгізу жолы үшін жол берілетін тәуліктік әсер ету 500 мкг /тәуліктен асатын жағдайларды қоспағанда, тәуекелдерді бағалау кезінде элементтердің ұқсас қоспаларының болу ықтималдығын бағалау қажет. 3-сынып элементтеріне Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb және Sn кіреді.

107. Төмен уыттылығына байланысты жол берілетін тәуліктік әсер белгіленбеген элементтердің қоспалары осы Талаптарда қарастырылмайды. Егер элементтердің осындай қоспалары бар болса немесе дәрілік заттың құрамына енгізілсе, онда олар Одақ органдарының басқа актілерімен және (немесе) санитариялық-эпидемиологиялық салауаттылық саласындағы мүше мемлекеттердің заңнамасымен реттеледі, олар белгілі бір элементтерге қолданылуы мүмкін (мысалы, бүйрек функциясы бұзылған кезде ал деңгейін немесе бұзылған пациенттер үшін mn және Zn деңгейін нормалау бауыр қызметі) немесе дайын дәрілік заттың сапа көрсеткіштері (мысалы, емдік ақуыздарда W қоспаларының болуына жол беру). Ұқсас элементтердің мысалдары Al, B, ca, Fe, K, Mg , Mn, Na, W және Zn.

4. Тәуекелдерді бағалау және элементтердің қоспаларын бақылау

108. Дәрілік заттардағы элементтердің қоспаларын бақылау әдістерін әзірлеу кезінде Тиісті өндірістік практика қағидаларының III бөлімінің II тарауында баяндалған сапаны қамтамасыз ету кезінде тәуекелдерді басқару қағидаттарын ескеру қажет. Тәуекелдерді бағалау ғылыми білім мен принциптерге негізделіп, пациенттер үшін қауіпсіздік қағидаттарын және дәрілік препараттың ерекшеліктері мен оны өндіру процесін түсінуді ескеруі тиіс. Элементтердің қоспалары жағдайында дәрілік

препаратпен байланысты тәуекелдерді бағалау жол берілетін тәуліктік әсерге қатысты дәрілік препараттағы элементтердің қоспаларының деңгейін талдауға бағытталатын болады. Тәуекелдерді осындай бағалау үшін қажетті ақпарат оның ішінде өтініш беруші алған деректерді, дәрілік субстанцияны және (немесе) қосалқы заттарды өндірушілер ұсынған ақпаратты және (немесе) ғылыми медициналық (токсикологиялық) зерттеулер мен жарияланымдардың деректерін қамтиды.

109. Өтініш беруші тәуекелдерді бағалау рәсімін және қоспаларды бақылау принциптерін тиісті түрде құжаттауы керек. Шаралардың көлемі және тәуекелдерді бағалаудың белгіленген рәсімдерінің сақталу дәрежесі тәуекел деңгейіне пропорционалды болуға тиіс. Белгіленген тәуекелдерді бағалау рәсімдерін (бекітілген құралдар және (немесе) тәуекелдерді бағалаудың ресімделген рәсімдері, мысалы, стандартты операциялық рәсімдер) пайдалану әрқашан қолайлы және міндетті бола бермейді. Тәуекелдерді басқарудың бейресми процестерін (эмпирикалық құралдар және (немесе) ішкі рәсімдер) пайдалану да қолайлы деп саналуы мүмкін.

110. Осы Талаптардың мақсаттары үшін тәуекелдерді бағалау процесі мынадай 3 кезеңге бөлінеді:

а) дәрілік затта болуы мүмкін элементтер қоспаларының белгілі және әлеуетті көздерін сәйкестендіру;

б) элементтер қоспасының бақыланатын немесе болжанатын деңгейін айқындау және оны белгіленген жол берілетін тәуліктік әсермен салыстыру арқылы дәрілік затта элементтің белгілі бір қоспасының болуын талдау;

в) тәуекелдерді бағалау деректерін жинақтау және құжаттау. Қолданылатын бақылау шараларының жарамдылығын талдау немесе дәрілік заттардағы элементтердің қоспаларының құрамын шектеу үшін қолданылатын қосымша бақылау шараларын анықтау.

111. Көптеген жағдайларда барлық 3 кезең бір уақытта қарастырылады. Тәуекелдерді бағалау қорытындылары жол берілетін тәуліктік әсерден аспайтын элементтердің ықтимал қоспаларының деңгейін қамтамасыз етудің түпкілікті тәсілін әзірлеуге бағытталған дәйекті шаралардың нәтижесі болып табылады.

Элементтер қоспаларының ықтимал көздері

112. Дәрілік заттарды өндіру процесінде элементтердің ықтимал қоспа көздерінің мынадай санаттары бөлінеді:

а) белсенді фармацевтикалық субстанцияны, қосалқы заттарды немесе дәрілік препараттың басқа компоненттерін өндіру процесінде элементтерді (мысалы, катализаторларды) әдейі қосу нәтижесінде пайда болатын қалдық қоспалар. Белсенді фармацевтикалық субстанциямен байланысты тәуекелдерді бағалау дәрілік препараттың құрамына элементтердің қоспаларын қосу мүмкіндігін ескеруі тиіс;

б) әдейі қосылмайтын, бірақ белсенді фармацевтикалық субстанцияда, суда немесе дәрілік препаратты өндіруде пайдаланылатын қосалқы заттарда болуы мүмкін элементтердің қоспалары;

в) белсенді фармацевтикалық субстанцияға және (немесе) дәрілік препаратқа олардың өндірістік жабдықпен өзара әрекеттесуі нәтижесінде енгізілуі мүмкін элементтердің қоспалары;

г) фармацевтикалық субстанцияға және дәрілік препаратқа олардың қаптама материалдарымен өзара әрекеттесуі нәтижесінде енгізілуі мүмкін элементтердің қоспалары.

113. Исикава диаграммасында (сурет) дәрі-дәрмек өндірісінде қолданылатын типтік материалдар, жабдықтар мен компоненттер көрсетілген. Элементтердің қоспалары жоғарыда аталған әрбір көзден немесе әлеуетті көздердің кез келген комбинациясынан дәрілік препаратқа енгізілуі мүмкін. Тәуекелдерді бағалау процесінде дәрілік препараттың элементтердің қоспаларымен жиынтық ластануын айқындау мақсатында осы көздердің кез келгенінен туындайтын ықтимал ластанулар ескерілуге тиіс.



Сурет. Дәрілік препараттағы элементтер қоспаларының пайда болу қаупін анықтауға арналған Исикава диаграммасы

¹ Өндіріс процесінде дәрілік препараттың элементтердің қоспаларымен ластану қаупін өндіріс процесінің ерекшеліктерін зерттеу, жабдықты, жабдықтың біліктілігін таңдау және Тиісті өндірістік практика қағидаларының талаптарын сақтау арқылы азайтуға болады.

² Егер өндірістік процесте (процестерде) тазартылған су немесе инъекциялық су пайдаланылса, дәрілік препараттың су арқылы элементтердің қоспаларымен ластану қаупін судың сапасына фармакопоялық талаптарды сақтау арқылы азайтуға болады.

Элементтердің ықтимал қоспаларын сәйкестендіру

114. Элементтердің ықтимал қоспалары катализаторлар мен Бейорганикалық реактивтерді әдейі қолданудан туындауы мүмкін. Осы санатқа жататын ықтимал қоспалар түпнұсқалықтың белгілі сипаттамаларына ие және мұндай қоспаларды бақылау әдістерін сипаттау және анықтау оңай. Егер дәрілік препаратты өндіру процесінде 9-кестеде көрсетілген элементтердің кез келгені әдейі пайдаланылса, онда оны тәуекелдерді бағалау кезінде ескеру қажет.

115. Элементтердің ықтимал қоспалары кейбір белсенді фармацевтикалық заттарда және (немесе) қосалқы заттарда болуы мүмкін, тіпті егер олар дәрілік препаратты өндіру процесінде әдейі қолданылмаса да. Препараттың ұқсас элементтермен ластану ықтималдығы тәуекелдерді бағалау кезінде көрсетілуі керек.

116. Пероралдық енгізу жолы үшін тәуекелдерді бағалау 1 және 2а класс элементтерінің қоспаларымен дәрілік препараттың ластану ықтималдығын талдауды қамтуы керек. парентералдық және ингаляциялық енгізу жолдары үшін тәуекелдерді бағалау 9-кестеде берілген жіктеуге сәйкес 1, 2А және 3 сынып элементтерінің қоспаларымен дәрілік препараттың ластану ықтималдығын талдауды қамтуы тиіс.

117. Дәрілік препараттың өндірістік жабдықтармен өзара әрекеттесуі нәтижесінде пайда болатын элементтердің ықтимал қоспалары:

осы көзден дәрілік препаратқа элементтердің қоспаларының түсуі шектеулі болуы мүмкін және тәуекелдерді бағалау кезінде ескерілетін элементтердің қоспаларының түрі дәрілік препаратты өндіруде қолданылатын жабдыққа байланысты болады. Өндірістік процесті білу, жабдықты және оның біліктілігін таңдау, Тиісті өндірістік практика қағидаларын сақтау өндірістік жабдықпен өзара әрекеттесу нәтижесінде пайда болатын қоспалармен ластанудың төмен деңгейін қамтамасыз етеді. Элементтердің ықтимал ерекшелендірілген қоспалары дәрілік препараттың компоненттерімен жанасатын өндірістік жабдық компоненттерінің құрамы туралы білім негізінде талдануы керек. Элементтердің қоспаларының осы көзімен байланысты тәуекелдерді бағалау ұқсас технологиялық желілер мен процестерді өндіруге пайдаланатын көптеген дәрілік препараттар үшін қолданылуы мүмкін.

118. Белгілі бір белсенді фармацевтикалық затты алу үшін қолданылатын процестер өндірістік жабдықпен өзара әрекеттесу нәтижесінде пайда болатын элементтердің қоспаларымен ластану әлеуетіне қатысты дәрілік препаратты өндіру үшін пайдаланылатын процестерге қарағанда агрессивті болып табылады. Дәрілік препарат үшін өндірістік жабдықпен өзара әрекеттесу нәтижесінде пайда болатын элементтердің қоспаларымен ластану деңгейі белсенді фармацевтикалық субстанцияға қарағанда төмен болуы мүмкін. Алайда, егер өндірістік процестерді білу және түсіну керісінше болса, өтініш беруші тәуекелдерді бағалау кезінде (мысалы, ыстық балқыманың экструзиясы) дәрілік препаратқа оның өндірістік жабдықтармен өзара әрекеттесуінен туындайтын элементтердің қоспаларының түсу ықтималдығын ескеруі керек.

119. Қаптау (тығындау) жүйесімен өзара әрекеттесу нәтижесінде пайда болатын элементтердің қоспалары:

қаптама материалдарымен өзара әрекеттесу нәтижесінде туындауы мүмкін элементтердің ықтимал қоспаларын анықтау препараттың белгілі бір түрі мен оның қаптамасы арасындағы ықтимал өзара әрекеттесулерді ғылыми түсінуге негізделуі керек. Егер материалдарды талдау қаптау (тығындау) жүйесінде элементтердің қоспалары жоқ екенін көрсетсе, тәуекелдерді қосымша бағалау жүргізілмейді. Элементтердің қоспаларының қаптау (тығындау) жүйесінен қатты дәрілік нысандарға түсу ықтималдығы ең аз және тәуекелдерді бағалау кезінде қосымша қарауды талап етпейді. Сұйық және жұмсақ дәрілік формалар үшін препаратты сақтау кезінде оның қаптама материалдарымен өзара әрекеттесуі нәтижесінде пайда болуы мүмкін элементтердің қоспаларымен ластану ықтималдығы жоғары болады. Қаптау (тығындау) жүйесінен (жуудан, зарарсыздандырудан, сәулеленуден кейін) затқа немесе дәрілік препаратқа түсуі мүмкін ықтимал қоспаларды анықтау үшін зерттеулер жүргізу керек. Элементтердің қоспаларының бұл көзі дәрілік препарат үшін пайдаланылуы тиіс қаптау (тығындау) жүйесін талдау кезінде қарастырылады.

120. Қарастырылатын факторларға (сұйық және жұмсақ дәрілік формалар үшін) мыналар жатады (бірақ аталғандармен шектелмейді):

гидрофильділік немесе гидрофобтылық;

иондық құрамы;

pH;

температура (бөлме температурасымен салыстырғанда суық Тізбек және өңдеу шарттары);

байланыс бетінің ауданы;

дәрілік препараттың немесе контейнердің құрамы;

соңғы зарарсыздандыру;

қаптау (тығындау) процесі;

компоненттерді зарарсыздандыру;

сақтау ұзақтығы.

Дәрілік препараттарды өндірумен байланысты тәуекелдерді бағалау кезінде міндетті талдауға жататын элементтердің қоспалары

121. 9-кестеде дәрілік препараттарды өндірумен байланысты тәуекелдерді жалпы бағалауға элементтердің нақты қоспаларын қосу жөніндегі нұсқаулар келтіріледі. Бұл кесте дәрілік препараттағы элементтердің қоспаларының барлық көздеріне қолданылады.

9-кесте

Тәуекелдерді бағалау кезінде міндетті талдауға жататын элементтердің қоспалары

Элемент	Сынып	Егер элемент әдейі қолданылса (барлық енгізу жолдары үшін)	Егер элемент әдейі қолданылмаса		
			пероралдық енгізу жолы	парентералдық енгізу жолы	ингаляциялық енгізу жолы
1	2	3	4	5	6
Cd	1	иә	иә	иә	иә
Pb	1	иә	иә	иә	иә
As	1	иә	иә	иә	иә
Hg	1	иә	иә	иә	иә
Co	2A	иә	иә	иә	иә
V	2A	иә	иә	иә	иә
Ni	2A	иә	иә	иә	иә
Tl	2B	иә	жоқ	жоқ	жоқ
Au	2B	иә	жоқ	жоқ	жоқ
Pd	2B	иә	жоқ	жоқ	жоқ
Ir	2B	иә	жоқ	жоқ	жоқ
Os	2B	иә	жоқ	жоқ	жоқ
Rh	2B	иә	жоқ	жоқ	жоқ
Ru	2B	иә	жоқ	жоқ	жоқ
Se	2B	иә	жоқ	жоқ	жоқ
Ag	2B	иә	жоқ	жоқ	жоқ
Pt	2B	иә	жоқ	жоқ	жоқ
Li	3	иә	жоқ	иә	иә
Sb	3	иә	жоқ	иә	иә
Ba	3	иә	жоқ	жоқ	иә
Mo	3	иә	жоқ	жоқ	иә
Cu	3	иә	жоқ	иә	иә
Sn	3	иә	жоқ	жоқ	иә
Cr	3	иә	жоқ	жоқ	иә

Элементтердің қоспаларының болу тәуекелдерін бағалау

122. Элементтердің ықтимал қоспаларын анықтау процесінің екі мүмкін нәтижесі бар:

а) тәуекелдерді бағалау процесінде элементтің бірде-бір ықтимал қоспасын анықтау мүмкін емес. Бұл жағдайда нәтижелерді құжаттау керек, сонымен қатар тәуекелдерді бағалау кезінде алынған қосымша ақпарат пен мәліметтер берілуі керек;

б) тәуекелдерді бағалау процесінде элементтердің бір немесе одан да көп қоспаларын анықтауға болады. Кез келген анықталған ықтимал қоспаның тәуекелдерін

бағалау кезінде элементтің немесе қоспалардың табылған қоспасының көздерін қарастыру, талдау нәтижелерін құжаттау және тәуекелдерді бағалау барысында алынған қосымша ақпарат пен деректерді беру қажет.

123. Тәуекелдерді бағалау кезінде өтініш беруші белсенді фармацевтикалық субстанцияны, қосалқы заттарды, орау (жабу) жүйелерінің материалдарын және өндірістік жабдықты жеткізушілер ұсынған элементтердің ықтимал қоспалары туралы ақпаратты пайдалана алады. Мұндай тәуекелді бағалауда қолданылатын қосымша деректер мына көздерден алынуы мүмкін (бірақ аталғандармен шектелмейді):

элемент туралы қолда бар ғылыми деректер;

ғылыми басылымдар;

зерттелетін дәрілік препаратты өндіру процестеріне ұқсас өндіріс процестері кезінде алынған деректер;

жеткізуші ұсынған ақпарат немесе деректер;

дәрілік препараттың компоненттерін сынау нәтижелері;

дәрілік препараттарды сынау нәтижелері.

124. Тәуекелдерді бағалау кезінде препараттағы ықтимал қоспалардың деңгейіне әсер етуі мүмкін бірқатар факторларды ескеру қажет. Бұл факторларға мыналар жатады (бірақ аталғандармен шектелмейді):

өңдеудің келесі кезеңдерінде элементтердің қоспаларын жоюдың тиімділігі;

табиғаттағы элементтердің таралуы (әсіресе әдейі қосылмаған элементтер қоспаларының санаттары үшін маңызды);

нақты көздерден алынған элементтердің қоспаларының ауқымы туралы қолда бар деректер;

дәрілік препараттың құрамы.

Тәуекелдерді бағалау процесіне қысқаша шолу

125. Тәуекелдерді бағалауға қысқаша шолу белгілі бір дәрілік препарат немесе дәрілік препараттың құрамдас бөлігі туралы тиісті деректерді талдау және зерттелетін дәрілік препаратта бар деп болжанатын элементтердің маңызды қоспаларын сәйкестендіру мақсатында осы деректерді ұқсас дәрілік препараттар және оларды өндіру процестері туралы деректермен және мәліметтермен салыстыру арқылы жүзеге асырылады.

126. Қысқаша шолуда элементтердің қоспаларының бақыланатын немесе болжамды құрамының нақты деңгейі олардың тәуелділік әсерімен салыстыра отырып қарастырылуы керек. Элементтің қоспа құрамының нақты бақыланатын деңгейін анықтау үшін оның шекті құрамының бақылау мәні пайдаланылады, ол дәрілік препарат үшін белгіленген жол берілетін тәуелділік әсердің 30% құрайды. Элементтің қоспасының шекті құрамының бақылау мәні қосымша бақылау әдістерін қолдану қажеттілігі туралы шешім қабылдау үшін пайдаланылуы мүмкін.

