

# Остаточные растворители

## Фармакопея США – общая глава статьи Фармакопеи с исправлениями <467>



Рисунок 1: GC-2014 и HT200H

### Выполнение требований, предъявляемых к новым методам, при использовании GC-2014 и HT200H производства компании «Шимадзу»

**О**статочные растворители – это остатки химических веществ в лекарственных веществах и лекарственных препаратах, содержащиеся в значительных количествах, которые являются побочными продуктами производства или образуются при упаковке и хранении. Производитель лекарственных препаратов обязан гарантировать, что данные остаточные вещества удалены или присутствуют только в ограниченных концентрациях. В Фармакопее США (USP) недавно была переработана, посредством принятия рекомендаций Международного комитета по гармонизации (ICH) Q3C, Общая глава <467> об анализе остаточных растворителей. В новую редакцию включены также методы анализа

для идентификации, контроля и количественного определения остаточных растворителей, которые были взяты из Европейской Фармакопеи (ЕФ). Данная редакция, вступившая в силу с 1 июля 2008 г., заменяет ранее применявшиеся методы и в значительной степени повышает требования, которым должны удовлетворять фармацевтические компании, чтобы доказать соответствие всех лекарственных препаратов (не только новых) допустимым пределам согласно главе <467>. Согласно изменениям, число растворителей, которые необходимо тестировать, увеличивается с семи до пятидесяти девяти.

Хотя большинство компаний располагают исчерпывающими данными о растворителях, применяемых в производстве своих АФИ, данных о растворителях, присутствующих во вспомогательных веществах, гораздо меньше. Производитель лекарственных препаратов несет ответственность за контроль предельного содержания растворителей. Тестирование необходимо проводить только для тех растворителей, которые применяются в процессе производства или очистки лекарственных веществ, вспомогательных веществ или препаратов. Это дает возможность каждой компании определить, какие растворители она использует в производстве и разработать методики испытаний, отвечающие ее индивидуальным потребностям.

### Растворители и риск для здоровья

Растворители были классифицированы по трем основным категориям в зависимости от связанного с ними потенциального риска для здоровья: Класс 1: Растворители, которые не следует применять в связи с неприемлемой токсичностью или неблагоприятным воздействием на окружающую среду. Класс 2: Растворители, которые следует ограничивать в связи со свойственной им токсичностью. Класс 3: Растворители, которые могут рассматриваться как менее токсичные и несущие меньший риск для здоровья человека.

### Обзор методов

В Фармакопее США предложен метод идентификации, контроля и количественного определения остаточных растворителей. Для растворителей 1 и 2 класса, установленным методом является газохроматографический анализ с пламенно-ионизационным обнаружением (ПИО) и введением паровой фазы либо из воды, либо из органического разбавителя. В статье Фармакопеи предусмотрены две процедуры для качественного анализа: Процедура А предполагает применение фазы G43 (Зеброн ZB-624 или аналогичная), а Процедура В – фазы G16 (Зеброн ZB-WAXplus или аналогичная). Процедура С предназначена для количественного анализа. Первой должна применяться Процедура А. Если определяемая концентрация соединения превышает установленный уровень, то для его идентификации следует применять Процедуру В. Поскольку известно совместное элюирование обеих фаз, ортогональная селективность гарантирует, что совместное элюирование на одной фазе будет исправлено на другой. Ни одна из процедур не является количественной, поэтому для определения концентрации в статье Фармакопеи указана Процедура С, где применяется именно та фаза, которая обеспечивает минимальное совместное элюирование.

**Процедура А:**  
G43 (6%-цианопропил, 94% – диметилполисилоксан)

**Процедура В:**  
G16 (полиэтиленгликоль)

**Процедура С:**  
G43 или G16, в зависимости от процедуры с наименьшим совместным элюированием. Растворители 3 класса могут быть определены согласно <731> по потере массы при сушке, если только не предполагается, что уровень составляет > 5000 мг/кг или 50 мг. Если потеря массы при сушке составляет > 0,5 %, то определение воды следует проводить на основании статьи <921> «Определение воды». Статья Фармакопеи США <467> разрешает применять альтернативные методики при условии, что они прошли надлежащую проверку.

