

О.А. Завада ¹, И.А. Журавель ²

Украина, г. Харьков

¹Харьковский национальный медицинский университет,²Харковская медицинская академия последипломного образования**ОСТАТОЧНЫЕ КОЛИЧЕСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ КАК ОДИН ИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА АФИ**

В данной работе приведена методика определения остаточных количеств органических растворителей в новой субстанции 3-(трифтороацетил)имидазо[1,2-а]пиримидина методом газовой хроматографии.

Ключевые слова: показатель качества, активный фармацевтический ингредиент, раствор, хроматографическая система.

Введение. В последние годы в Украине наблюдается процесс реформирования системы нормативно-правового и нормативно-технического упорядочения в фармацевтическом секторе, который направлен на создание законодательной базы адаптированной к требованиям Европейского Союза (ЕС). Значительные успехи достигнуты в вопросах гармонизации в сфере регулирования контроля качества лекарственных средств.

Особое место в контроле качества занимает стандартизация новых биологически активных соединений, которые перспективны как потенциальные лекарственные средства. Под стандартизацией лекарственных препаратов понимают процесс определения качественных или количественных показателей, характеризующих их свойства. Следует отметить, что одним из самых важных этапов в разработке и внедрении в производство новых лекарственных средств является разработка методик контроля их качества, которая обеспечивает их безопасность.

Одним из основных показателей качества активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) является показатель «остаточные количества органических растворителей». Содержание остаточных количеств органических растворителей должно контролироваться во всех действующих и вспомогательных веществах лекарственных препаратов. Это обусловлено тем, что в процессе производства субстанций и лекарственных препаратов (ЛП) используют различные органические растворители, остаточные количества которых, как правило, присутствуют и в конечном продукте. В связи с тем, что многие из органических растворителей имеют токсические свойства, содержание их в лекарствах подлежит обязательной регламентации, что отражено в монографиях фармакопеи.

ГФУ содержит статью «Остаточные количества органических растворителей», в которой регламентируется данный показатель для субстанций и ЛП, в процессе производства которых используют органические растворители. Данная монография устанавливает пределы предельного содержания органических растворителей, которые чаще всего применяются в процессе синтеза биологически активных веществ. Для производителей АФИ обязательным является включение этого показателя контроля качества в спецификацию методик контроля качества ЛП, либо обоснование в случае отсутствия данного показателя.

Целью данной работы было определение остаточных количеств органических растворителей в новой субстанции 3-(трифтороацетил)имидазо[1,2-а]пиримидина методом газовой хроматографии.

Материалы и методы. Методы контроля качества АФИ проводили согласно рекомендаций, приведенных в ГФУ [1–4], раздел «СУБСТАНЦИИ^Н». Определение остаточных количеств органических растворителей проводили методом газовой хроматографии.

Объектом исследования является субстанция, которая обладает противогрибковым действием – 3-(трифтороацетил)имидазо[1,2-а]пиримидин.

Результаты. В спецификацию проекта методик контроля качества на субстанцию внесен показатель качества «Остаточные количества органических растворителей». Заключительной стадией синтеза субстанции 3-(трифтороацетил)имидазо[1,2-а]пиримидина является дополнительная очистка, перекристаллизацией из 2-пропанола, поэтому в данном тесте целесообразно контролировать лишь 2-пропанол. В соответствии с требованиями общей статьи ГФУ 2-пропанол относится к растворителям 3 класса (малотоксичные растворители), нормирование концентрации которого должно быть меньше 0.5% (5000 ppm).

С учетом требований статьи ГФУ для определения количества остаточных органических растворителей был предложен метод газовой хроматографии. В проект методик контроля качества была внесена методика в следующей редакции:

«Испытание проводят методом газовой хроматографии в соответствии с требованиями ГФУ* 2.4.24, 5.4, 2.2.28.

Испытуемый раствор. Около 1 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляют 8 мл диметилформамида *P*, перемешивают до полного растворения. Доводят объем раствора диметилформамидом *P* до метки и перемешивают. Срок годности испытуемого раствора – 7 часов.

Раствор сравнения (а). В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 50 мл диметилформамида *P*, добавляют около 5,0 г 2-пропанола *P* и перемешивают, доводят объем раствора диметилформамидом *P* до метки и снова перемешивают.

Раствор сравнения (b). 1 мл раствора сравнения (а) переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора диметилформамидом *P* до метки и перемешивают.

Раствор сравнения (с). 5 мл раствора сравнения (b) переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора диметилформамидом *P* до метки и перемешивают. Срок годности раствора сравнения (с) – 3 суток.

В качестве бланк-раствора используют тот же диметилформамид.