127. Егер дәрілік препараттағы элементтердің барлық қоспаларының жалпы деңгейі жол берілетін тәуліктік әсердің 30% - дан азын құрайды деп күтілсе, онда өтініш беруші осы Талаптардың 125-тармағында көрсетілген деректерді тиісінше қараған және элементтердің қоспаларын бақылаудың тиісті әдістерінің бар-жоғын растаған жағдайда, қосымша бақылау талап етілмейді.

128. Егер тәуекелдерді бағалау нәтижелері бойынша элементтердің қоспалар құрамының деңгейі шекті құрамның бақылау мәнінен аспайтынын көрсету мүмкін болмаса, онда элементтердің қоспалар құрамының деңгейі дәрілік препарат үшін жол берілетін тәуліктік әсерден аспайтынын растауға мүмкіндік беретін бақылау әдістерін қолдану қажет.

129. Дәрілік препараттар үшін шекті құрамның бақылау мәнін қолданған кезде элемент қоспасының деңгейінің өзгергіштігін ескеру қажет. Оның себептері мыналар болуы мүмкін:

аналитикалық әдістің өзгергіштігі;

нақты көздердегі элемент қоспасының деңгейінің өзгергіштігі;

дәрілік заттағы элемент қоспасының деңгейінің өзгергіштігі.

130. Тіркеу деректерін беру кезінде, басқа негіздеме болмаған кезде, элемент қоспасының деңгейі мен өзгергіштігі өнімнің 3 репрезентативтік өнеркәсіптік сериясының немесе компоненттің немесе компоненттердің немесе дәрілік препараттың 6 репрезентативтік тәжірибелік-өнеркәсіптік сериясының деректерін ұсыну жолымен белгіленуі мүмкін. Табиғи өзгергіштігімен ерекшеленетін кейбір дәрілік препараттар үшін (мысалы, көмекші заттар) қосымша мәліметтер ұсыну қажет болуы мүмкін

131. Тәуекелдерді бағалауға қысқаша шолу жасауға және оның нәтижелерін құжаттауға әртүрлі тәсілдерді қолдануға жол беріледі, олар кестелер, есептер жасауды және тәуекелдерді бағалау қорытындыларын келтіруді қамтуы мүмкін. Қысқаша шолуда элементтердің табылған қоспалары, олардың көздері және қолайлылық критерийлері көрсетілуі қажет.

Биотехнологиялық әдістермен алынған дәрілік препараттарға қатысты ерекше мәселелер

132. Биотехнологиялық әдістермен (биотехнологиялық дәрілік препараттар) алынған дәрілік препараттар үшін фармацевтикалық субстанцияны өндіру кезеңдерінде осындай препараттардың қауіпсіздігіне қатысты аландаушылық туғызатын мөлшерде элементтердің қоспаларының болу қаупі төмен болып саналады. Бұл мына себептерге байланысты:

биотехнологиялық дәрілік препараттарды өндіруде элементтер катализатор немесе реактив ретінде пайдаланылмайды, егер ол бөлек белгіленбесе;

аз мөлшерде элементтер жасуша дақылдарын өсіру кезеңінде қоректік ортаға оларды жинамай қосылады, ал одан әрі өңдеу олардың едәуір көбеюімен немесе жойылуымен байланысты;

экстракция, хроматография және диализ немесе ультрафильтрация (диафильтрация) (УК (ДФ)) сияқты биотехнологиялық дәрілік препараттарды өндіруде қолданылатын стандартты тазарту схемалары ферменттеу кезеңінде немесе өндірістік жабдықпен жанасу нәтижесінде жасуша культурасына енгізілген элементтердің қоспасының құрамын елеусіз төмен деңгейге дейін төмендетуге мүмкіндік береді. Бұл жағдайда, әдетте, биотехнологиялық фармацевтикалық субстанцияны алғанға дейін элементтердің қоспаларын анықтауға бағытталған арнайы бақылау әдістерін орындау қажет емес. Егер биотехнологиялық әдістермен алынған фармацевтикалық субстанцияда синтетикалық құрылымдар (мысалы, дәрілік препараттармен антиденелер конъюгаттары) болса, онда элементтердің қоспаларының болуына шағын молекулалы компоненттерді бақылаудың тиісті әдістерін қолдану қажет.

133. Осыған қарамастан, биотехнологиялық дәрілік препараттарды алу кезінде дәрілік препараттарды өндіруге қатысатын элементтер қоспаларының әлеуетті көздерін (мысалы, қосалқы заттар), сондай-ақ басқа да табиғи көздерді қарастыру қажет. Дайын дәрілік препараттар үшін осы көздерді пайдаланудың пайдасын бағалау керек, өйткені көбінесе олар осындай кезеңдерде дәрілік препараттарды өндіру процесіне енеді, содан кейін, әдетте, элементтердің қоспаларынан тазарту жүргізілмейді. Мұндай бағалауды жүргізу мақсатында қарастырылатын қауіп факторларына қосалқы заттардың түрі, өңдеу шарттары және олардың қоршаған орта факторларының әсерінен ластануға ұшырауы (мысалы, стерильді өндіруге арналған бақыланатын аймақтар және тазартылған суды пайдалану) және дәрілік препаратты қабылдаудың жалпы жиілігі кіруі тиіс.

5. Элементтердің қоспаларын бақылау

134. Элементтердің қоспаларын бақылау дәрілік препараттарды бақылаудың әмбебап стратегиясының бөлігі болып табылады және элементтердің қоспасының деңгейі жол берілетін тәуліктік әсерден аспауы үшін қолданылады. Элементтердің қоспа құрамының деңгейі бақыланатын шекті мәннен асуы мүмкін жағдайларда олардың құрамының жол берілетін тәуліктік әсерден аспауына ықпал ететін қосымша шаралар қабылданады. Өтініш беруші мынадай тәсілдерді қолдануға құқылы (бірақ аталғандармен шектелмей):

тазалау бойынша нақты немесе спецификалық емес іс-шараларды жүргізу арқылы элементтердің қоспаларының құрамын бақыланатын шекті мәннен аспайтын мәндерге дейін қысқартуға әкелетін өндірістік процестің кезеңдерін өзгерту;

дәрілік препараттағы элементтер қоспаларының концентрациясын шектеу мақсатында әзірленген (бақылау шегінен төмен) ішкі өндірістік және өндірістің басталуының алдындағы бақылау түрлерін орындау;

қосалқы заттар немесе материалдар үшін шекті мәндерді белгілеу (мысалы, синтетикалық аралық өнімдер);

белсенді фармацевтикалық субстанция үшін шекті мәндерді белгілеу;
дәрілік препарат үшін шекті мәндерді белгілеу;
тиісті қаптау (тығындау) жүйесін таңдау.

135. Нормативтік құжатты жасау жөніндегі нұсқаулықта келтірілген ерекшеліктерге қойылатын талаптарға сәйкес элементтердің қоспаларына қатысты мерзімді сынақтарды орындауға жол беріледі.

136. Дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасында ұсынылған элементтердің қоспаларын бақылау жөніндегі ақпарат тәуекелдерді бағалау нәтижелерінің қысқаша мазмұнын, тиісті деректерді және элементтердің қоспаларының құрамын шектеу үшін белгіленген бақылау әдістерінің сипаттамасын қамтуы тиіс.

6. Жол берілетін тәуліктік әсерді концентрация шегіне айналдыру

137. Тәулігіне микрограмммен көрсетілген жол берілетін тәуліктік әсер (мкг/тәулік) дәрілік препараттың ең жоғары тәуліктік дозасында болуы мүмкін әрбір элементтің ең жоғары жол берілетін мөлшерін белгілейді. Жол берілетін тәуліктік әсер тек дәрілік препараттың жалпы әсерін көрсететіндіктен, дәрілік препараттардағы немесе олардың компоненттеріндегі элементтердің қоспаларын бағалау үшін оны концентрацияға айналдыруға болады. Осы бөлімде ұсынылған нұсқалар дәрілік препараттардағы немесе оның компоненттеріндегі элементтердің қоспалары үшін концентрацияларды белгілеудің кейбір жол берілетін тәсілдерін сипаттайды және дәрілік препаратта жол берілетін тәуліктік әсердің асып кетпеуін қамтамасыз етеді. Өтінім беруші дәрілік препараттағы алынған жол берілетін шоғырлану шегі белгіленген жол берілетін тәуліктік әсерден аспайтын жағдайда ұсынылған нұсқалардың кез келгенін таңдай алады. Қандай да бір нақты нұсқаны таңдаған кезде өтініш берушіде дәрілік препараттың тәуліктік дозасы туралы ақпарат болуы тиіс. Жол берілетін концентрация шектері мыналарға:

бақыланатын және күтілетін деңгейлерді жол берілетін тәуліктік әсермен салыстыру кезінде тәуекелдерді бағалау құралы ретінде;

дәрілік препаратпен элемент қоспасының түсуі жол берілетін тәуліктік әсерден аспайтынына кепілдік беретін жеткізілетін шикізатты өндірістік өңдеудің алдындағы кезеңде шикізатты жеткізушілерге бақылау әдістерін қолдану үшін негіз ретінде;

элементтердің қоспаларын өндірісішілік бақылау әдістерін әзірлеу кезеңінде шоғырланудың нысаналы шектерін белгілеу үшін;

дәрілік препараттың тіркеу құжаттамасында дәрілік препараттағы элементтер қоспаларының деңгейін бақылауға қатысты ақпаратты көрсету үшін қолданылады.

138. Дәрілік препараттарға элементтердің қоспаларын алудың көптеген көздері бар. Төмендегі нұсқалардың кез келгенін қолданған кезде, қалған компоненттердегі (қосалқы заттар мен белсенді фармацевтикалық субстанция) максималды жол берілетін концентрацияны есептемес бұрын да, қаптау (тығындау) жүйесінің материалдарымен

байланыста болған кезде немесе өндірістік процестің нәтижесінде дәрілік препаратқа түсуге қабілетті элементтердің қоспаларын ескеру қажет. Егер тәуекелдерді бағалау кезеңінде қаптау (тығындау) жүйелері мен өндірістік жабдықтар дәрілік препараттағы элементтердің қоспаларының деңгейін арттыруға ықпал етпейтіні анықталса, онда оларды қараудың қажеті жоқ. Егер қаптау (тығындау) жүйесінің материалдары мен өндірістік жабдық дәрілік препараттағы элементтердің қоспалар құрамының деңгейін арттыруға ықпал еткен жағдайда, онда қосалқы заттар мен фармацевтикалық субстанциядағы жол берілетін концентрацияны есептеу үшін қаптау (тығындау) жүйесінің және өндірістік жабдықтың үлесі осы көздерден есептелген тәуліктік түсімді жол берілетін тәуліктік әсерден шегеру жолымен ескерілуі мүмкін.

139. 1-нұсқа. Тәуліктік дозасы 10 грамнан аспайтын дәрілік препараттың компоненттеріндегі элементтер концентрациясының жалпы жол берілетін шектері.

Бұл нұсқа барлық элементтердің дәрілік препаратта бір концентрацияда болатындығын білдірмейді және есептеулерге жеңілдетілген тәсілге мүмкіндік береді.

Мысалы, дәрілік препараттың тәуліктік дозасы (мөлшері) 10 грамнан аспайды, ал тәуекелдерді бағалау кезінде анықталған элементтердің қоспалары (нысаналы элементтер) дәрілік препараттың барлық компоненттерінде болады. Бұл жағдайда төмендегі формуланы және тәуліктік дозаның мәнін (осы мысалда 10 грамм дәрілік препараттың құрамдас бөлігі) пайдалана отырып, дәрілік препараттың әрбір құрамдас бөлігіндегі нысаналы элементтің жалпы жол берілетін концентрациясын есептейді. Бұл тәсіл әрбір компоненттің граммына микрограммдағы әрбір мақсатты элементтің бекітілген жалпы максималды концентрациясын белгілеуге мүмкіндік береді. Жол берілетін шоғырланулардың тізбесі осы талаптарға № 7 қосымшаның 2 кестесінде ұсынылған.

$$\text{Концентрация (мкг/г)} = \frac{\text{Элемент ДСВ (мкг/тәулік)}}{\text{дәрілік препараттың тәуліктік үлесі (г/тәулік)}}$$

Егер дәрілік препараттың барлық компоненттері тәуекелдерді бағалау кезінде айқындалған барлық нысаналы элементтер бойынша 1-нұсқаға сәйкес концентрациялардан аспаса, онда бұл компоненттерді дәрілік препаратта кез келген пропорцияда пайдалануға рұқсат етіледі. Осы нұсқаны пайдалану мысалы осы Талаптарға № 8 қосымшаның 2-кестесінде келтірілген. Егер осы Талаптарға № 7 қосымшаның 2-кестесінде көрсетілген жол берілетін шоғырланулар қолданылмаса, онда 2а, 2б немесе 3 нұсқаларын пайдалану қажет.

140. 2а нұсқа. Белгіленген тәуліктік дозасы бар дәрілік препараттарға арналған дәрілік препараттың жекелеген компоненттеріндегі элементтер концентрациясының жалпы жол берілетін шектері.

Бұл нұсқада элемент қоспасының жол берілетіндеңгейін анықтау кезінде дәрілік препараттың тәуліктік дозасы міндетті түрде 10 г-ға тең қабылданбауы тиіс екенін ескере отырып, 1-нұсқаға ұқсастық бойынша әрекет ету қажет. Әрбір элементтің жалпы жол берілетінконцентрациясы осы тармақтың үшінші абзацында келтірілген формула және осы дәрілік препарат үшін ең жоғары тәуліктік дозаның мәні арқылы айқындалады.

Бұл тәсіл әрбір мақсатты элементтің белгіленген максималды концентрациясын әр компоненттегі граммға микрограмммен, ағымдағы максималды тәуліктік дозаны ескере отырып белгілеуге мүмкіндік береді. Осы нұсқаны пайдалану мысалы осы Талаптарға № 8 қосымшаның 3-кестесінде келтірілген.

Егер дәрілік препараттың барлық компоненттерінің құрамындағы тәуекелдерді бағалау кезінде айқындалған барлық нысаналы элементтер 1-нұсқаның көмегімен алынған концентрация көрсеткіштерінен аспаса, онда мұндай компоненттерді дәрілік препаратта кез келген пропорцияда пайдалануға жол беріледі.

141. 2б нұсқа. Белгіленген тәуліктік дозасы бар дәрілік препараттың жекелеген компоненттеріндегі элементтер концентрациясының жол берілетіншектері.

Бұл нұсқа препараттың белгілі бір компоненттерінде арнайы қоспалардың болуы туралы қосымша ақпаратты қажет етеді. Өтініш беруші компоненттердегі элементтердің таралуы туралы мәліметтер негізінде жол берілетінконцентрацияларды белгілей алады (мысалы, қызығушылық элементі бар компоненттердегі жоғары концентрациялар туралы). Дәрілік препараттың құрамдас бөліктерінде болуы ықтимал әрбір элемент үшін дайын дәрілік препараттағы элемент қоспасының ең жоғары күтілетін массасын төмендегі формула бойынша, яғни әрбір құрамдас бөліктің массасын өтініш беруші әрбір материал үшін белгілеген жол берілетінконцентрацияға көбейту және дәрілік препараттың барлық құрамдас бөліктерін қосу арқылы есептеуге болады. Осы Талаптардың тиісті бөлімдерінде айқындалған жағдайларды қоспағанда, дәрілік препараттағы элемент қоспасының жалпы массасы осы Талаптарға № 7 қосымшаның 1-кестесінде ұсынылған жол берілетін тәуліктік әсерге сәйкес келуі тиіс. Егер тәуекелдерді бағалау нәтижесінде аталған элементтің көрсетілген құрамдас бөлікте әлеуетті қоспа болып табылмайтыны анықталса, онда мұндай құрамдас бөлікте осындай элемент үшін сандық көрсеткішті белгілеудің қажеті жоқ. Бұл тәсіл дәрілік препараттың белгілі бір компоненттеріндегі элементтің максималды жол берілетінконцентрациясы 1 немесе 2а нұсқаларына сәйкес белгіленген шектен жоғары болуы мүмкін екенін мойындайды. бұл жағдайда бұл дәрілік препараттың басқа компоненттеріндегі элементтердің жол берілетінконцентрациясының төмендеуіне байланысты өтелуі керек. Жол берілетінтәуліктік әсердің сәйкестігін қамтамасыз ететін дәрілік препараттың әрбір құрамдас бөлігіндегі әрбір элементтің құрамындағы нақты компоненттерге тән шектер мына формула бойынша есептеледі:

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

мұнда:

n – дәрілік препарат компоненттерінің жалпы саны;

k – дәрілік препараттағы n компоненттерінің әрқайсысы үшін индекс;

C_k – k компонентіндегі элемент қоспасының жол берілетін концентрациясы (мкг/г);

M_k – дәрілік препараттың ең жоғары тәуліктік дозасындағы k компонентінің мөлшері (г).

Бұл нұсқаны қолдану мысалы № 8 қосымшаның 4 және 5-кестелерінде келтірілген.

142. 3-нұсқа. Дайын препаратты талдау.

Дайын препараттағы әр элементтің концентрациясын өлшеуге болады. Осы талаптардың 139-тармағында келтірілген формуланың көмегімен, егер дәрілік препараттың ең жоғары жиынтық тәуліктік дозасы белгілі болса, элемент қоспасының ең жоғары жол берілетін концентрациясының шегін есептеуге болады,

3-нұсқаны пайдалану мысалы осы талаптарға № 8 қосымшаның 6-кестесінде келтірілген.

8. Құрамында элементі бар заттың құрамы және тәуекелдерді бағалауға әсер ететін қауіпсіздіктің өзге де аспектілері

143. Бір элементтің әртүрлі заттарының белгілі уыттылығы кезінде жол берілетін тәуліктік әсер дәрілік затта болатын элементтің уыттылығы туралы деректер негізінде белгіленеді.