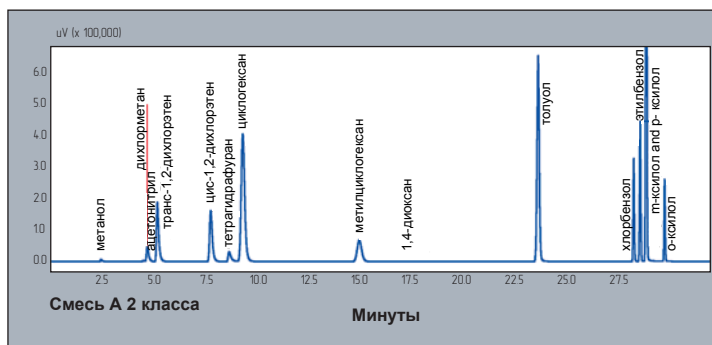


Рисунок 2: Метод USP &lt;467&gt;. Процедура А: Смесь А 2 класса для водорастворимых соединений

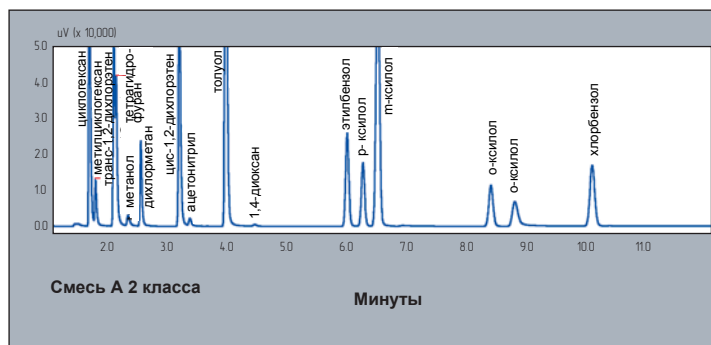


Рисунок 3: Метод USP &lt;467&gt;. Процедура В: Смесь А 2 класса для водорастворимых соединений

Однако окончательными являются только те результаты, которые были получены при помощи процедур, приведенных в общей главе. Результаты, полученные альтернативным методом, нужно будет сравнивать со статьей Фармакопеи, прежде чем они будут приняты Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA).

### Приборы

Все процедуры проводились с использованием прибора GC-2010 производства компании «Шимадзу», парофазного автоматического пробоотборника HT200H (Рисунок 1) и колонок Phenomenex GC.

GC-2010 компании «Шимадзу» обладает техническими характеристиками высокого уровня для решения любых аналитических задач, включая быстрое функционирование ГХ с постоянным временем фильтрации и частотой выборки 4 мс и 150 Гц, соответственно для всех ГХ детекторов.

Парофазный автоматический пробоотборник HT200H был разработан специально для удовлетворения требований Общей главы <467>. Чувствительность и воспроизводимость были тщательно оценены во многих лабораториях по всему миру, чтобы обеспечить унифицированность метода. Пробоотборник также продемонстрировал свои эксплуатационные характеристики при анализе лекарственных веществ, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов. Во всех случаях он показывал абсолютно непротиворечивые данные.

### Процедура А – идентификация [растворители 1 и 2 класса]

- Требования к пригодности системы: отношение «сигнал-шум» для 1,1,1-трихлорэтана > 5
- отношение «сигнал-шум» для каждого пика растворителя 1 класса должно быть > 3
- разрешение между ацетонитрилом и метилена хлоридом > 1,0
- При установленных предельных уровнях концентрации отношение «сигнал-шум» для 1,1,1-трихлорэтана составляло 59,9; а для всех прочих веществ превышало 3. Разрешение между ацетонитрилом и метилена хлоридом составляло 1,71 (Рисунок 2).

