

УДК 615.2/3.011.17:546.3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В СУБСТАНЦИЯХ ДИКЛОФЕНАКА НАТРИЯ

© 2004 г. Н.П. Садчикова, А.Б. Белов, Т.М. Карманова

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
Институт стандартизации лекарственных средств ФГУ "НЦЭСМП", Москва*

Целью работы являлось определение остаточных количеств органических растворителей в субстанциях диклофенака натрия различных производителей. Для получения результатов использовался метод газо-жидкостной хроматографии. Полученные результаты показали, что в исследуемых субстанциях присутствуют растворители 2 и 3 класса токсичности в количествах, не превышающих регламентируемые нормы.

Вопросы стандартизации и контроля качества лекарственных средств продолжают оставаться актуальными. Это обусловлено рядом причин:

- 1) увеличением общего числа зарегистрированных в РФ лекарственных средств – за последние пять лет с 3,5 тысяч до 13,5 тысяч, поступающих, как правило, от различных производителей;
- 2) введением в медицинскую практику высокоактивных веществ, принадлежащих к новым классам природных и синтетических соединений;
- 3) экономическими изменениями на фармацевтическом рынке за счет включения в сферу обращения на международном и региональном уровнях лекарственных веществ (субстанций), наряду с готовыми лекарственными средствами.

Высокий уровень качества действующих и вспомогательных субстанций, используемых для их производства, является одним из условий, обеспечивающих эффективность и безопасность готовых лекарственных средств. Этот уровень гарантируется совокупностью таких критериев и норм, которые позволяют судить об уровне технологии их получения и соответствии по качеству тем образцам, которые были предъявлены для регистрации. Одним из таких показателей качества является содержание остаточных органических растворителей. Контроль на содержание органических растворителей должны подвергаться лекарственные и вспомогательные вещества, а также лекарственные формы независимо от способа применения, если при их получении или очистке используются органические растворители, или они могут образовываться в процессе производства. При этом существенное значение приобретает идентификация таких растворителей, что позволяет судить об уровне производственного процесса. Нормы содержания остаточных органических раствори-

телей в субстанциях должны быть обоснованы с учетом степени токсичности каждого из них для человека и окружающей среды [3]. Наряду с этим данный критерий должен соответствовать той максимальной суточной дозе, которая в виде соответствующей лекарственной формы может быть принята больным. Это связано с подходом к оценке качества субстанций в связи с их целевым использованием, широко распространенным в мировой практике. При таком подходе ответственность за качество исходных материалов (субстанций и вспомогательных веществ) возложена на изготовителя готовых лекарственных форм.

Одной из форм государственного контроля и надзора в области обеспечения качества фармацевтических субстанций являются фармакопейные стандарты [2]. Способом решения данной проблемы является повышение фармакопейных требований в части определения следов растворителей. За основу может быть взята Европейская фармакопея [1].

Согласно проведенному анализу в области производства фармацевтических субстанций в РФ [4], за последние годы основная часть готовых лекарственных средств (75%) производилась из импортных субстанций. Импорт фармацевтических субстанций превратился из средства дополнения отечественного ассортимента мировыми фармацевтическими новинками в средство заполнения пустот, образовавшихся в отечественном ассортименте в результате прекращения выпуска российским фармацевтическим заводами традиционно производимых субстанций.

В настоящее время заключение о качестве субстанций зарубежного производства строится на результатах анализа образцов на соответствие их требованиям утвержденной нормативной документации фирм или монографиям зарубежных фармакопей, а

в отдельных случаях и требованиям отечественной нормативной документации на идентичное лекарственное вещество. Принимая во внимание то обстоятельство, что эти документы, как правило, содержат ограниченное число показателей и не позволяют судить о технологии получения субстанции, окончательный вывод об уровне ее качества носит весьма предварительный характер.

Диклофенак натрия является производным фенилуксусной кислоты, наиболее широко используемым в качестве нестероидного противовоспалительного средства [5]. В РФ зарегистрировано 8 субстанций диклофенака натрия, производимых отечественными и зарубежными фирмами.

Известно, что в процессе производства субстанции диклофенака натрия используются органические растворители (спирт изопропиловый, толуол, гексан, диметилформамид, анилин, метилэтилкетон и др.). В большинстве нормативных документов фирм-производителей, регламентирующих качество субстанций, зарегистрированных в РФ, предусмотрен показатель "Потеря в массе при высушивании" с нормативом "Не более 0,5%". Такой норматив отражает требования статьи Европейской фармакопеи по нормированию остаточных органических растворителей в фармацевтических препаратах, если растворители относятся к третьему классу по критерию токсичности [6]. В этой связи представляют интерес исследования по идентификации и количественному определению органических растворителей в субстанциях диклофенака натрия. Наиболее пригодным для этой цели является метод газо-жидкостной хроматографии [3].