144. Егер тәуекелдерді бағалауда элементтер қоспаларының құрамын өлшеуге жүгінген жағдайда, онда жол берілетін тәуліктік әсердің сәйкестігін бағалау үшін дәрілік заттардағы элементтер қоспаларының құрамының жалпы деңгейлерін пайдалануға жол беріледі. Өтініш берушіден дәрілік препараттың тіркеу құжаттамасында химиялық қосылыстар туралы ақпаратты ұсыну талап етілмейді, алайда, егер табылған химиялық қосылыс тәуліктік жол берілетін әсерді анықтау кезінде пайдаланылған химиялық қосылыстарға қарағанда азды-көпті уытты болып табылса, мұндай ақпарат төменгі немесе жоғары деңгейлерді негіздеу кезінде қажет болуы мүмкін.

9. Элементтердің қоспаларын анықтаудың аналитикалық рәсімдері

145. Элементтердің қоспаларын анықтау оларды мақсатына сай пайдалануға жарамды тиісті рәсімдердің көмегімен жүргізілуі тиіс. Тәуекелдерді бағалау нәтижелері бойынша бақылауды талап ететіндей анықталған элементтің әрбір қоспасы үшін өзге

негіздеме болмаған кезде арнайы белгіленген сынақ жүргізілуі тиіс. Фармакопоялық рәсімдерді орындауға немесе элементтердің қоспаларының деңгейін анықтаудың қолайлы балама әдістерін қолдануға жүгіну қажет.

10. Дәрілік препараттың өмірлік циклін басқару

146. Тиісті өндірістік практика қағидаларының III бөлімінің III тарауында сипатталған фармацевтикалық сапа жүйелері және осы жүйелерді басқару тәуекелдерді бағалауға негізделген дәрілік препараттың өмірлік циклінің әрбір кезеңінде ғылыми тәсілдерді қолдануға бағытталған, бұл осы дәрілік препараттың бүкіл өмірлік циклі бойы дәрілік препаратты өндіру процесін үздіксіз жетілдіруді қолдайды. Дәрілік препарат және өндіріс процестері туралы білімнің жинақталуы басқарылатын болуы және дәрілік препараттың бүкіл өмірлік циклін қамтуы тиіс (әзірлеу сатысында, оны өткізу сатысында және дәрілік препаратты өндірістен шығарғанға дейін).

147. Дәрілік препаратты фармацевтикалық әзірлеу және өнеркәсіптік өндіру процесінде эксперименттік немесе теориялық жолмен алынған білім дәрілік препаратты өндіру процестерін одан әрі оңтайландыру және жетілдіру үшін пайдаланылады. Бұл оңтайландыру элементтердің қоспаларының деңгейін бақылауды күшейтуге бағытталуы мүмкін. Қазіргі уақытта элементтердің қоспаларының адамға әсері туралы дәлелді деректердің шектеулі саны бар, бұл өтініш берушіні элементтердің қоспаларын бақылау үшін қажетті рәсімдерді орындауға міндеттейді. Элементтердің қоспаларының адамға әсері туралы қосымша деректер (оларды алған кезде) бақылау рәсімдеріне өзгерістер енгізудің себебі болып табылады.

148. Егер дәрілік препараттың немесе оның компоненттерінің құрамы мен өндіру тәсіліндегі өзгерістер оның құрамына кіретін элементтердің қоспалар жиынтығын өзгертуге қабілетті болса, онда тәуекелдерді бағалау нәтижелерін қайта қарау жүргізіледі (элементтердің қоспаларын бақылау жөніндегі қажетті рәсімдерді қоса алғанда). Мұндай өзгерістер мыналарды қамтиды (бірақ олармен шектелмейді):

- синтездеу жолдарын өзгерту;
- қосалқы заттарды, шикізатты жеткізушілерді ауыстыру;
- өндірістік процестерді, жабдықтарды және қаптау (тығындау) немесе жарақтандыру жүйелерін өзгерту.

Барлық өзгерістер Ішкі өзгерістерді басқару процесін және Одақ органдарының дәрілік заттар айналымы саласындағы тиісті актілерін сақтай отырып жүргізілуі тиіс.

V. Қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанциялардағы қоспалар 1. Жалпы ережелер

149. Осы бөлімде химиялық синтез жолымен өндірілген және бұрын мүше мемлекетте немесе Одақта медициналық қолдану үшін жол берілетін және Одақтың

Фармакопеясында немесе мүше мемлекеттердің фармакопеяларында тиісті бабы бар, не мұндай бап жоқ қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанциялардағы қоспалардың құрамы мен біліктілігі тұрғысынан дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасын жасау жөніндегі нұсқаулықтар қарастырылады. Қоспаларды нормалау мен саралаудың баламалы тәсілдеріне өтініш беруші осындай тәсілдерді және тиісті эксперименттік деректерді тіркеу деректерінде қолдану мүмкіндігі туралы негіздемені ұсынған жағдайда жол беріледі. Осы бөлімде фармацевтикалық субстанциялардың мынадай түрлері қарастырылмайды:

биологиялық (биотехнологиялық);

пептидтік;

олигонуклеотидті;

радиофармацевтикалық;

ферменттеу өнімдері және олардан алынған жартылай синтетикалық заттар;

өсімдік фармацевтикалық субстанциялары және жануарлар мен өсімдік тектес өңделмеген өнімдер.

150. Қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанцияларға қатысты осы Талаптардың II бөлімінің ережелері де қолданылады.

2. Ерекшеліктегі қоспаларды көрсету

151. Қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанцияның ерекшелігінде қоспалар тізімі және қолайлылық критерийлері болуы керек. Тұрақтылықты зерттеу, химиялық әзірлеу бойынша зерттеулер және белсенді фармацевтикалық субстанция серияларының үлгілік талдаулары ұсынылған өнеркәсіптік өндіріс процесін пайдалана отырып өндірілген белсенді фармацевтикалық субстанцияда көрінуге қабілетті осындай қоспалардың болуын болжау үшін қолданылады. Қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанцияның ерекшелігіне қосу үшін қоспаларды таңдау ұсынылған өнеркәсіптік өндіріс процесін пайдалана отырып өндірілген қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанция сериясында анықталған қоспаларға негізделуі тиіс. Ерекшеліктендірілген қоспалар сәйкестендірілген немесе сәйкестендірілмеген болып бөлінеді, оларды белсенді фармацевтикалық субстанцияның ерекшелігінде бөлек көрсету қажет.

152. Қоспаны ерекшелікке қосу немесе қоспаны алып тастау үшін негіздеме ұсыну қажет. Мұндай негіздеме өндірілген белсенді фармацевтикалық субстанция серияларында байқалатын қоспалар профильдерінің сипаттамасын, сондай-ақ ұсынылып отырған өнеркәсіптік өндіріс процесіне сәйкес өндірілген сериялардың қоспалар профилінің сипаттамасын қамтуы тиіс. Ерекшелікке ерекшеліктендірілген сәйкестендірілген қоспалар 1-кестеде көрсетілген сәйкестендіру шегінен (>) асатын деңгейде болатын ерекшеліктендірілген сәйкестендірілмеген қоспалармен бірге енгізілуі тиіс. Жоғары белсенді немесе ұйты не күтпеген фармакологиялық әсері бар

қоспалар үшін талдамалық әдістердің сандық анықтау шегі (анықтау шегі) бақылауға жататын қоспалар құрамының деңгейіне пропорционалды болуы тиіс.

153. Егер фармацевтикалық субстанцияның ерекшелігіне ерекшеліктендірілген сәйкестендірілмеген қоспалар енгізілген жағдайда, өтініш берушілер сондай-ақ сәйкестендіру әрекеттерін сипаттауы, осындай қоспалардың құрамының деңгейін белгілеу кезінде жасалған қолданылған рәсім мен болжамдарды (жорамалдарды) көрсетуі тиіс. Ерекшеліктендірілген сәйкестендірілмеген қоспалар ерекшелікте олардың тиісті сапалық аналитикалық сипаттамасы түрінде белгіленуі тиіс (мысалы, "сәйкестендірілмеген А қоспасы", "салыстырмалы ұстау уақыты 0,9 болатын сәйкестендірілмеген қоспа"). Ерекшелікке кез келген ерекшеліктендірілмеген қоспа үшін сәйкестендіру шегінен (\leq) аспайтын жалпы қолайлылық критерийі, сондай-ақ 1-кестеге сәйкес қоспалардың жиынтық құрамының қолайлылық критерийі енгізілуі тиіс.

154. Осылайша, қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанцияның ерекшелігі қоспалардың мынадай тізімін қамтуы тиіс (егер бар болса):

а) органикалық қоспалар:

әрбір арнайы анықталған қоспа;

әрбір ерекшеліктендірілген анықталмаған қоспа;

1-кестеде көрсетілген қоспаның сәйкестендіру шегінен аспайтын (\leq) қолайлылық критерийі бар кез келген ерекшеліктендірілмеген қоспа;

қоспалардың жиынтық құрамы;

б) қалдық еріткіштер;

в) бейорганикалық қоспалар

3. Қоспалар үшін қолайлылық критерийлерін белгілеу

155. Қоспа үшін қолайлылық критерийін белгілеу кезінде бірінші кезекте бұл қоспаның Одақтың Фармакопөясында, ал ол болмаған кезде – Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2015 жылғы 22 қыркүйектегі № 119 шешімімен бекітілген Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің фармакопөяларында немесе фармакопөяларында көрсетілген-көрсетілмегенін анықтау қажет (бұдан әрі - Фармакопөяларды үйлестіру тұжырымдамасы). Егер жеке фармакопөялық бапқа ерекшеліктендірілген қоспа құрамының шекті мәнінің көрсеткіші (фармакопөялық шек) енгізілген жағдайда, қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанцияның ерекшелігінде қолайлылық критерийі ретінде осы белгіленген фармакопөялық шектен аспайтын мәнді пайдалану қажет.

156. Егер ерекшеліктендірілген қоспаның деңгейі жеке фармакопөялық бапта көрсетілген фармакопөялық шектен асқан жағдайда, мұндай қоспаның біліктілігін жүргізу қажет. Егер тиісті біліктілік жүзеге асырылған жағдайда, өтініш беруші

Еуразиялық экономикалық одақтың Фармакопоялық комитетіне Одақ Фармакопоясының жеке фармакопоялық бабындағы қоспаның қолайлылығы критерийін қайта қарау туралы өтініш жіберуге құқылы.

157. Егер Одақтың Фармакопоясында немесе мүше мемлекеттердің фармакопояларында немесе фармакопояларда Фармакопояларды үйлестіру тұжырымдамасына сәйкес көрсетілген қоспа үшін қолайлылық критерийі белгіленбеген жағдайда, мұндай қоспаны түпнұсқалық немесе референтті дәрілік препараттағы (бұдан әрі – салыстыру препараты) немесе салыстыру препаратында пайдаланылатын белсенді фармацевтикалық субстанциядағы осы қоспаның мөлшерімен салыстыру арқылы саралау қажет. Қолданылатын қолайлылық критерийі салыстыру препаратында немесе салыстыру препаратында қолданылатын белсенді фармацевтикалық субстанцияда байқалатын қоспа деңгейіне сәйкес келуі тиіс. Қолайлылық критерийін айқындау ғылыми әдебиеттермен, метаболизм туралы деректермен немесе дәрілік препараттың әсер етуші затының уыттылығын зерттеумен расталған біліктілік шегі негізінде жүргізілетін кезде біліктіліктің баламалы тәсілін пайдалануға жол беріледі.

158. Белгілі бір жағдайларда (мысалы, метаболиттің маңызды қоспасының деңгейі тым жоғары болса және қоспаның белсенділік сияқты сапа көрсеткіштеріне айтарлықтай әсері болуы мүмкін болса) белсенді фармацевтикалық заттың сапасына кепілдік беру үшін қолайлылық критерийін білікті деңгейден төмен белгілеу қажет. Бұл жағдайда қолайлылық критерийін қоспаның білікті деңгейінен төмен белгілеу керек.

159. Қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанцияның ерекшелігіндегі ерекшеліктендірілмеген (өзге) қоспалар үшін қолайлылық критерийі тіпті Одақ Фармакопоясының бабында, мүше мемлекеттердің фармакопояларында немесе фармакопояларда үйлестіру тұжырымдамасына сәйкес ерекшеліктендірілмеген (өзге де) қоспалар үшін неғұрлым жоғары қолайлылық критерийі көрсетілсе де 1-кестеде көрсетілген қоспаны сәйкестендіру шегінен жоғары емес деңгейде белгіленуге тиіс. Егер Одақ Фармакопоясының бабында, мүше мемлекеттердің фармакопояларында немесе негізгі фармакопояларда ерекшеліктендірілмеген (өзге) қоспалар үшін қолайлылық критерийі Фармакопояларды үйлестіру тұжырымдамасына сәйкес 1-кестеде көрсетілген қоспаны сәйкестендіру шегінен төмен болған жағдайда, қолайлылық критерийі ретінде фармакопоялық бапта белгіленген деңгейді пайдалану қажет.

4. Қоспаларды сыныптау

160. Өтініш беруші қауіпсіздік мәселелерін қамтитын қоспалардың қолайлылық критерийлерін белгілеу үшін негіздеме ұсынуы қажет.

161. Қоспа мынадай шарттардың біреуі немесе одан көбі сақталған кезде білікті болып есептеледі:

а) қоспаның байқалатын деңгейі және қоспа үшін ұсынылатын қолайлылық критерийі салыстыру препаратында анықталған деңгейден аспайды;

б) қоспа белсенді фармацевтикалық субстанцияның маңызды метаболиті болып табылады;

в) бақыланатын қоспа деңгейі және қоспа үшін ұсынылатын қолайлылық критерийі ғылыми әдебиеттерде тиісті түрде негізделген;

г) бақыланатын қоспа деңгейі және қоспа үшін ұсынылатын қолайлылық критерийі ұйымдық зерттеулерінде тиісті түрде бағаланған деңгейден аспайды.

162. Егер жеке қоспаның немесе берілген қоспалар профилінің ұйымдылығын қолайлы модельді қолдану арқылы бағалауға болатын болса (мысалы, сандық құрылымдық-функционалдық тәуелділікті талдау (QSAR Quantitative Structure-Activity Relationship)), мұндай нәтижелер қоспаларды іріктеу үшін түпкілікті болып саналмайды.

Біліктілік шектері

163. Белсенді фармацевтикалық субстанцияның ең жоғары тәуелділік дозасына негізделген ұсынылатын біліктілік шектері 1-кестеде келтірілген. Егер бұл біліктілік шегі асып кетсе, қоспа біліктілігі жүргізілуі қажет. Кейбір жағдайларда қоспаларды іріктеу үшін біліктілік шектерін жоғарылатқан немесе төмендеткен жөн. Мысалы, егер байланысты құрылымдағы немесе фармакотерапиялық сыныптағы дәрілік заттардың белгілі бір топтарындағы қоспаның бұрын пациенттерде жағымсыз реакциялардың дамуымен байланысты екендігі туралы дәлелдер болса, біліктіліктің төменгі шегін белгілеу маңызды болуы мүмкін. Керісінше, егер қоспаның қауіпсіздігіне күмән болмаса, біліктілік шегінің жоғары мәндерін белгілеу орынды болуы мүмкін. Біліктіліктің өзге де (баламалы) фармакопоялық шектері біліктілік шектері ретінде көрсетілген дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасын сараптау шеңберінде қорытындыны сараптама ұйымы мынадай мәселелердің талдамасын ескере отырып шығарады:

а) қолдану үшін болжамды пациенттер популяциясы;

б) препарат тиесілі сыныптың әсері;

в) құрамында осындай химиялық құрылымның әсер етуші заттары бар дәрілік препараттардың қауіпсіздігі туралы алдыңғы (бұрын алынған) деректер.

Біліктілік рәсімі

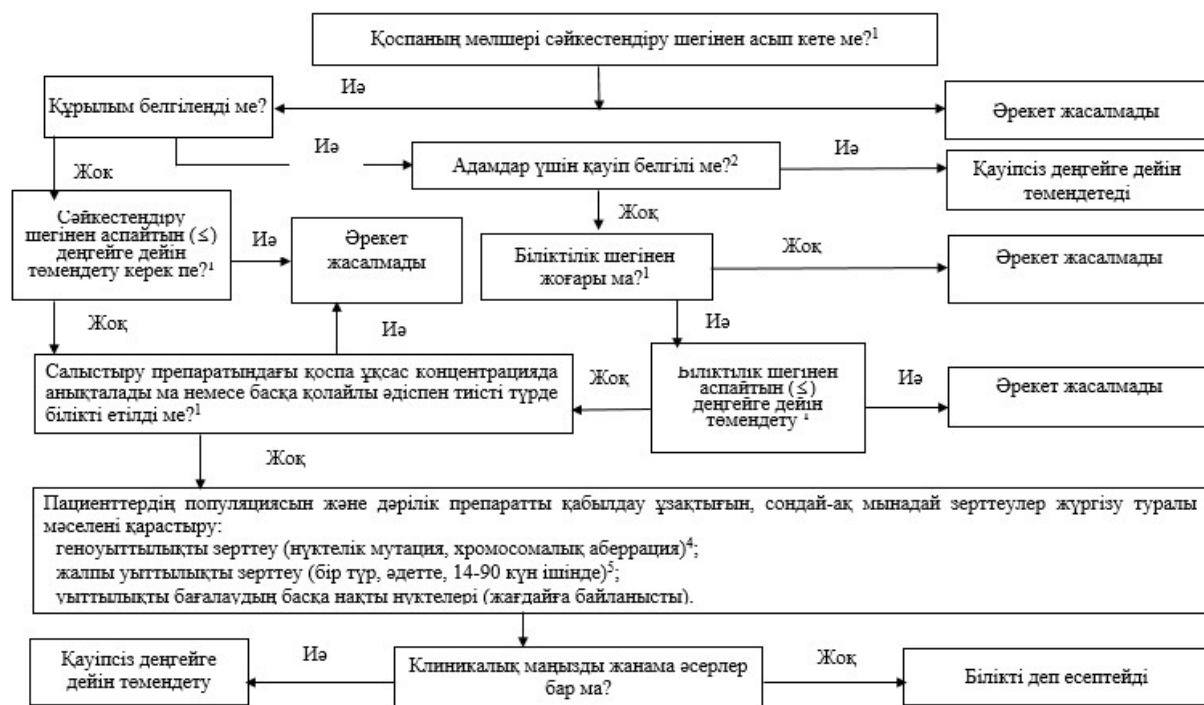
164. № 3 шешімдердің схемасы 1-кестеде келтірілген шекті мәннен асқан кезде қоспалардың біліктілігі бойынша әрекеттерді сипаттайды. Кейбір жағдайларда қоспаның мөлшерін шекті мәннен төмен деңгейге дейін төмендету қосымша қауіпсіздік деректерін ұсынумен гөрі қарапайым әрекет болуы мүмкін. Осы әдіске балама ретінде

ғылыми әдебиеттерде қоспаларды біліктілікке жеткізу үшін жеткілікті мәліметтер ұсынылуы мүмкін.