### Условия

**Газовый хроматограф:** «Шимадзу» GC-2010  
**Дозирование:** Расщепление 5 : 1 при 140 °С, 1 мл  
**Газ-носитель:** Гелий при 35 см/с (постоянная линейная скорость)  
**Программа термостатирования:** 40 °С в течение 20 мин до 240 °С при 10 °С/мин в течение 20 мин  
**Детектор:** ПИД при 250 °С  
**Парофазный автоматический пробоотборник HT200H:** кондиционирование при 80 °С в течение 60 минут, шприц при 85 °С, 0,5 мин в двухпозиционном шейкере, промывка 1 мин  
**Колонка:** Зеброн ZB-624, 30 м x 0,32 мм x 1,8 мкм

### Процедура В – подтверждение [растворители 2 и 3 класса]

- Требования к пригодности системы: отношение «сигнал-шум» для бензола > 5
- отношение «сигнал-шум» для каждого пика растворителя 1 класса должно быть > 3
- разрешение между ацетонитрилом и трихлорэтиленом хлоридом > 1,0

- При установленных предельных уровнях концентрации отношение «сигнал-шум» для бензола составляло 104,2; а для всех прочих веществ превышало 3. Разрешение между ацетонитрилом и трихлорэтиленом хлоридом составляло 1,52 (Рисунок 3).

### Условия

**Газовый хроматограф:** «Шимадзу» GC-2010  
**Дозирование:** Расщепление 5 : 1 при 140 °С, 1 мл  
**Газ-носитель:** Гелий при 35 см/с (постоянная линейная скорость)  
**Программа термостатирования:** 50 °С поддерживается в течение 20 мин, до 165 °С при 6 °С/мин – поддерживается в течение 20 мин  
**Детектор:** ПИД при 250 °С  
**Парофазный автоматический пробоотборник HT200H:** кондиционирование при 80 °С в течение 60 минут, шприц при 85 °С, 0,5 мин в двухпозиционном шейкере, промывка 1 мин  
**Колонка:** Зеброн ZB-WAXplus, 30 м x 0,32 мм x 0,25 мкм

### Условия

Всем фармацевтическим компаниям следует как можно скорее определить, как изменения, внесенные в Общую главу <467>, повлияют на их методику испытаний. Чем больше вспомогательных веществ использует компания и чем с большим количеством веществ работает, тем больше усилий будет потрачено на обеспечения соответствия требованиям новой методики. Новые нормативы USP направлены на повышение безопасности пациентов и должны быть введены в отношении всех препаратов – как существующих, так и новых. Хотя в USP предложен метод тестирования, который можно применять для идентификации и количественного определения большинства растворителей

1 и 2 класса, данный способ может быть усовершенствован в зависимости от потребностей каждой компании. Однако если компания изменяет любую из процедур, указанных в <467>, следует провести полную проверку нового метода. В готовой лекарственной форме необходимо оценивать содержание только тех растворителей, которые применялись в процессе производства.

Для наилучшего решения каждая компания должна рассматривать количество проб, время анализа, проверку метода, точность, правильность и стоимость оборудования. Как только установлены технические характеристики метода, важно также определить, может ли данный метод быть перенесен на другие промышленные предприятия. Есть ли у них знания и приборы для внедрения данного метода?

Изменения в статье Фармакопеи <467> вступили в силу 1 июля 2008 г., и теперь важно сформулировать стратегию для установления соответствия данным требованиям. В ходе этого процесса, несомненно, возникнет много вопросов и проблем. Для решения максимального количества поставленных задач USP в новом методе чрезвычайно важен диалог между представителями отрасли и USP.

Сочетание прибора GC-2010 компании «Шимадзу» с парофазным автоматическим пробоотборником HT200H представляет собой экономичное решение, позволяющее удовлетворить потребность в статическом парофазном введении с ГХ анализом.