В данной статье представлены данные по определению остаточного содержания органических растворителей в субстанциях диклофенака натрия, выпускаемых различными производителями.

Условия проведения анализа:

1. Требования к прибору.

Газовый хроматограф с программированием температуры, снабженный:

- а) инжектором со стеклянной вставкой, препятствующей контакту пробы с металлическими поверхностями, который обеспечивает работу в режимах "с расщеплением потока" и "без расщепления потока";
- б) пламенно-ионизационным детектором;
- в) капиллярной колонкой из плавленного кварца длиной 30 м и внутренним диаметром 0,32 мм, покрытой неподвижной фазой, содержащей 5% полицианопропилфенилсилоксана и 95% полидиметилсилоксана (CP Sil 8 CB Chrompack, Rtx-5 Restek, DB-5 J&W Scientific);
- г) газ-носитель: азот.

Калибровка прибора.

Для подтверждения линейной зависимости отклика детектора от концентрации и вычисления фактора отклика детектора для каждого определенного растворителя используется метод абсолютной градуировки (ГФ XI, вып. 1, с. 109) с помощью стандартных образцов А, Б, В. Линейная зависимость на примере бензола и изобутанола показана на рисунке 1.

2. Приготовление испытуемой пробы.

Подготовка пробы на исследование содержания остаточных органических растворителей осуществлялась следующим методом:

Около 0,5 г испытуемого образца (точная навеска) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 5 мл воды для инъекций, растворяли при постоянном перемешивании в течение 20 минут, осторожно доводили до метки этим же растворителем. Затем фильтровали через бумажный или стеклянный фильтр с размером пор 0,45 мкм. 1 мкл полученного раствора вводили в инжектор хроматографа.

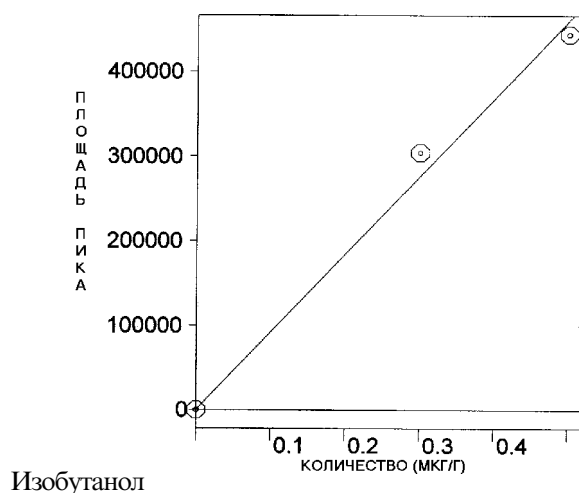
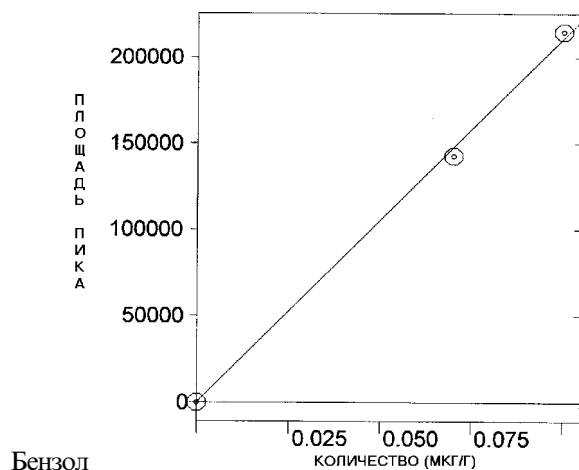


Рис. 1. Линейная зависимость площади пика органического растворителя от его концентрации.

Результаты определения остаточных органических растворителей в субстанциях диклофенака натрия

Происхождение субстанции	Найдено (содержание в ppm)	Регламентируемая норма
Индия (1)	1. ацетон 0,672 2. этилацетат 0,268 3. этанол 0,726 4. н-пропанол 0,781	Потеря в массе при высушивании не более 0,5 %
Россия	1. этанол 1,809	Потеря в массе при высушивании не более 0,5 %
Индия (2)	1. этилацетат 0,236 2. этанол 0,552	Потеря в массе при высушивании не более 0,5 %
Франция	1. ацетон 2,786 2. изопропанол 0,280	Потеря в массе при высушивании не более 0,5 %