165. Қоспаны саралау үшін жеткілікті деп саналатын зерттеулер жүргізу бірқатар факторларға, соның ішінде пациенттер популяциясына, тәуліктік дозаға, сондай-ақ препаратты қабылдау тәсілі мен ұзақтығына байланысты болады. Мұндай зерттеулер оқшауланған қоспаларды пайдалана отырып зерттеулер жүргізуге жол беріле тұрса да, бақылауға жататын қоспалары бар белсенді фармацевтикалық субстанциямен жүргізілуі мүмкін.

№ 3 шешімдер схемасы

Қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанциялар үшін қоспаларды сәйкестендіруге және олардың біліктілігіне қатысты шешімдер қабылдау



¹ Егер қоспа өте уытты болса, төменгі шекті мәндер орынды деп саналуы мүмкін.

² Мысалы, осы қоспа немесе оның құрылымдық класы туралы қауіпсіздік деректері зерттелетін қоспаның адам денсаулығына әсерін осы қоспаның бар концентрациясында жоққа шығаруға мүмкіндік бере ме?

³ Осы Талаптардың II бөліміндегі жаңа субстанциялар үшін ұқсас схемадан айырмашылығы, егер мынадай шарттардың біреуі немесе одан көпі сақталса, қоспа қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанция үшін білікті болып саналатынында:

қоспа үшін байқалатын деңгей және ұсынылатын қолайлылық критерийі салыстыру препараты үшін негізделген мазмұн деңгейінен аспайды;

қоспа белсенді фармацевтикалық заттың маңызды метаболиті болып табылады;

байқалған деңгей және ұсынылған қоспаға қолайлылық критерийі ғылыми әдебиеттерде тиісті түрде негізделген;

бақыланатын деңгей және қоспаға қолайлылықтың ұсынылған критерийі уыттылық зерттеулерінде тиісті түрде бағаланған деңгейден аспайды.

⁴ Егер бұл дәлелденсе, минималды скринингке рұқсат етіледі (мысалы, генотоксикалық потенциалды анықтау үшін). Геноуыттылық скринингін жүргізудің ең аз қолайлы көлемі нүктелік мутацияларды анықтау бойынша бір зерттеу және хромосомалық абerrацияларды анықтау бойынша бір зерттеу (екеуі де *in vitro* жағдайларда жүргізіледі) болып табылады.

⁵ Егер жалпы уыттылық бойынша зерттеулер жүргізу қажет болса, біліктілігі жоқ және білікті материалды салыстыруға мүмкіндік беретін бір немесе бірнеше зерттеулер жоспарлануы керек. Зерттеудің ұзақтығы қолда бар ақпаратқа негізделуі тиіс және ол қоспаның уыттылығын анықтау әлеуетін барынша арттыруға мүмкіндік беретін тест-жүйелердің түрлерінде жүргізілуі тиіс. Әрбір нақты жағдайда бір реттік зерттеулер жүргізу орынды деп санауға болады (әсіресе бір реттік дәрілік препараттарға қатысты). Зерттеудің минималды ұзақтығы - 14 күн, ал максималды ұзақтығы-90 күн болып саналады.

Салыстырмалы аналитикалық зерттеулер

166. Қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанциядағы қоспаны осындай белсенді фармацевтикалық субстанцияның аналитикалық сипаттамаларының профилін тұрақтылықты бағалауға сәйкес келетін бірдей валидацияланған аналитикалық әдісті қолдана отырып салыстыру препаратының профилімен салыстыру арқылы анықтауға болады (мысалы, HPLC әдісімен салыстырмалы зерттеулер).

167. Қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанциядағы кез келген ерекшеліктендірілген қоспалар, егер оның осы субстанциядағы құрамы салыстыру препаратындағы ерекшеліктендірілген қоспаның құрамына сәйкес келсе, білікті болып саналады.

Ғылыми әдебиеттер мен маңызды метаболиттер туралы мәліметтерді пайдалану

168. Егер дәрілік заттағы ерекшеліктендірілген сәйкестендірілген қоспаның құрамы ғылыми әдебиеттерде тиісті түрде негізделген болса, қоспаны одан әрі саралау талап етілмейді. Сонымен қатар, белсенді фармацевтикалық заттың маңызды метаболиті болып табылатын қоспа әдетте білікті болып саналады.

Уыттылықты зерттеу

169. Уыттылықты зерттеу қоспаларды іріктеудің ең көп еңбекті қажет ететін әдісін білдіреді. Мұндай зерттеулер қоспаларды осы Талаптардың 166 – 168-тармақтарында сипатталған әдістердің бірімен саралау мүмкін болмаған кезде ғана жүргізілуі тиіс. Уыттылықты зерттеу эксперименттік жүйеде жалпы уытты немесе генотоксикалық әсер ететін қосылыстарды анықтау үшін жүргізіледі. Мұндай зерттеулерді бақылауға жататын қоспалары бар дәрілік препаратпен немесе белсенді фармацевтикалық субстанциямен жүргізуге жол беріледі, сондай-ақ бөлінген қоспаларды пайдалана отырып зерттеулер жүргізуге жол беріледі.

VI. Қолданыстағы дәрілік препараттардағы қоспалар

1. Жалпы ережелер

170. Осы бөлімде дәрілік препараттың тіркеу деректерінде химиялық синтез жолымен алынған қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанциялардан өндірілген қолданыстағы дәрілік препараттардағы қоспаларды, яғни дәрілік препараттардағы деградация өнімдері ретінде жіктелетін қоспалар туралы деректерді хабарлауға, сәйкестендіруге және саралауға қатысты ақпаратты ұсыну жөніндегі нұсқаулар қарастырылады және (немесе) олардың тіркеу деректеріне өзгерістер енгізу туралы Осы бөлімде дәрілік препараттың тіркеу деректерінде химиялық синтез жолымен алынған қолданыстағы белсенді фармацевтикалық субстанциялардан өндірілген қолданыстағы дәрілік препараттардағы қоспаларды, яғни дәрілік препараттардағы деградация өнімдері ретінде жіктелетін қоспалар туралы деректерді хабарлауға, сәйкестендіруге және саралауға қатысты ақпаратты ұсыну жөніндегі және (немесе) олардың тіркеу деректеріне өзгерістер енгізу туралы нұсқаулар қарастырылады. Осы бөлімде баяндалған талаптарды орындаудан бас тартуды өтініш беруші тіркеу дерекнамасында тиісті негіздемелерді көрсету жолымен негіздеуге тиіс.

171. Осы бөлімде сондай-ақ қолданыстағы дәрілік препараттардағы деградация өнімдерінің (атап айтқанда, белсенді фармацевтикалық субстанцияның деградация өнімдерінің немесе белсенді фармацевтикалық субстанцияның қосалқы заттармен және (немесе) қаптау (тығындау) жүйесімен өзара іс-қимыл өнімдерінің) қолайлылық критерийлерін белгілеу жөніндегі нұсқаулар қарастырылады.

172. Қолданыстағы дәрілік препараттар үшін осы Талаптардың III бөлімінің 2-4-кіші бөлімдерінде келтірілген нұсқаулар қолданылады.

2. Ерекшелікте деградация өнімдерін көрсету

173. Қолданыстағы дәрілік препараттың ерекшелігі осындай препараттың өнеркәсіптік серияларын өндіру процесінде және оны ұсынылатын жағдайларда сақтау

кезінде пайда болады деп болжанатын деградация өнімдерінің тізбесін қамтуы тиіс. Деградация өнімдерінің профилін сипаттау үшін тұрақтылық зерттеулерін, деградация жолдары туралы білімді, дәрілік препаратты әзірлеу бойынша зерттеулерді, ұсынылған өндірістік өндіріс процесінде өндірілген серияларды талдау нәтижелерін пайдалануға болады.

174. Дәрілік препараттың тіркеу құжаттамасында деградация өнімдерін қолданыстағы дәрілік препараттың ерекшелігіне енгізу немесе оларды алып тастау негіздемесі келтірілуі керек. Бұл негіздемеде:

тұрақтылықты зерттеуде;

дәрілік препаратты фармацевтикалық әзірлеу және тіркеу деректерін алу барысында өндірілген кез келген серияда (серияларда) байқалатын деградация өнімдерінің профилінің сипаттамасы көрсетілуі қажет.

175. Арнайы деградация өнімдерінің сәйкестендірілуі немесе сәйкестендірілмеуі мүмкін.

176. Ерекшеліктендірілген сәйкестендірілген деградация өнімдері 2-кестеде көрсетілген сәйкестендіру шегінен ($>$) асатын деңгейде бар деп бағаланған ерекшеліктендірілген сәйкестендірілмеген деградация өнімдерімен бірге ерекшелікке енгізілуі тиіс. Аналитикалық әдістемелерді анықтау шегінің және (немесе) сандық тұрғыдан айқындау шегінің жоғары белсенділікті немесе уытты әсерлерді немесе күтпеген фармакологиялық әсерлерді тудыру қабілетін иеленетін деградация өнімдерін бақылауды жүзеге асыру болжанатын деңгейге сәйкес келуін қамтамасыз ету қажет.

177. Дәрілік препараттың ерекшелігінде көрсетілген сәйкестендірілмеген деградация өнімдері үшін осындай деградация өнімдерінің деңгейін белгілеу кезінде қолданылған әдістемені және жасалған болжамдарды (жорамалдарды) көрсету қажет. Ерекшеліктендірілген сәйкестендірілмеген деградация өнімдерінің атаулары тиісті сапалы аналитикалық сипаттамалық белгілер түрінде берілуі қажет (мысалы, "А сәйкестендірілмеген деградация өнімі", "салыстырмалы ұстау уақыты 0,9 болатын сәйкестендірілмеген деградация өнімі" белгілері түрінде). Сондай-ақ, дәрілік препараттың ерекшелігіне кез келген ерекшеліктендірілмеген деградация өнімі үшін сәйкестендіру шегінен (\leq) аспайтын қолайлылықтың жалпы критерийі, сондай-ақ қоспалардың жиынтық құрамының қолайлылық критерийі енгізілуі тиіс.

178. Осылайша, қолданыстағы дәрілік препараттың ерекшелігіне мынадай деградация өнімдерінің тізбесі енгізілуі тиіс (егер қолданылса):

- а) әрбір ерекшеліктендірілген сәйкестендірілген деградация өнімі;
- б) әрбір ерекшеліктендірілген, сәйкестендірілмеген деградация өнімі;
- в) қолайлылық критерийі сәйкестендіру шегі мәнінен аспайтын (\leq) кез келген ерекшеліктендірілмеген деградация өнімі (2-кестеге сәйкес);
- г) деградация өнімдерінің жиынтық мөлшері.

3. Деградация өнімдерінің қолайлылық критерийлерін белгілеу

179. Деградация өнімдерінің қолайлылық критерийі білікті деңгейден аспауы керек. Деградация өнімінің қолайлылық критерийлерін белгілеу кезінде, ең алдымен, деградация өнімі Одақтың Фармакопеясында, ал ол болмаған кезде – Фармакопеяларды үйлестіру тұжырымдамасына сәйкес мүше мемлекеттердің фармакопеяларында немесе фармакопеяларда көрсетілгенін анықтау қажет. Егер жеке фармакопеялық бапта көрсетілген ерекшеліктендірілген сәйкестендірілген деградация өнімі үшін мөлшердің шекті мәні көрсетілген жағдайда, қолайлылық критерийін белгіленген фармакопеялық шектен жоғары белгілеу қажет.

180. Егер деградация өнімінің деңгейі жеке фармакопея бабында көрсетілген шектен асып кеткен жағдайда, онда мұндай деградация өнімінің біліктілігі жүргізілуі керек. Егер тиісті біліктілік жүзеге асырылған жағдайда, өтініш беруші Еуразиялық экономикалық одақтың Фармакопеялық комитетіне Одақ Фармакопеясының жеке фармакопеялық бабында деградация өнімінің қолайлылық критерийін қайта қарау туралы өтініш жіберуге құқылы.

181. Егер Одақтың Фармакопеясында, мүше мемлекеттердің фармакопеяларында немесе фармакопеяларда Фармакопеяларды үйлестіру тұжырымдамасына сәйкес деградация өнімінің ерекшелігінде көрсетілген қолайлылық критерийі белгіленбеген жағдайда, бұл деградация өнімі салыстыру препаратындағы деградация өнімінің тиісті деңгейімен салыстыру арқылы біліктілікке ие болуы мүмкін, жарамдылық анықталған деградация өнімінің деңгейіне сәйкес келуге тиіс. Белгілі бір жағдайларда (мысалы, егер деградация өнімінің маңызды қоспасының деңгейі дәрілік препараттың белсенділігі сияқты сапа көрсеткіштеріне айтарлықтай әсер етуі мүмкін болса) дәрілік препараттың сапасына кепілдік беру үшін қолайлылық критерийін білікті деңгейден төмен белгілеу қажет. Бұл жағдайда қолайлылық критерийін деградация өнімдерінің білікті деңгейінен төмен белгілеу керек.

4. Деградация өнімдерінің квалификациясы

182. Өтініш беруші қауіпсіздік мәселелерін қамтитын деградация өнімдері үшін қолайлылық критерийлерін белгілеудің негіздемесін ұсынуы қажет.

183. Арнайы сәйкестендірілген деградация өнімі, егер ол төмендегі шарттардың біреуін немесе бірнешеуін қанағаттандырса, білікті болып саналады:

а) деградация өнімінің бақыланатын деңгейі және деградация өнімі үшін ұсынылатын қолайлылық критерийі салыстыру препаратында байқалған деградация өнімінің деңгейінен аспайды;

б) деградация өнімі белсенді фармацевтикалық заттың маңызды метаболиті болып табылады;

в) деградация өнімі үшін бақыланатын деңгей және ұсынылған қолайлылық критерийі ғылыми әдебиеттерде негізделген;

г) деградация өнімі үшін бақыланатын деңгей және ұсынылатын қолайлылық критерийі токсикологиялық зерттеулер жүргізу арқылы тиісті түрде бағаланған деңгейден аспайды.

184. Жеке деградация өнімінің немесе берілген деградация өнімдері профилінің уыттылығын қолайлы модельді пайдалану арқылы бағалауға болатындығына қарамастан (мысалы, сандық құрылымдық-функционалдық тәуелділікті талдау (QSAR)), мұндай нәтижелер деградация өнімдерінің біліктілігі үшін түпкілікті болып саналмайды.