Условия хроматографии:

– детектор ПИД (пламенно-ионизационный);

– колонка кварцевая капиллярная размером 30 м x 0,53 мм, с толщиной слоя 1 мкм или аналогичная;

– температура колонки – 40 °С (4 мин), прирост температуры 15 °С/мин до 120 °С (выдержка 1 мин), 15 °С/мин до 170 °С (выдержка 10 мин);

- температура инжектора – 200 °С;
- температура детектора – 250 °С;
- газ-носитель – азот;
- скорость газа-носителя – 5 мл/мин;
- деление потока 1: 5;
- объем пробы, вводимой: 1 мкл.

Проверка пригодности хроматографической системы. Хроматографируют раствор *сравнения (с)* 3 раза.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- относительное стандартное отклонение площадей пика 2-пропанола должно быть не более 10%.
- отношение сигнал/шум для пика 2-пропанола должно быть не менее 9.

Хроматографируют бланк-раствор (диметилформамида).

Последовательно хроматографируют равные объемы бланк-раствора, раствора сравнения (с) и испытуемого раствора по 2 раза.

Содержание 2-пропанола в субстанции (X), в процентах, вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S \cdot m_0 \cdot 1 \cdot 5 \cdot 10 \cdot 100}{S_0 \cdot m \cdot 100 \cdot 10 \cdot 100} = \frac{S \cdot m_0}{S_0 \cdot m \cdot 20},$$

где S – средняя площадь пика 2-пропанола, исчисленная с хроматограмм испытуемого раствора;

S₀ – средняя площадь пика 2-пропанола, исчисленная с хроматограмм раствора сравнения (с);

m – масса навески субстанции, в граммах;

m₀ – масса навески 2-пропанола, взятая для приготовления раствора сравнения (а), в граммах.

Содержание 2-пропанола в субстанции должно быть не более 0,5% (5000 ppm).

Результаты испытания считаются достоверными, если выполняются требования теста "Проверка пригодности хроматографической системы». С целью выполнения требований теста допускается корректировка условий хроматографии».

Выводы. Стандартизация является неотъемлемой частью на всех этапах жизненного цикла лекарственных препаратов. На стадии фармацевтической разработки важным является контроль качества принципиально новых фармацевтических субстанций, формирование спецификации. Одним из основных показателей качества АФИ является тест «Остаточные количества органических растворителей». В работе методом газовой хроматографии установлено содержание остаточных количеств органических растворителей в впервые синтезированной субстанции 3-(три-фторо-ацетил)имидазо[1,2-а]пиримидина, обнаружено, что содержание 2-пропанола не превышает допустимые пределы и составляет 0,4%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Государственная Фармакопея Украины / Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр». – 1-е изд. – Харьков: РІРЕГ, – 2004. – 520 с.
- 2 Государственная Фармакопея Украины / Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр». – 1-е изд. – Харьков: РІРЕГ, 2001. – Дополнение 2. – Харьков: Государственное предприятие «Научно-экспертный фармакопейный центр», 2008. – 620 с.
- 3 Государственная Фармакопея Украины / Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». – 1-е изд. – Дополнение 3: Пер. с укр. – Харьков: Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». – 2010. – 288 с.
- 4 Государственная Фармакопея Украины / Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». – 1-е изд. – Харьков: РІРЕГ, 2001. – Дополнение 4. – Харьков: Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». – 2011. – 540 с.

О.А. Завада¹, И.А. Журавель²

Украина, Харьков қ.

¹Харьков ұлттық медициналық университеті,

²Харьков медициналық дипломнан кейінгі білім беру академиясы

ОРГАНИКАЛЫҚ ЕРІТКІШТЕРДІҢ ҚАЛДЫҚ МӨЛШЕРІ БФИ САПА КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ БІРІ РЕТІНДЕ

Түйін. Бұл мақалада 3-(трифторо-ацетил)имидазо[1,2-а]пиримидин жаңа субстанцияда органикалық еріткіштердің қалдық мөлшерін газды хроматография әдісімен анықтау әдістемесі келтірілген.

Түйінді сөздер: сапа көрсеткіші, белсенді фармацевтикалық ингредиент, ерітінді, хроматографиялық жүйе.

O.A. Zavada¹, I.A. Juravel²

Ukraine, Kharkov city

¹Kharkov National Medical University,

²Harkov Medical Academy of Postgraduate Education

RESIDUAL QUANTITIES OF ORGANIC SOLVENTS AS AN INDICATOR OF QUALITY OF API

Resume. In this article, a procedure is given for determining the residual amounts of organic solvents in the new substance 3-(tri-fluoro-acetyl) imidazo [1,2-a] pyrimidine by gas chromatography.

Key words: quality index, active pharmaceutical ingredient, solution, chromatographic system.