Біліктілік шектері

185. Дәрілік препараттың ең жоғары тәуелділік дозасына негізделген деградация өнімдері үшін ұсынылатын біліктілік шектері 2-кестеде келтірілген. Егер осы біліктілік шектері асып кетсе, деградация өнімдерінің деңгейлері біліктілікке ие болуы қажет. Кейбір жағдайларда деградация өнімдерінің біліктілігі үшін біліктілік шегін жоғарылатқан немесе төмендеткен жөн. Мысалы, егер байланысты құрылымдағы немесе фармакотерапиялық сыныптағы дәрілік заттардың белгілі бір топтарындағы деградация өнімі бұрын пациенттерде жағымсыз реакциялардың дамуымен байланысты екендігі туралы дәлелдер болса, біліктіліктің төменгі шегін белгілеу маңызды болуы мүмкін. Керісінше, деградация өнімдерінің қауіпсіздігіне күмән болмаған жағдайда, деградация өнімдері үшін біліктілік шегінің жоғары мәнін белгілеу орынды болуы мүмкін. Деградация өнімдерінің біліктілік шегі ретінде 2-кестеге қарағанда өзге де (баламалы) біліктілік шектері ретінде көрсетілген дәрілік препараттың тіркеу дерекнамасын сараптау шеңберінде қорытындыны сараптама ұйымы мынадай мәселелердің:

а) қолдану үшін болжамды пациенттер популяциясының;

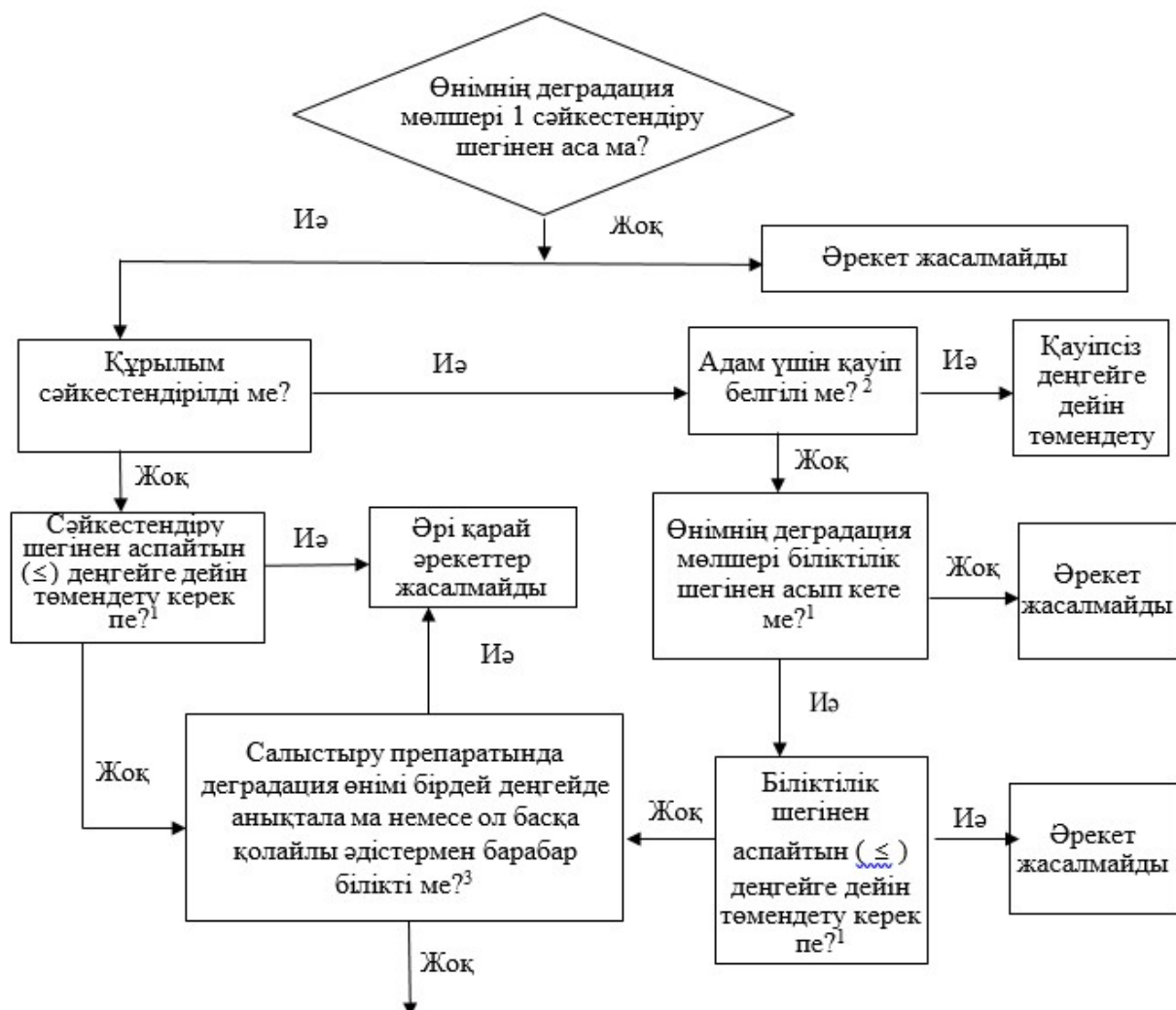
б) препарат тиесілі сыныптың әсерінің;

в) құрамында осындай химиялық құрылымның әсер етуші заттары бар дәрілік препараттардың қауіпсіздігі туралы алдыңғы (бұрын алынған) деректердің талдамасын ескере отырып шығарады.

Біліктілік жүргізу рәсімі

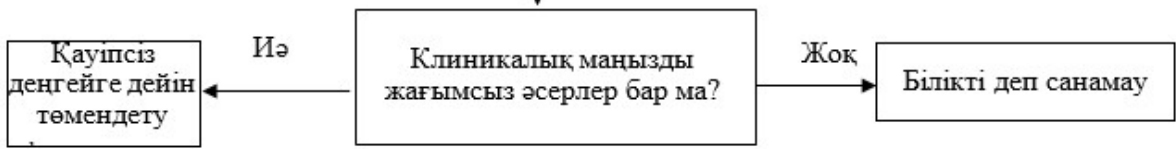
№ 4 шешімдер схемасы

Қолданыстағы дәрілік препараттар үшін деградация өнімдерін сәйкестендіруге және біліктілігіне қатысты шешімдер қабылдау



Пациенттердің популяциясын және дәрілік препаратты қабылдау ұзақтығын ескере отырып, мынадай зерттеулер жүргізу туралы мәселені қарастыру қажет:

- геноуыттылықты зерттеу (нүктелік мутация, хромосомалық аберрация)⁴;
- жалпы уыттылықты зерттеу (әдетте бір түр 14-90 күн)²;
- уыттылықты бағалауды зерттеудің басқа нақты соңғы нүктелері (жағдайға байланысты).



Ескертпе:

¹ Егер деградация өнімі өте улы болса, неғұрлым төменгі шекті мәндер орынды деп саналуы мүмкін.

² Мысалы, осы деградация өнімі немесе оның құрылымдық класы туралы қауіпсіздік деректері қолданыстағы концентрацияда адам денсаулығына әсерін болдырмауға мүмкіндік бере ме?

³ Осы Талаптардың III бөлімінде сипатталған жаңа дәрілік препараттарға арналған ұқсас схемадан айырмашылығы, егер мынадай шарттардың біреуі немесе одан да көпі сақталса, деградация өнімі қолданыстағы дәрілік препарат үшін білікті болып саналатынында:

қолданыстағы дәрілік препараттағы деградация өнімі үшін бақыланатын деңгей және ұсынылатын қолайлылық критерийі салыстыру препараты үшін негізделген деңгейден аспайды;

деградация өнімі белсенді фармацевтикалық заттың маңызды метаболиті болып табылады;

деградация өнімі үшін бақыланатын деңгей және ұсынылған қолайлылық критерийі ғылыми әдебиеттерде жеткілікті түрде негізделген;

деградация өнімі үшін бақыланатын деңгей және ұсынылат қолайлылық критерийі уыттылық зерттеулерінде тиісті түрде бағаланған деңгейден аспайды.

⁴ Егер бұл дәлелденсе, минималды скринингке рұқсат етіледі (мысалы, генотоксикалық потенциалды анықтау үшін). Геноуыттылық скринингін жүргізу үшін ең аз қолайлы көлем нүктелік мутацияны анықтау бойынша бір зерттеу және хромосомалық аберрацияны анықтау бойынша бір зерттеу болып табылады (екі зерттеу де *in vitro* жағдайда жүргізіледі).

⁵ Егер жалпы уыттылық бойынша зерттеулер жүргізу қажет болса, біліктілігі жоқ және білікті материалдарды салыстыруға мүмкіндік беретін бір немесе бірнеше зерттеулер жоспарлануы қажет. Зерттеудің ұзақтығы қолда бар ақпаратқа негізделуі тиіс және ол деградация өнімінің уыттылығын анықтау әлеуетін барынша арттыруға қол жеткізуге мүмкіндік беретін тест-жүйелері түрлерінде жүргізілуі тиіс. Әрбір нақты жағдайда бір реттік зерттеулер жүргізу орынды деп санауға болады (әсіресе бір реттік дәрілік препараттарға қатысты). Зерттеудің минималды ұзақтығы - 14 күн, ал максималды ұзақтығы-90 күн деп саналады.

186. № 4 шешімдер схемасы 2-кестеде келтірілген шекті мәндерден асқан кезде қолданыстағы дәрілік препараттағы деградация өнімдерінің біліктілігі бойынша әрекеттерді сипаттайды. Кейбір жағдайларда, қолданыстағы препараттағы деградация өнімінің мөлшерін шекті мәннен төменге азайту (мысалы, қорғалған қаптау (тығындау) жүйесін пайдалану немесе басқа да сақтау шарттары), қосымша деректерді ұсынудан гөрі қарапайым тәсіл болуы мүмкін. Егер дәрілік заттағы деградация өнімінің қауіпсіз мөлшері ғылыми әдебиеттерде тиісті түрде негізделген болса, деградация өнімінің одан әрі біліктілігі талап етілмейді.

187. Деградация өнімінің біліктілігі үшін зерттеулердің қолайлылығы бірқатар факторларға, соның ішінде пациенттер популяциясына, тәуліктік дозаға, сондай-ақ қолданыстағы препаратты қабылдау тәсілі мен ұзақтығына байланысты болады. Мұндай зерттеулерді бақылауға жататын деградация өнімдері бар дәрілік препаратпен жүргізуге жол беріледі, сондай-ақ бөлінген деградация өнімдерін пайдалана отырып зерттеулер жүргізуге жол беріледі.

Салыстырмалы аналитикалық зерттеулер

188. Қолданыстағы дәрілік препараттағы деградация өнімі валидацияланған аналитикалық рәсімді (мысалы, салыстырмалы HPLC зерттеуі) пайдалана отырып, қолданыстағы дәрілік препараттың аналитикалық параметрлерін препараттың ұқсас параметрлерімен салыстыру арқылы біліктілікке ие болуы мүмкін. Егер сол дәрілік түрдегі салыстыру препаратының үлгілері қол жетімді болмаса, онда аналитикалық сипаттамалардың профилін басқа дәрілік препараттың профилімен бірдей қолдану әдісімен (енгізу арқылы) және ұқсас сипаттамалармен салыстыруға болады (мысалы, таблетканы капсуламен салыстыру). Салыстырмалы аналитикалық зерттеулер жүргізу арқылы біліктілік кезінде деградация өнімінің максималды тәуліктік дозасы және екі препаратты қолдану тәсілі (енгізу жолы) ескерілуі қажет. Белгілі бір дәрілік түрге арналған деградация өнімінің біліктілік шегі, егер дәрілік препараттарды қолданудың ең жоғары тәуліктік дозалары немесе тәсілдері (енгізу жолдары) әртүрлі болса, осы деградация өнімі бар барлық дәрілік препараттарға қолданылмауы мүмкін. Деградация өнімдерінің профильдерін барабар салыстыру үшін салыстырмалы үлгілерді (мысалы, үлгілердің жасына байланысты үлгілердегі деградация өнімдерінің деңгейлерін салыстыру) пайдалана отырып, тұрақтылық зерттеулерін жүргізу керек.

189. Қолданыстағы дәрілік препараттағы деградация өнімі, егер осы дәрілік препараттағы анықталған деградация өнімінің мөлшері салыстыру препаратында кездесетін деңгейге сәйкес келсе, білікті болып саналады.

Ғылыми әдебиеттер мен деградация өнімдері туралы мәліметтерді маңызды метаболиттер ретінде пайдалану

190. Егер ерекшеліктендірілген сәйкестендірілген деградация өнімінің деңгейі ғылыми әдебиеттерде негізделген болса, одан арғы біліктілік талап етілмейді. Бұдан басқа, белсенді фармацевтикалық заттың маңызды метаболиті болып табылатын деградация өнімі әдетте білікті болып саналады.

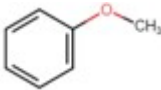

Уыттылықты зерттеу


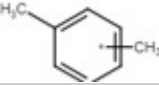
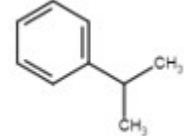
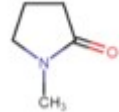

191. Уыттылықты зерттеу деградация өнімдерін іріктеудің ең көп еңбекті қажет ететін әдісі болып табылады. Мұндай зерттеулер, егер деградация өнімдері № 4

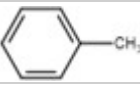

шешімдер схемасына 5-ескертпеде көрсетілген рәсімдердің ешқайсысының көмегімен біліктілікке ие бола алмаған жағдайда жүргізіледі. Уыттылықты зерттеу эксперименттік сынақ жүйелеріне жалпы уытты немесе генотоксикалық әсер ететін қосылыстарды анықтау үшін жүргізіледі. Мұндай зерттеулер бақыланатын деградация өнімдері бар дәрілік препаратпен немесе белсенді фармацевтикалық субстанциямен не дәрілік препараттан (фармацевтикалық субстанциядан) оқшауланған деградация өнімдері пайдаланыла отырып жүргізілуі тиіс.

Қоспалардың мөлшерін бағалау
және бақылау бөлігінде
дәрілік заттарға зерттеулер
(сынақтар) жүргізуге қойылатын
талаптарға
№ 1 ҚОСЫМША

Осы Талаптардың III "Қалдық еріткіштер" бөліміне енгізілген еріткіштер ТІЗІМІ

Еріткіш	химиялық номенклатура бойынша атауы	Құрылымдық формуласы	Сынып
жалпы қабылданған химиялық атауы	химиялық номенклатура бойынша атауы	Құрылымдық формуласы	Сынып
Анизол	Метоксибензол		3-сынып
Ацетон	2-пропанон, Пропан-2-он	CH_3COCH_3	3-сынып
Ацетонитрил		CH_3CN	2-сынып
Бензол	Бензен		1-сынып
1-бутанол	<i>n</i> -бутил спирті Бутан-1-ол	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$	3-сынып
2-бутанол	<i>втор</i> -бутил спирті, Бутан-2-ол	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	3-сынып
Бутилацетат	Сірке қышқылының бутил эфирі	$\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	3-сынып
<i>трет</i> -бутилметил эфирі	2-метокси-2-метилпропан	$(\text{CH}_3)_3\text{COCH}_3$	3-сынып
Гексан	<i>n</i> -гексан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$	2-сынып
Гептан	<i>n</i> -гептан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	3-сынып
N,N-диметилацетамид	ДМА	$\text{CH}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2$	2-сынып
Диметилсульфоксид	Метилсульфинилметан, Метилсульфоксид, ДМСО	$(\text{CH}_3)_2\text{SO}$	3-сынып
N,N-диметилформамид	ДМФА	$\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$	2-сынып
1,2-диметоксиэтан	Этиленгликоль диметил эфирі, Моноглим,		2-сынып

	Диметилцеллозольв	$\text{H}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	
1,4-диоксан	л-диоксан, [1,4]диоксан		2-сынып
Дихлорметан	Метиленхлорид	CH_2Cl_2	2-сынып
1,2-дихлорэтан	сим-дихлорэтан, Этилен дихлорид, Этилен хлорид	$\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$	2-сынып
1,1-дихлорэтен	1,1-дихлорэтилен, Винилиден хлорид	$\text{H}_2\text{C}=\text{CCl}_2$	1-сынып
1,2-дихлорэтен	1,2-дихлорэтилен Ацетилен дихлорид	$\text{CHCl}=\text{CHCl}$	1-сынып
Изобутилацетат	Сірке қышқылының изобутил эфирі	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	3-сынып
Изопропилацетат	Сірке қышқылының изопропил эфирі	$\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$	3-сынып
Ксилол*	Диметилбензол		2-сынып
Кумол	Изопропилбензол, (1-метил) этилбензол, кумин		3-сынып
Метанол	Метил спирті	CH_3OH	2-сынып
Метилацетат	Сірке қышқылының метил эфирі	$\text{CH}_3\text{COOCH}_3$	3-сынып
3-метил-1-бутанол	Изоамил спирті, Изопентилді спирт, 3-метилбутан-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	3-сынып
Метилбутилкетон	2-гексанон, Гексан-2-он	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCH}_3$	2-сынып
Метилизобутилкетон	4-метилпентан-2-он, 4-метил-2-пентанон, МИБК	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	2-сынып
N-метилпирролидон	1-метилпирролидин-2-он, 1-метил-2-пирролидинон		2-сынып
2-метил-1-пропанол	Изобутил спирті, 2-метилпропанон-1-ол	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$	3-сынып
Метилциклогексан	Циклогексилметан		2-сынып
Метилэтилкетон	2-бутанон, МЭК, Бутан-2-он	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$	3-сынып
2-метоксиэтанол	Метилцеллозольв	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-сынып
Құмырсқа қышқылы	Метан қышқылы	HCOOH	3-сынып

Нитрометан		CH_3NO_2	2-сынып
Пентан	<i>n</i> -пентан	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	3-сынып
1-пентанол	Амил спирті, Пентан-1-ол, Пентил спирті	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$	3-сынып
Пиридин			2-сынып
1-пропанол	Пропан-1-ол, Пропиловый спирт	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	3-сынып
2-пропанол	Пропан-2-ол, Изопропил спирті	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$	3-сынып
Пропилацетат	Сірке қышқылының пропил эфирі	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-сынып
Сульфолан	Тетрагидротиофен 1,1- диоксид		2-сынып
Тетрагидрофуран	Тетрагидрофуран, Оксациклопентан		2-сынып
Тетралин	1, 2, 3, 4 - тетрагидро-нафталин		2-сынып
Толуол	Метилбензол		2-сынып
1,1,1-трихлорэтан	Метилхлороформ	CH_3CCl_3	1-сынып
1,1,2-трихлорэтилен	Трихлорэтилен	$\text{HCIC}=\text{CCl}_2$	2-сынып
Тетрахлорметан	Көміртек тетрахлориді, Төртхлорлы көміртек	CCl_4	1-сынып
Триэтиламин	N,N- Диэтилэтанамин ТЭА	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$	3-сынып
Сірке қышқылы	этан қышқылы	CH_3COOH	3-сынып
Формамид	Метанамид	HCONH_2	2-сынып
Хлорбензол			2-сынып
Хлороформ	Трихлорметан	CHCl_3	2-сынып
Циклогексан	Гексаметилен		2-сынып
Этанол	Этил спирті	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	3-сынып
Этилацетат	Сірке қышқылының этил эфирі	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	3-сынып
Этиленгликоль	1,2-дигидроксиэтан, 1,2-этандиол	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-сынып
Этил эфирі	Диэтил эфирі, Этоксиэтан, 1,1'-оксибисэтан	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	3-сынып

Этилформиат	Құмырсқа қышқылының этил эфирі	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$	3-сынып
2-этоксизтанол	Целлозольв	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	2-сынып

* Көрсетілген сыныптау 60 % *m*-ксилол, 14 % *p*-ксилол, 9 % *o*-ксилол және 17 % этилбензол қоспасын ұсынатын ксилолға қолдануға жарамды

Қоспалардың мөлшерін
бағалау және бақылау
бөлігінде дәрілік заттарға
зерттеулер (сынақтар)
жүргізуге қойылатын
талаптарға
№ 2 ҚОСЫМША

Қалдық еріткіштер жөнінде қосымша ақпарат ұсыну бойынша НҰСҚАУЛАР

1. Органикалық ұшпа еріткіштердің қоршаған ортаға әсер етуі туралы ақпарат

Фармацевтикалық өндірісте пайдаланылатын органикалық ұшпа еріткіштер туралы ақпаратты дайындау кезінде дәрілік препараттар мен белсенді фармацевтикалық субстанцияларды өндіруші Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының құжатында ("Қоршаған орта саулығының критерийлері" (Environmental Health Criteria, EHC)) белгіленген, не Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының Химиялық қауіпсіздік бойынша халықаралық баңдарламасы (International Programme on Chemical Safety, IPCS) шеңберінде белгіленген қоршаған ортаға әсер етудің жарамды деңгейлерінің шекті мәндерін пайдалануға құқылы. Дәрілік препараттың тіркеу деректемесінде органикалық ұшпа еріткіштердің қоршаған ортаға ықпалы туралы ақпаратты көрсетудің негізгі мақсаты адамның денсаулығын және қоршаған ортаны химиялық қосылыстардың ұзақ уақыт әсер ету нәтижесінде ықтыимал жағымсыз ықпалынан қорғау болып табылады. Әсер етудің жол берілетін ең жоғары, қауіпсіз нормаларын бағалау үшін пайдаланылатын әдістер әдетте ұзақ мерзімді зерттеулерге негізделеді. Егер ұзақ мерзімді зерттеулердің деректері қолжетімсіз болса, тәсілдемені түрлендіре отырып, қысқа мерзімді сынақтардың деректерін пайдалануға жол беріледі (мысалы, неғұрлым жоғары түрлендіруші факторларды пайдалану). Осы Талаптардың IV бөлімінде сипатталған тәсілдеме, ең алдымен, қалдық еріткіштердің ұзақ әсер етуіне немесе олардың адамның бүкіл өмірінің ұзақтығы ішінде ауа, азық-түлік, ауыз су және басқа көздер арқылы әсер етуіне қатысты.

2. Дәрілік заттардағы қалдық еріткіштер туралы ақпарат

Қалдық еріткіштердің адамға әсер етуінің жол берілетін нормаларын белгілеу кезінде дәрілік затты өндірушілер дәрілік заттарды синтездеу және әзірлеп шығару процесінде пайдаланылатын қалдық еріткіштердің түрін ескере отырып, кейбір болжалдарды (рұқсат етулерді) қабылдауы тиіс, атап айтқанда:

а) ауруларды емдеуге арналған немесе инфекцияның немесе аурудың туындауын болдырмау мақсатында алдын алуға арналған дәрілік препараттарды бүкіл халық емес, тек тиісінше тәуекел топтарына жататын пациент адамдар ғана пайдаланады;

б) пациенттің өмірінің ұзақтығына әсер етуі туралы болжам көптеген дәрілік заттар үшін міндетті түрде іске асырылмайды, бірақ адам денсаулығына тәуекелді азайту үшін жұмыс гипотезасы ретінде қарастырылуы мүмкін.

в) қалдық еріткіштер фармацевтикалық өндірістік сөзсіз компоненттері болып табылады және көбіне дәрілік заттар мен қосалқы заттардың бөлігі болып табылады.

г) қалдық еріткіштер айрықша жағдайлардан басқа кезде ұсынылатын концентрациядан аспауы тиіс.

д) қалдық еріткіштердің қолдануға жарамды концентрацияларын анықтау үшін пайдаланылатын токсикологиялық зерттеулердің деректері зерттеулердің тиісті хаттамаларын пайдалана отырып, құжатпен расталуы (белгіленуі) тиіс.

Қоспалардың мөлшерін
бағалау және бақылау
бөлігінде дәрілік заттарға
зерттеулер (сынақтар)
жүргізуге қойылатын
талаптарға
№ 3 ҚОСЫМША

Қалдық еріткіштердің жол берілетін тәуліктік әсер етуін белгілеу ӘДІСТЕРІ

1-сыныптың канцерогендік еріткіштерінің тәуекелі дәрежесін бағалау үшін Гейлор-Кодел (Gaylor-Kodell) әдісі пайдаланылады. Қалдық еріткіштердің жол берілетін тәуліктік әсер етуін белгілеу үшін математикалық модельдерді пайдалана отырып экстраполяциялауды еріткіштердің канцерогендігі туралы сенімді деректер болған жағдайларда ғана қолдану қажет. 1-сыныптың еріткіштері үшін әсер ету шектері ең жоғары әсер етпейтін дозаны (no-observed-effect level, NOEL) анықтауға арналған қауіпсіздік коэффициентінің жоғары мәнін (мысалы, 10 000-нан 100 000-ға дейін) пайдалана отырып анықталуы мүмкін. Осы еріткіштерді табу және сандық анықтауды валидацияланған талдамалық әдістемелермен жүргізу қажет.

Осы Талаптардың IV бөліміндегі 2-сыныптың еріткіштері үшін әсер ету шектері дәрілік заттардағы әсер етудің жол берілетін нормаларын анықтаудың жалпы қабылданған әдістемелеріне және химиялық заттардың адам денсаулығына қатысты тәкеуелін бағалау үшін Химиялық қауіпсіздік бойынша халықаралық бағдарламамен (IPCS) қабылданған әдістерге сәйкес еріткіштердің жол берілетін тәуліктік әсер етуі мәндерін есептеу арқылы белгіленді. Жол берілетін тәуліктік әсер ету мәндерін белгілеу рәсімін түсіндіру үшін есептеу әдісі төменде сипатталған. Осы Талаптардың 6-кестесінде келтірілген еріткіштердің жол берілетін тәуліктік әсер етуі мәндерін пайдалану кезінде есептеу деректерін келтіру және ұсыну талап етілмейді.

Жол берілетін тәуліктік әсер ету мәнін басым жағдайда NOEL негізінде алады. Егер NOEL мәні белгілі болса, LOEL мәні пайдаланылуы мүмкін. Пайдаланылған қауіпсіздік коэффициенттерінің мәндері ретінде адамға экстраполяциялау үшін жануарлардан алынған деректерді Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының құжаттарында ("Қоршаған орта саулығының критерийлері" (Environmental Health Criteria, EHC)) қолданылатын "белгісіздік коэффициенті" мәнінде пайдалануға жол беріледі. Барлық есептеулерде дәрілік препаратты енгізу жолына тәуелсіз заттың 100 % жүйелік әсер етуі туралы болжам қолданылады.

Жануарларға зерттеулер жүргізу кезінде жол берілетін тәуліктік әсер ету мәнін ең жоғары әсер етпейтін дозаны (NOEL) немесе ең төменгі әсер ететін дозаны (LOEL) ескере отырып, 1-формула бойынша есептейді:

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

мұндағы:

PT Θ – жол берілетін тәуліктік әсер ету (мкг/тәулік)

NOEL – ең жоғары әсер етпейтін доза (мг/кгтәулік)

m – "орташа адамның" дене салмағы (кг)

F_n – қауіпсіздік коэффициенттері.

F₁ – түрлер арасында экстраполяцияны есептеуге арналған қауіпсіздік коэффициенті:

F₁ = 1 адамның қатысуымен жүргізілген зерттеулерде алынған деректер үшін;

F₁ = 5 егеуқұйрықтарға сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау үшін;

F₁ = 12 5 тышқандарға сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау үшін;

F₁ = 2,5 үй қояндарына сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау үшін;

F₁ = 2 иттерге сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау үшін;

F₁ = 3 маймылдарға сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау үшін;

F₁ = 10 басқа жануарларға сынақтар жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялау үшін.

F_1 тиісті жануар түрі мен адам денесінің салмағына дененің жоғарғы қабаты алаңының жеке ара-қатынасы ретінде, не тиісті жануар түрі мен адам денесінің салмағына кестеде көрсетілген өзге физиологиялық параметрлердің жеке ара-қатынасы ретінде есептеледі.

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

мұндағы:

$S_{ж}$ – тиісті жануар денесінің жоғарғы қабаты алаңы (m^2);

$m_{ж}$ – тиісті жануар денесінің салмағы (кг);

$S_{а}$ – "орташа адам" денесінің жоғарғы қабаты алаңы (m^2);

$m_{а}$ – "орташа адам" денесінің салмағы (кг).

Дененің жоғарғы қабатының алаңы 3-формула бойынша есептеледі.

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

мұндағы:

m – дене салмағы;

k – 10-ға тең қабылданған мән константасы.

2 және 3-формулалар бойынша есептеу үшін пайдаланылатын дене салмағының мәндері кестеде берілген.

Кесте

2 және 3-формулалар бойынша есептеу кезінде пайдаланылатын мәндер

Физиологиялық көрсеткіш	Мән
Егеуқұйрықтың салмағы	425 г
Буаз егеуқұйрықтың салмағы	330 г
Тышқанның салмағы	28 г
Буаз тышқанның салмағы	30 г
Теңіз шошқасының салмағы	500 г
Макака-резус салмағы	2,5 кг
Үй қоянының (буаз немесе буаз емес) салмағы	4 кг
Тазы иттің (бигль) салмағы	11,5 кг
Егеуқұйрықтың тыныс алу көлемі	290 л/тәулік
Тышқанның тыныс алу көлемі	43 л/тәулік
Үй қоянының тыныс алу көлемі	1 440 л/тәулік

Теңіз шошқасының тыныс алу көлемі	430 л/тәулік
Адамның тыныс алу көлемі	28 800 л/тәулік
Иттің тыныс алу көлемі	9 000 л/тәулік
Маймылдың тыныс алу көлемі	1 150 л/тәулік
Тышқанның суды тұтынуы	5 мл/тәулік
Егеуқұйрықтың суды тұтынуы	30 мл/тәулік
Егеуқұйрықтың қоректі тұтынуы	30 г/сут

F_2 – түрлердің жеке өзгергіштігін ескеретін 10-ға тек коэффициент. Егер өзгеше негізделмесе, 10-ға тек коэффициент мәні барлық органикалық еріткіштер үшін қолданылады.

F_3 – уыттылықты зерттеудің ұзақтығына қарай деректердің маңыздылығы коэффициенті:

$F_3 = 1$ кемінде жануарлардың тіршілік ету ұзақтығының жартысына тең кезең ішінде жүргізілетін зерттеулер үшін (кеміргіштер мен үй қояндары үшін 1 жыл, иттер, мысықтар және маймылдар үшін 7 жыл).

$F_3 = 1$ органогенездің бүкіл кезеңін қамтитын репродуктивті уыттылықты зерттеулер үшін.

$F_3 = 2$ кеміргіштерге 6 ай немесе кеміргіш еместерге 3,5 жыл ішінде жүргізілетін уыттылықты зерттеулер үшін.

$F_3 = 5$ кеміргіштерге 3 ай немесе кеміргіш еместерге 2 жыл ішінде жүргізілетін уыттылықты зерттеулер үшін.

$F_3 = 10$ $F_3 = 5$ мәндері үшін көрсетілген жағдайларға қарағанда ұзақтығы неғұрлым қысқа уыттылықты зерттеулер үшін.

Барлық аралық уыттылықты зерттеулер үшін неғұрлым жоғары коэффициентті пайдалану қажет (мысалы, кеміргіштерге 9 айлық сынақтар үшін 2-ге тең коэффициент пайдаланылады).

F_4 – еріткіштің жоғары уыттылығы кезінде қолданылуы мүмкін коэффициент, мысалы, генеуытты емес канцерогендік, нейроуыттық немесе тератогендік. Репродуктивті уыттылықты зерттеулерде алынған деректерді есепке алу үшін мынадай коэффициенттер пайдаланылады:

$F_4 = 1$ ананың ағзасына әсер етумен байланысты эмбриональды уыттылық кезінде;

$F_4 = 5$ ананың ағзасына әсер етумен байланысты емес эмбриональды уыттылық кезінде;

$F_4 = 5$ ананың ағзасына әсер етумен байланысты тератогендік әсер үшін;

$F_4 = 10$ ананың ағзасына әсер етумен байланысты емес тератогендік әсер үшін.

F_5 – егер NOEL белгіленбеген болса, қолданылуы қажет айнымалы коэффициент. Егер тек LOEL деңгейінің деректері ғана қолжетімді болса, онда уыттылық деңгейіне қарай осы коэффициенттің мәнін 10-ға дейін пайдалануға жол беріледі.

Осы есептеулерде кез келген жынысты ересек "орташа адамның" дене салмағы 50 кг тең деп қабылданады. Осы салыстырмалы төмен салмақ стандартты салмағы 60 – 70 кг адамға қатысы бойынша қауіпсіздіктің қосымша коэффициентін қамтамасыз етеді. Ересек пациенттердің дене салмағы 50 кг кем болуы мүмкін екендіне қарай мұндай жағдайларда жол берілетін тәуліктік әсер етуді анықтау кезінде өзге негізделген коэффициенттерді пайдалануға жол беріледі. Егер еріткішті қамтитын дәрілік зат педиатрияда қолдануға арналған болса, онда неғұрлым аз дене салмағына түзету жасау қажет.

Есептеулерді қолданудың мысалы ретінде төменде жүргізу барысында қауіпті токсикологиялық реакциялар анықталмаған тышқандарға ацетонитрилдің уыттылығына 13 апталық зерттеудің қорытындысы бойынша жол берілетін тәуліктік әсер ету деңгейін бағалау берілген. Ацетонитрил үшін NOEL мәні 50,7 мг/(кг тәулік) құрайды. Ацетонитрил үшін жол берілетін тәуліктік әсер ету мынадай түрде есептеледі:

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

Есептеудің осы мысалында:

$F_1 = 12$, тышқандарға зерттеулер жүргізу кезінде алынған деректерді адамға экстраполяциялауды қамтамасыз ету үшін;

$F_2 = 10$, жеке өзгергіштікті ескеруге мүмкіндік береді;

$F_3 = 5$, сынақтардың ұзақтығы тек 13 аптаны ғана құрауы себепті;

$F_4 = 1$, ацетонитрилдың қауіпті уыттылығы белгіленбеуі себепті;

$F_5 = 1$, әсер тудырмайтын әсер ету деңгейі анықталуы себепті.

Уыттылықты ингаляциялық зерттеулерде пайдаланылған газдардың концентрацияларын ppm-нан мг/л немесе мг/м³-ға қайта есептеу үшін мінсіз газ күйі теңдеуін пайдалану қажет:

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

мұндағы:

p – газ қысымы (атм);

V – газдың көлемі (л);

m – заттың салмағы (мг);

M – заттың молярлық салмағы (мг/моль);

R – әмбебап газды тұрақты мән

$$\left(\frac{л \times атм}{моль \times К} \right)^{-1}$$

T – қалыпты жағдайлар кезіндегі температура (К).

Есептеуді қолданудың мысалы ретінде төменде егеуқұйрықтарда ингаляция кезінде 30010-6 атмосферадағы тетрахлорметанның парциальды қысымы бар газ қоспасының репродуктивті уыттылығын зерттеуді бағалау берілген:

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

мг/м³-ға ауыстыру үшін 1000 л = 1 м³ арақатынасы пайдаланылады. Қоспалардың мөлшерін бағалау және бақылау бөлігінде дәрілік заттарға зерттеулер (сынақтар) жүргізуге қойылатын талаптарға

№ 4 ҚОСЫМША

Белсенді фармацевтикалық субстанциялардағы 1-сыныптың және 2-сыныптың қалдық еріткіштерінің ерекшеліктерін дайындау бойынша НҰСҚАУЛАР

1. 1-сыныптың еріткіштерінің ерекшеліктері

1-сыныптың еріткіштері қолайсыз уыттылығы немесе қоршаған ортаға зиянды әсер етуі себепті белсенді фармацевтикалық субстанцияларды, қосалқы заттарды және дәрілік препараттарды әзірлеп шығару кезінде пайдаланылмауы тиіс. Алайда, егер маңызды терапевтік нәтижесі бар дәрілік препаратты өндіру үшін оларды шарасыз пайдалану қажет болса, онда олардың концентрациясы, егер өзгеше негізделмесе, Одақтың Фармакопөясында белгіленген шекті концентрацияларға сәйкес шектеуге жатады.

Белсенді фармацевтикалық субстанцияларды өндіру процесінде 1-сыныптың еріткіштерін пайдалануға ағымдағы ғылыми-техникалық білімді және осы еріткіш қолданылатын өндірістік процесс сатысын ескере отырып негіздеумен жол беріледі. Мысалы, нақты химиялық реакция үшін 1-сыныптың еріткішін шарасыз түрде пайдалану қажет немесе ниет етіп қалаған тазалық профилін тек 1-сыныптың еріткішін пайдалана отырып алуға болады. Егер 1-сыныптың еріткіші өндірістік процестің неғұрлым ерте сатысында пайданылатын және лайқыты аралық өнімде осы еріткіштің жоқ екені дәлелденген болса, мұндай тәсілдеме қолайлы болуы мүмкін (мысалы, Фридель – Крафтс химиялық реакциясы).

Аралық өнімдегі немесе дайын белсенді фармацевтикалық субстанциядағы 1-сыныптың еріткішінің ең жоғары жол берілетін шекті қамтылуы, оның еріткіш, бастапқы материал ретінде пайдаланылуына, жанама өнім ретінде немесе еріткіштің құрамында болуына қарамастан, егер өзгеше негіздеме болмаса (мысалы, осы еріткіштің өзге нормасы үшін "пайда – тәуекел" арақатынасын қайта бағалау), осы Талаптардың IV бөлімінде көрсетілген жол берілетін нормаларға сәйкес келуі тиіс.

1. Бастапқы материалдар ретінде пайдаланылатын 1-сынып еріткіштері

Бастапқы материалдар ретінде, егер басқаша мүмкін болмаса, бензол және 1,2-дихлорэтан секілді 1-сыныптың кейбір еріткіштерін пайдалануға жол беріледі.

Егер бензол белсенді фармацевтикалық субстанцияның құрылымдық элементі болып табылатын болса, бензол бастапқы материал ретінде шарасыз пайдаланылады.

Бензол, әдетте, бастапқы материал ретінде негізгі бастапқы материал алынғанға дейін көп уақыт бұрын химиялық синтездің ең ерте сатыларында пайдаланылады. Мұндай тәсілдеме кезінде бензол негізгі бастапқы материалдан басталатын өндірістік процесті сипаттауда атап көрсетілмейді. Егер өндірушілердің бірі тіркеу деректемесінде белсенді фармацевтикалық субстанцияны синтездеу жолын өндірістің неғұрлым соңғы сатыларынан бастап (негізгі бастапқы материалдан бастап) сипаттаса, екінші өндірушіде синтездеу процесін сипаттау неғұлым ерте сатылардан (бензолдан немесе 1-сыныптың өзге еріткішінен бастап негізді бастапқы материалды алу сатылары) басталса, мұндай өндірушіге өндірістік процестен бензолды (1-сыныптың өзге еріткішін) алып тастау талабы қолданылмайды.

1-сыныптың еріткіштерін бастапқы материалдар ретінде пайдалану кезінде олар не аралық өнімде, не дайын белсенді фармацевтикалық субстанцияда тұрақты бақылауға жатады.

3. Қоспалар түрінде болатын 1-сыныптың еріткіштері

Бензол белсенді фармацевтикалық субстанцияда химиялық реакцияның жанама өнімі болуы мүмкін (мысалы, артық магний галоидфенил бензолды алумен гидролизденетін Гриньяр реакциясы) немесе басқа еріткіштен, мысалы, бензол белгілі технологиялық қоспаны ұсынатын толуолдан немесе ацетоннан туындауы мүмкін.

Егер 1-сыныптың еріткіші басқа еріткіштің құрамында (мысалы, бензолды қамтитын толуол немесе ацетонда) болса, аралық өнімде немесе дайын белсенді фармацевтикалық субстанцияда осы еріткіш үшін қарапайым тест талап етілмейді, егер :

еріткіш-бастамашыны шекті қамту 1-сыныптың еріткіші белсенді фармацевтикалық субстанцияда 1-сыныптың еріткішінің ең жоғары ықтимал ластану деңгейі ескеріле отырып, осы Талаптарда белгіленген шекті қамтудан төмен концентрацияда

болатындай болса. Егер осы критерий қолданылған жағдайда, өндіруші кептіру процесінде екі еріткіштің де ұшпалығын назарға алуы және бағалауы тиіс;

валидтелген әдістің көмегімен аралық затта немесе дайын белсенді фармацевтикалық субстанцияда 1-сынып еріткішінің конйентрациясы белгіленген шекті қамтудан 30 %-дан аспайтыны дәлелденген болса. Растаушы деректер өнеркәсіптік масштабтың 6 тізбекті пилоттық партияларында немесе 3 тізбекті партияларында ұсынылуы тиіс;

пайдаланылатын еріткіш-бастамашының ерекшелігі тұрақты жүргізілетін сынақты және 1-сыныптың еріткішін қамту үшін белгіленген шекті қамтитын болса.

4. 2-сынып еріткіштерінің ерекшеліктері

2-сыныптың еріткіштерін бастапқы материалдар немесе еріткіштер ретінде пайдалану олар пайдаланылған химиялық синтез сатысына (сатыларына) қарай не аралық өнімде, не дайын белсенді фармацевтикалық субстанцияда тұрақты бақылауға жатады.

Белсенді фармацевтикалық субстанцияда 2-сыныптың еріткіші үшін белгіленген шекті қамтуы осы Талаптардың IV бөлімінің талаптарына сәйкес болуы тиіс.

5. Химиялық синтездің соңғы сатысында пайдаланылатын 2-сыныптың еріткіштері

Химиялық синтездің соңғы сатысында 2-сыныптың еріткішін пайдалану кезінде ол дайын белсенді фармацевтикалық субстанцияда тұрақты бақылауға жатады.

6. Химиялық синтездің соңғы сатысының алдында пайдаланылатын 2-сыныптың еріткіштері

Егер лайықты аралық өнімде немесе дайын белсенді фармацевтикалық субстанцияда 2-сыныптың еріткіштерін қамту осы Талаптардың IV бөлімінде көрсетілген концентрацияның жол берілетін шегінен 10 % аспайтыны дәлелденген болса (мысалы, ацетонитрил үшін 41 ppm), синтездің соңғы сатысының алдында пайдаланылатын 2-сыныптың еріткіштері белсенді фармацевтикалық субстанцияның ерекшелігіне енгізілмейді. Сынақтар кезінде белсенді фармацевтикалық субстанцияда 2-сыныптың еріткішін қамту осы Талаптардың ережелеріне сәйкес келуі тиіс.

Дайын белсенді фармацевтикалық субстанцияда немесе аралық өнімде 2-сыныптың еріткіштеріне қарапайым сынақ өткізуден бас тартуды негіздеу үшін көрсетілген еріткіштерді шекті қамтуды анықтау нәтижелері аралық өнімнің немесе дайын белсенді фармацевтикалық субстанцияның өнеркәсіптік масштабының 9 тізбекті пилоттық сериясынан немесе 3 тізбекті сериясынан ұсынылуы тиіс.

7. Өндіріс процестерін өзгерту

Бастапқыда 1-сынып немесе 2-сынып еріткішінің концентрациясы қарапайым сынақ үшін белгіленген шекті қамтудан төмен екені расталған өндіріс процесіне өзгерістер енгізу кезінде өндіруші осындай өзгерістің еріткіштің концентрациясына ықпалын қарастыруы және қажет болған жағдайда қайта тексеруі қажет.

Қоспалардың мөлшерін
бағалау және бақылау
бөлігінде дәрілік заттарға
зерттеулер (сынақтар)
жүргізуге қойылатын
талаптарға
№ 5 ҚОСЫМША

Дайын дәрілік препараттарды өндіру кезінде пайдаланылатын қалдық еріткіштердің ерекшеліктерін дайындау бойынша НҰСҚАУЛАР

1. Дайын дәрілік препараттарды өндіру кезінде органикалық еріткіштерді пайдалану негіздемесі

Органикалық еріткіштер дәрілік препараттарды өндіру кезінде әртүрлі себептер бойынша пайдаланылуы мүмкін, мысалы:

таблеткаларды өндіру кезінде түйіршіктік еріткіш ретінде;

табканың жабындысына арналған ерітіндінің құрамында;

трансдермалды бұласырларды өндіру кезінде пайдаланылатын адгезивтерге арналған еріткіштер түрінде;

имплантаттар өндіруде пайдаланылатын полимерлерге арналған еріткіштер ретінде.

Дайын дәрілік препараттарды өндіру кезінде пайдаланылатын еріткіштерді негіздеу және таңдау фармацевтикалық әзірлемелер жөніндегі құжаттамаға енгізілуі тиіс. Мысалы, егер белсенді фармацевтикалық субстанция ылғалға өте сезімтал екені дәлелденген болса, таблеткалардың жабындысына арналған ерітіндіні түйіршіктеу және (немесе) дайындау үшін еріткіш ретінде. Препарат өндірісіне белгілі бір полимерлерді өндіру қажет болған кезде де органикалық еріткіштерді қолданудан бас тартуға болмайды. Дайын дәрілік препаратты өндіру кезінде 1-сыныптың еріткішін пайдалануға жол берілмейді.

2. Өндіру кезінде органикалық еріткіштер пайдаланылған дайын дәрілік препараттың ерекшеліктері

Дайын дәрілік препараттарды өндіру кезінде пайдаланылған органикалық қалдық еріткіштерді тестілеу осы препараттың ерекшелігіне енгізілуі тиіс. Өндіріс процесін валидациялау нәтижелері дайын дәрілік препараттардың ерекшеліктеріне қалдық еріткіштің сынақтарын қосудан бас тарту үшін жеткілікті негіздеме болып табылмайды, бірақ оларды осындай сынақтарды өткізу жиілігіне негіздеме ретінде пайдалануға болады.

Тек қана 3-сыныптың еріткіштерін пайдаланған кезде, егер сынақ тиісті еріткішті (еріткіштерді) анықтауға тиісті валидациядан өтетін болса, кептіру кезінде $< 0,5 \%$ қолайлылық критерийімен салмақ жоғалтуға қайталама сынақтарға жол беріледі. 3-сыныптың қалдық еріткіштерінің концентрациясын осы деңгейге дейін азайтуға болмайтын жағдайларда (немесе) өндірісте 2-сыныптың еріткіштерін пайдаланған кезде арнайы (хроматографиялық) тәсілдерді пайдалану қажет.

Қоспалардың мөлшерін
бағалау және бақылау
бөлігінде дәрілік заттарға
зерттеулер (сынақтар)
жүргізуге қойылатын
талаптарға
№ 6 ҚОСЫМША

Элементтер қоспаларының жол берілетін тәуліктік әсер етуін белгілеу үшін есептеу ҮЛГІЛЕРІ

Элементтер қоспаларының құрамында көптеген элементтердің жол берілетін әсер ету деңгейі дәрілік препараттар үшін әсер ету шектерін белгілеу рәсімдерінің және Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының Химиялық қауіпсіздік жөніндегі халықаралық бағдарламасы (IPCS) ұсынған химиялық заттардың әсер етуімен байланысты адам денсаулығына тәуекелдерді бағалау әдістемесі негізінде жол берілетін тәуліктік әсер етуі мәндерін есептеудің көмегімен анықталады. Төменде жол берілетін тәуліктік әсер ету мәндерін белгілеуге арналған есептеулердің үлгілері берілген. Егер жол берілетін тәуліктік әсер етуді алу үшін тәуекелдің ең төменгі деңгейі (MRL) пайдаланылатын болса, олар есептеу кезінде пайдаланылып қойғандықтан қосымша түрлендіруші факторларды ескеру талап етілмейді. Жеке-дара канцерогендік тәуекелдің көрсеткіштері 1:100 000 тәуекел деңгейін пайдалана отырып жол берілетін тәуліктік әсер етуді белгілеу үшін қолданылады. Енгізудің ингаляциялық жолы үшін жол берілетін тәуліктік әсер ету деңгейлері түрлендіруші факторларды қолданумен және қоспалардың тыныс алу жүйесіне кез келген айрықша әсер етуін ескерумен жұмыс орнында әсер ету шектерін пайдалана отырып алынуы мүмкін.

Жол берілетін тәуліктік әсер етуді мәндері жануарларға неғұрлым өзекті зерттеулердің нәтижелері бойынша белгіленген елеулі жағымсыз әсер етпейтін дозаларды (NOAEL) немесе айқын жағымсыз әсер ететін ең аз дозаларды (LOAEL) ескере отырып, осы Талаптардың № 3 қосымшасында келтірілген 1-формула бойынша есептеледі.

Жол берілетін тәуліктік әсер етуді NOAEL-ды пайдалана отырып есептеген дұрыс. Егер NOAEL мәні алынбаған болса, LOAEL мәнін пайдалануға жол беріледі. Осы Нұсқаулықта белгіленген жануарлардан алынған деректерді адамға экстраполяциялауға арналған қауіпсіздік коэффициенттері мәндерінің орнына Дүниежүзілік денсаулық

сақтау ұйымының құжаттарында ("Қоршаған орта саулығының критерийлері" (Environmental Health Criteria, ЕНС)) белгіленген "белгісіздік коэффициенттері" немесе "АҚШ Фармакопеялық форумы" жарияланымдарында белгіленген "түзетуші коэффициенттер" балама мәндерін пайдалануға жол беріледі.

F_1 - F_4 түрлендіруші факторларының мәндері осы Талаптарға № 3 қосымшада көрсетілген мәндерге сәйкес келеді. F_2 түрлендіруші факторының мәні жалпы барлық элементтер қоспалары үшін 10-ға тең деп қабылданады.

F_5 түрлендіруші факторы үшін мынадай мәндер қолданылады:

$F_5 = 1$ – препараттың ең жоғары әсер етпейтін дозасы (NOEL) үшін;

$F_5 = 1 - 5$ – егер дәрілік препараттың елеулі жағымсыз әсер етпейтін дозасы (NOAEL) анықталған болса;

$F_5 = 5 - 10$ – егер дәрілік препараттың ең төменгі әсер ететін дозасы (LOEL) анықталған болса;

$F_5 = 10$ – егер дәрілік препараттың ақын жағымсыз әсерлерге алып келетін ең төменгі дозасы анықталған болса.

Енгізудің пероралды жолы үшін жол берілетін тәуліктік әсер ету деңгейін белгілеуге көптеген элементтер үшін NOAEL және $F_5 = 1$ мәндері пайдаланылады, себебі бұрын жүргізілген зерттеулерде NOAEL және NOEL арасында айырмашылық тіркелмеген, ал жол берілетін тәуліктік әсер ету деңгейін анықтау үшін таңдап алынған дозаны қабылдау кезінде уыттылық "жағымсыз" деп танылмаған.

Жол берілетін тәуліктік әсер ету деңгейін есептеуде кез келген жынысты ересек "орташа адамның" дене салмағы 50 кг тең деп қабылданады. Осы салыстырмалы төмен салмақ стандартты салмағы 60 – 70 кг адамға қатысы бойынша қауіпсіздіктің қосымша коэффициентін қамтамасыз етеді. Белгілі бер жағдайларда ересек пациенттердің дене салмағы 50 кг кем болуы мүмкін екендіне қарай мұндай жағдайларда жол берілетін тәуліктік әсер етуді анықтау кезінде өзге негізделген коэффициенттерді пайдалануға жол беріледі. Сондықтан, қорғасынның жол берілетін тәуліктік әсер етуін белгілеу кезінде педиатриялық популяцияда алынған деректер пайдаланылды, себебі балалар осы элементке неғұрлым сезімтал болады деп табылады. Осылайша, осы жол берілетін тәуліктік әсер ету балаларға арналған дәрілік препараттарға сәйкес келеді деп саналады.

Есептеуді қолдану үлгісі ретінде төменде еріктілерге 90 күндік әсер ету кезінде кобальттың уыттылығын зерттеу қорытындылары бойынша жол берілетін тәуліктік әсер ету деңгейін бағалау берілген. Кобальтты полицитемия кезінде NOAEL 1 мг/тәулікті құрайды. Осы зерттеу кезінде кобальттың жол берілетін тәуліктік әсер етуі мынадай түрде есептеледі:

$$PT\Theta = \frac{1 \frac{\text{мг}}{\text{тәулік}}}{1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1} = 0,05 \text{ мг/тәулік} = 50 \text{ мкг/тәулік}$$

Бұл мысалда:

$F_1 = 1$, себебі зерттеу адамның қатысуымен жүргізілген;

$F_2 = 10$ өйткені адамдарда жеке өзгергіштік белгісі жоғары;

$F_3 = 2$, себебі зерттеу 90 күн жүргізілді,

$F_4 = 1$, себебі ауыр уыттылық анықталмады,

$F_5 = 1$, себебі NOAEL шамасы белгіленді.

Қоспалардың мөлшерін
бағалау және бақылау
бөлігінде дәрілік заттарға
зерттеулер (сынақтар)
жүргізуге қойылатын
талаптарға
№ 7 ҚОСЫМША

Элементтер қоспаларының жол берілетін тәуліктік әсер етуі үшін белгіленген МӘНДЕР

1-кесте

Элементтер қоспаларының жол берілетін тәуліктік әсер етуі¹

Элемент	Сынып ²	Енгізудің пероралды жолы кезінде жол берілетін тәуліктік әсер ету, мкг/тәулік	Енгізудің парентералды жолы кезінде жол берілетін тәуліктік әсер ету, мкг/тәулік	Енгізудің ингаляциялық жолы кезінде жол берілетін тәуліктік әсер ету, мкг/тәулік
Кадмий (Cd)	1	5	2	3
Қорғасын (Pb)	1	5	5	5
Күшәла (As)	1	15	15	2
Сынап (Hg)	1	30	3	1
Кобальт (Co)	2A	50	5	3
Ванадий (V)	2A	100	10	1
Никель (Ni)	2A	200	20	5
Таллий (Tl)	2B	8	8	8
Алтын (Au)	2B	100	100	1
Палладий (Pd)	2B	100	10	1
Иридий (Ir)	2B	100	10	1
Осмий (Os)	2B	100	10	1
Родий (Rh)	2B	100	10	1
Рубидий (Ru)	2B	100	10	1

Селен (Se)	2B	150	80	130
Күміс (Ag)	2B	150	10	7
Платина (Pt)	2B	100	10	1
Литий (Li)	3	550	250	25
Сүрме (Sb)	3	1 200	90	20
Барий (Ba)	3	1 400	700	300
Молибден (Mo)	3	3 000	1 500	10
Мыс (Cu)	3	3 000	300	30
Қалайы (Sn)	3	6 000	600	60
Хром (Cr)	3	11 000	1 100	3

¹ Жол берілетін тәуліктік әсер ету (мкг/тәулік), қауіпсіздік туралы қолда бар деректер негізінде белгіленді және жаңа дәрілік препараттарға қолданылады. Осы кестеде жол берілетін тәуліктік әсер ету практикада қолдануға ыңғайлы болуы үшін 1 немесе 2 мәнді цифрға дейін дөңгелектенді. 10-нан төмен жол берілетін тәуліктік әсер ету мәні 1 мәнді цифрды иеленеді және жақын тұрған бүтін санға дейін дөңгелектенді. 10-нан артық жол берілетін тәуліктік әсер ету мәні белгіленген тәртіпте 1 немесе 2 мәнді цифрға дейін дөңгелектенді. Осы кестеде қолданылған дөңгелектеу қағидаларын қолданудың басқа тәсілдері үшін есептелген жол берілетін тәуліктік әсер ету мәндеріне пайдалануға жол беріледі.

² Элементтердің көрсетілген сыныптары осы Талаптардың V бөлімінің 3-кіші бөлімінде келтірілген сыныптауға сәйкес келеді.

2-кестеде келтірілген мәндер белсенді фармацевтикалық субстанциялардағы, қосалқы заттардағы және дәрілік препараттардағы элементтер қоспаларының микрограмнан грамда көрсетілген жол берілетін концентрацияларын ұсынады. Жол берілетін концентрацияның осы шекті мәндері тәуліктік дозасы 10 грамнан аспайтын дәрілік заттарда элементтер қоспаларын қамтуды бағалау үшін осы Талаптарға № 8 қосымшада сипатталған 1-нұсқаны таңдау кезінде пайдалануға арналған. 2-кесте 1-кестеде берілген деректерге негізделген.

2-кесте

1-нұсқа үшін элементтер қоспаларының жол берілетін концентрациялары

Элемент	Сынып	Енгізудің пероралды жолы үшін жол берілетін концентрация, мкг/г	Енгізудің парентералды жолы үшін жол берілетін концентрация, мкг/г	Енгізудің ингаляциялық жолы үшін жол берілетін концентрация, 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
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

Қоспалардың мөлшерін
бағалау және бақылау
бөлігінде дәрілік заттарға
зерттеулер (сынақтар)
жүргізуге қойылатын
талаптарға
№ 8 ҚОСЫМША

Қоспалардың деңгейін анықтау және олардың әсер етуі тәуекелдерін бағалау кезінде есептеу ҮЛГІЛЕРІ

1. Элементтер қоспаларының жол берілетін тәуліктік әсер етуін жол берілетін концентрацияға айналдыру үлгілері

1-нұсқа. 10 г аспайтын дозаларда күнделікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың әртүрлі құрамдас компоненттерінен элементтер қоспалары концентрациясының жол берілетін жалпы шектері.

Осы мысал үшін 9 компоненттен тұратын (1-кестеге сәйкес бір белсенді фармацевтикалық субстанция және 8 қосалқы зат) ең жоғары тәуліктік дозасы 2,5 г ішке қабылдауға арналған қатты дәрілік препаратты қарастырамыз. Осы дәрілік препараттың тәуліктік дозасы ең жоғары шектен (10 грамм) аспайтындықтан, осы Талаптарға № 7 қосымшаның 2-кестесінде келтірілген элементтер қоспаларының концентрациясы мәндерін пайдалануға болады. 1-нұсқада қоспалардың жалпы жол берілетін концентрациясы анықталғандықтан, барлық 9 компонент дәрілік препараттың

Белсенді фармацевти калық субстанция	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Микрокрист алды целлюлоза	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Лактоза	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Кальций фосфаты	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Кросповидо н	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Магний стеараты	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Гидроксипр опилметилц еллюлоза	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Титан диоксиді	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Темір тотығы	0,5	1,5	0,5	3	10	10	20
Ең жоғары күнделікті тұтыну(мкг)	1,25	3,75	1,25	7,5	25	25	50
Ж о л берілетін тәуліктік әсер ету (мкг/тәулік)	5	15	5	30	100	100	200

2а-нұсқасы. Белгілі бір дозаларда күнделікті қолдануға арналған дәрілік препараттардың әртүрлі компоненттерінен элементтер қоспалары концентрациясының жол берілетін жалпы шектері.

Осы мысал үшін де 1-нұсқа үшін қарастырылған 9 компоненттен тұратын (1-кестеге сәйкес бір белсенді фармацевтикалық субстанция және 8 қосалқы зат) ең жоғары тәуліктік дозасы 2,5 г ішке қабылдауға арналған қатты дәрілік препаратты қарастырамыз. 2а-нұсқада қоспалардың жалпы жол берілетін концентрациясы анықталғандықтан, барлық 9 компонент дәрілік препараттың құрамында кез келген пропорцияда бола алады. Дәрілік препаратты синтездеу кезінде Pd және Ni негізді катализаторлар пайдаланылады, сондай-ақ тәуекелдерді бағалау ескеріле отырып, Pb, As, Cd, Hg және V-ға назар аудару талап етіледі. Тәуекелдерді бағалау барысында сәйкестендірілген элементтер қоспаларының әрқайсысының ең жоғары концентрациясы осы Талаптарға № 7 қосымшаның 1-кестесінде және 74-тармақта берілген формулада көрсетілген жол берілетін тәуліктік әсер ету мәдерінің көмегімен есептелуі мүмкін.

Темір тотығы	2	6	2	12	40	40	80
Ең жоғары күнделікті тұтыну(мкг)	5	15	5	30	100	100	200
Жол берілетін тәуліктік әсер ету (мкг/тәулік)	5	15	5	30	100	100	200

2б-нұсқа. Белгілі бір дозаларда күнделікті қабылдауға арналған дәрілік препараттың әртүрлі құрамдас компоненттерінен элементтер қоспалары концентрациясының жол берілетін шектері.

Осы мысал үшін 1 және 2а-нұсқалар үшін қарастырылған 9 компоненттен тұратын (1-кестеге сәйкес бір белсенді фармацевтикалық субстанция және 8 қосалқы зат) ең жоғары тәуліктік дозасы 2,5 г ішке қабылдауға арналған қатты дәрілік препаратты қарастырамыз. Белсенді фармацевтикалық субстанцияны химиялық синтездеу кезінде Pd және Ni негізді катализаторлар пайдаланылады, сондай-ақ тәуекелдерді бағалау ескеріле отырып, Pb, As, Cd, Hg және V-ға назар аудару талап етіледі. 2б-нұсқаны пайдалану кезінде дәрілік препараттың құрамы және оның компоненттерінде әрбір элементтер қоспаларының қамтылуы туралы қосымша мәліметтер қарастырылады. 4-кестеде мысал ретінде дәрілік препаратқа осы Талаптардың 112 – 115-тармақтарында сипатталған көздерден түсуі мүмкін элементтер қоспалары туралы деректер келтірілген.

4-кесте

Дәрілік препарат компоненттеріндегі элементтер қоспаларының концентрациясын (мкг/г) көрсету үлгісі

Дәрілік препараттың компоненті	Концентрация (мкг/г)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Белсенді фармацевтикалық субстанция	<LoQ*	0,5	<LoQ	<LoQ	20	<LoQ	50
Микрокристаллды целлюлоза	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ
Лактоза	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ
Кальций фосфаты	1	1	1	1	**	10	5
Кросповидон	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ

Магний стеараты	0,5	0,5	0,5	0,5	**	<LoQ	0,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ
Титан диоксиді	20	1	1	1	**	1	<LoQ
Темір тотығы	10	10	10	10	**	2 000	50

* LoQ – анықтау шегінен төмен.

**Тәуекелдерді бағалау барысында Pd элементтің әлеуетті қоспасы болып табылмағаны анықталды, сандық нәтиже алынбады.

4-кестеде ұсынылған ақпаратты пайдалана отырып, дәрілік препараттың әрбір компонентіндегі әрбір элементтің қоспасы үшін әлеуетті концентрациялардың әртүрлі үйлесімін бағалауға болады. 5-кестеде осындай концентрациялар үйлесімінің біріне мысал көрсетілген. Мысалда титан қостотығында қорғасын жоғары концентрацияда анықталған, бірақ дәрілік препаратта осы компоненттің аз үлесте болуы және басқа компоненттерде қорғасынның төмен концентрациясы арқасында жол берілетін тәуліктік әсер етуі артпаған. Осы концентрацияларды және компоненттердің пайыздық арақатынасын пайдалана отырып, осы Талаптардың 139-тармағында көрсетілген формуланың көмегімен дәрілік препараттағы элементтер қоспаларының қамтылуын анықтауға және жол берілетін тәуліктік әсер етудің белгіленген мәндерімен салыстыруға болады. 5-кестеде берілген концентрациялар 1-кестеде берілген компоненттердің пропорцияларына ғана жарайды.

5-кесте

Дәрілік препарат компоненттерінде элементтер қоспаларының ықтимал концентрацияларын көрсету үлгісі

Дәрілік препараттың компоненті	Концентрация (мкг/г)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Белсенді фармацевтикалық субстанция	<LoQ*	5	<LoQ	<LoQ	500	<LoQ	750
Микрокристаллды целлюлоза	0,5	5	1	5	**	<LoQ	<LoQ
Лактоза	0,5	5	1	5	**	<LoQ	<LoQ
Кальций фосфаты	5	5	5	35	**	70	80

Кросповидон	0,5	5	1	5	**	<LoQ	<LoQ
Магний стеараты	5	10	5	125	**	<LoQ	100
Гидроксипропилметилцеллюлоза	2,5	5	1	5	**	<LoQ	<LoQ
Титан диоксиді	50	40	10	35	**	20	<LoQ
Темір тотығы	50	100	50	200	**	5000	1200

* LoQ анықтау шегінен төмен.

** Тәуекелдерді бағалау барысында Pd элементтің әлеуетті қоспасы болып табылмағаны анықталды, сандық нәтиже алынбады.

3-нұсқа. Дайын препаратты талдау. Бұл мысал үшін 1 және 2а және 2б нұсқалары үшін қарастырылған 9 компоненттен тұратын (бір белсенді фармацевтикалық субстанция және 8 қосалқы зат) максималды тәуліктік дозада 2,5 грамм ішуге арналған бірдей қатты дәрілік препаратты қарастырайық. Препаратты синтездеу кезінде Pd және Ni негізіндегі катализаторлар қолданылады, сонымен қатар тәуекелдерді бағалау негізінде Pb, As, Cd, Hg және V-ге назар аудару қажет. Дәрілік препарат құрамындағы элементтердің қоспаларының әрқайсысының ең жоғары концентрациясын осы Талаптардың 139-тармағында келтірілген формулаға, дәрілік препараттың тәуліктік тұтынуына және элементтер қоспасының жол берілетін тәуліктік әсеріне ауыстыру арқылы есептеуге болады. Элементтердің әрбір қоспасының жалпы массасы жол берілетін тәуліктік әсерден аспауы тиіс.

6-кесте

Күнделікті тұтыну жозасы 2,5 г құрайтын дайын дәрілік препарат үшін қоспалардың концентрацияларын есептеу үлгісі

Көрсеткіш	Қоспаның түрі						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
1 г дәрілік препараттағы қоспаның ең жоғары концентрациясы (мкг/г)	2	6	2	12	40	40	80
Ең жоғары күнделікті тұтыну(мкг)	5	15	5	30	100	100	200

Элементтердің қоспасымен байланысты тәуекелдерді бағалау мысалы

Бұл мысал тәуекелдерді бағалау құжаттамасын рәсімдеу тәсілінің үлгісі ретінде емес, қоспамен байланысты элементтердің тәуекелдерін бағалау процесін көрсету үшін

берілген. Тәуекелдерді бағалауға және оны құжаттауға әртүрлі тәсілдерді қолдануға жол беріледі.

Бұл жағдайда тәуекелдерді бағалау осы қосымшада сипатталған ішуге арналған дәрілік препараттың мысалында қаралады. Құрамында 9 компонент (1 белсенді фармацевтикалық субстанция және 8 қосалқы заттар) бар 2,5 граммның ең жоғары тәуліктік дозасында ішке қабылдауға арналған қатты дәрілік препарат бағаланады. Препаратты синтездеу үшін Pd және Ni негізіндегі катализаторлар қолданылады.

Өтініш беруші элементтердің ықтимал қоспаларын сәйкестендіруден бастап және осы Талаптардың V бөлімінің 4-тарауында сипатталған процестен кейін тәуекелдерді бағалауды жүргізеді. Өтініш берушіде препаратта қолданылатын қосалқы заттар туралы алдын ала (тарихи) деректердің шектеулі саны болғандықтан, бағалау кезеңі 1-сынып элементтерін (As, Cd, Hg, Pb) қамтиды деп шешілді. Төмендегі кестеде бағалаудың сәйкестендіру кезеңінің нәтижелерінің қысқаша мазмұны көрсетілген.

7-кесте

Әлеуетті элементтер қоспаларын сәйкестендіру

Компонент	Әлеуетті элементтер қоспалары			
	әдейі қосылған элементтер қоспалары	табиғатта кеңінен таралған және (немесе) қосалқы заттарда болуы мүмкін әлеуетті элементтердің қоспалары	өндірістік жабдықпен өзара іс-қимылмен байланысты әлеуетті элементтер қоспалары	қаптама (тығындау) жүйесі материалдарымен өзара іс-қимылмен байланысты әлеуетті элементтер қоспалары
Белсенді фармацевтикалық субстанция	Pd, Ni	As	Ni	жоқ
Микрокристалды целлюлоза	жоқ	As, Cd, Hg, Pb	Нет	жоқ
Лактоза	жоқ	As, Cd, Hg, Pb	Нет	жоқ
Кальций фосфаты	жоқ	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	жоқ
Кросповидон	жоқ	As, Cd, Hg, Pb	Нет	жоқ
Магний стеараты	жоқ	As, Cd, Hg, Pb	Ni	жоқ
Гидроксипропил-метилцеллюлоза	жоқ	As, Cd, Hg, Pb	Нет	жоқ
Титан диоксиді	жоқ	As, Cd, Hg, Pb	V	жоқ
Темір тотығы	жоқ	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	жоқ

Бағалау кезінде қосымша талдауды қажет ететін элементтердің жеті ықтимал қоспалары анықталды. Белгілі бір элементтердің үш қоспасы бірден бірнеше компоненттерден табылды. Өтініш беруші жеткізушілерден және жарияланған мәліметтер мен ғылыми медициналық әдебиеттерден ақпарат жинау арқылы тәуекелдерді бағалауды жалғастырды. Тәуекелдерді бағалау процесінде алынған жеке

компоненттерге арналған деректер 8-кестеде келтірілген. Күнделікті ағзаға түсетін элементтердің қоспаларының жиынтық массалары компонентті күнделікті тұтынуды элементтердің қоспаларының концентрациясына көбейту арқылы есептеледі.

Тәуекелдерді бағалаудағы келесі қадам-8-кестедегі ақпаратты пайдалана отырып, дәрілік препараттағы элементтердің қоспаларының өлшенген немесе болжамды құрамын бақылау шекті мәнімен салыстыру және тиісті әрекеттерді таңдау.

8-кесте

Элементтер қоспаларын бағалау (дәрілік препараттың құрамындағы барлық элементтер қоспаларының жалпы тәуліктік түсуінде әрбір қоспаның тәуліктік түсуін бағалау)

Комп онент	Тәулі ктік түсуі, г	Өлшенген концентрация (мкг/г)							Элементтер қоспаларының тәуліктік түсуінің жиынтық массасы, мкг						
		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Белсе нді фарм ацевт икал ы қ субст анци я	0,2	<LoQ *	0,5	<LoQ	<LoQ	20	<LoQ	50	0	0,1	0	0	4	0	10
Микр окрис тал-л ическ а я целл юлоз а	1,1	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ	0,11	0,11	0,11	0,11	0	0	0
Лакт оза	0,45	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ	0,045	0,045	0,045	0,045	0	0	0
Каль ций фосф аты	0,35	1	1	1	1	**	10	5	0,35	0,35	0,35	0,35	0	3,5	1,75
Крос пови дон	0,265	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ	0,026 5	0,026 5	0,026 5	0,026 5	0	0	0
Магн ий стеар аты	0,035	0,5	0,5	0,5	0,5	**	<LoQ	0,5	0,017 5	0,017 5	0,017 5	0,017 5	0	0	0,017 5
Гидр окси- проп илме	0,06	0,1	0,1	0,1	0,1	**	<LoQ	<LoQ	0,006	0,006	0,006	0,006	0		0

Hg	жоқ	қоспа барлық қосалқы заттарда бақыланады	жоқ	жоқ	0,7	иә	9	бақылаудың қосымша шаралары талап етілмейді
Pb	жоқ	қоспа барлық қосалқы заттарда бақыланады	жоқ	жоқ	1,2	иә	1,5	бақылаудың қосымша шаралары талап етілмейді
Pd	белсенді фармацевтикалық субстанция катализаторы	жоқ	жоқ	жоқ	4,0	иә	30	бақылаудың қосымша шаралары талап етілмейді
Ni	белсенді фармацевтикалық субстанция катализаторы	3 қосалқы затта бақыланады	жоқ	жоқ	12,5	иә	60	бақылаудың қосымша шаралары талап етілмейді
V	жоқ	3 қосалқы затта бақыланады	жоқ	жоқ	9,5	иә	30	бақылаудың қосымша шаралары талап етілмейді

¹ Дәрілік препараттың компоненттерін оны өндіру кезінде әдейі қосылған кез келген элементтердің қоспаларының бар-жоғын тексеру (негізгі көзі белсенді фармацевтикалық субстанция болып табылады). Бағалау барысында одан әрі қарау үшін пайдаланылатын компоненттер элементтерінің қоспалары көрсетіледі.

² Дәрілік препаратты дайындауда қолданылатын қосалқы заттармен байланысты элементтердің немесе қоспалардың кез келген ықтимал қоспаларын сәйкестендіру. Бағалау барысында одан әрі қарау үшін элементтер қоспаларының көзі (көздері) жазылады.

³ Өндірістік жабдықпен өзара әрекеттесу кезінде препаратқа дәл немесе болжамды түрде енетін элементтердің кез келген қоспаларын сәйкестендіру. Бағалау барысында одан әрі қарау үшін элементтердің нақты қоспалары жазылады.

⁴ Қаптау (тығындау) жүйесінің материалдарымен өзара әрекеттесу кезінде препаратқа дәл немесе болжамды түрде енетін элементтердің кез келген қоспаларын

сәйкестендіру. Бағалау барысында одан әрі қарау үшін элементтердің нақты қоспалары жазылады.

⁵ Дәрілік препараттағы элементтің ықтимал қоспасының жалпы мөлшері әртүрлі компоненттерден алынған қоспаның мөлшерін қосу арқылы есептеледі.

⁶ Дәрілік препараттың компоненттеріндегі қоспалардың элементтердің өзгергіштігі бағаланады.

⁷ Элементтің әрбір анықталған ықтимал қоспасы үшін бақылау шекті мазмұны енгізіледі. Егер өзгергіштік белгілі болса және жол берілетіншектерде болса, элементтің әрбір қоспасы үшін бақылау шекті мөлшерін (жол берілетінтәуліктік әсердің 30% ретінде белгіленген) қолдануға болады.

⁸ Егер 6-бағанның тиісті жолында алынған мән 8-бағанның сол жолындағы бақылау шекті мөлшерінен төмен немесе оған тең болса, қабылданған шаралардың сипаттамасы келтірілмейді. Егер материалдың өзгергіштігі жоғары болса немесе бақылау шекті мөлшері асып кетсе, онда элементтің тиісті қоспасын бақылауға қою қажет.