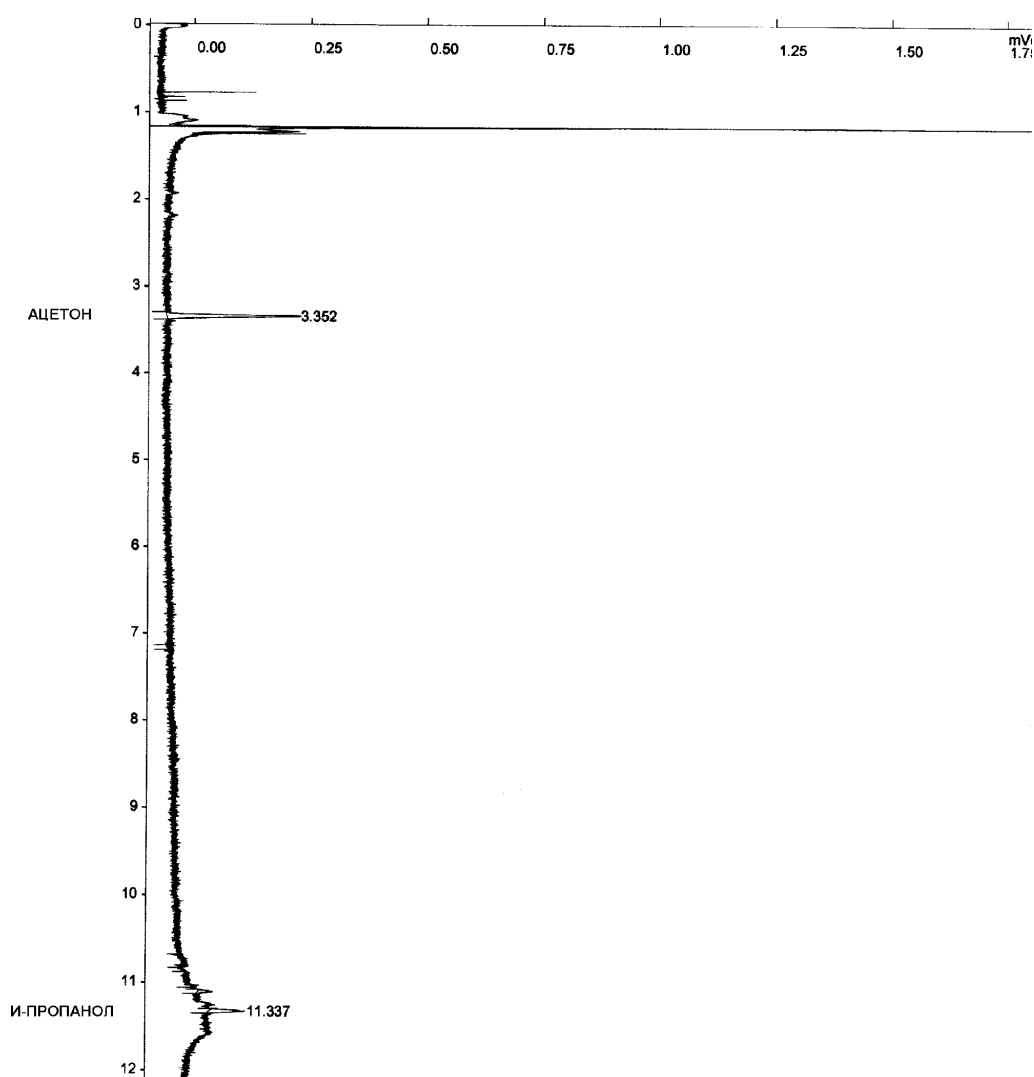


Рис. 2. Хроматограмма образца 4 (произведен во Франции)

3. Приготовление раствора рабочего стандартного образца (РСО).

В мерную колбу вместимостью 100 мл помещали 25 мл охлажденной до 10 °С воды и по 0,2 г (точ-

ная навеска) каждого из ниже перечисленных растворителей: ацетон, ацетонитрил, спирт метиловый, спирт этиловый, спирт бутиловый (нормальный, изо-), спирт бутиловый (нормальный, изо-, трет-),

спирт амиловый (нормальный, изо-), бензол, диэтиламин, гексан, 1,2-дихлорэтан, дихлорметан, хлороформ, этилацетат, толуол, диэтиловый эфир, 1,4-диоксан. Содержимое колбы тщательно перемешивали и доводили объем до метки водой при постоянном помешивании (раствор А). Отбирали 50 мл раствора А, помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки при постоянном помешивании водой (раствор Б). 50 мл раствора Б помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки водой (раствор В).

4. Методика.

Условия хроматографирования:

температура инжектора – 200 °С;

температура детектора – 250 °С;

температура колонки программируется от 35 °С (задержка 3 минуты) до 180 °С со скоростью 8 °С/мин (задержка 9 минут);

линейная скорость потока газа-носителя 1,5 мл/мин.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

– эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по двум рядом стоящим пикам, составляет не менее 1000 теоретических тарелок;

– относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площадей пиков хлороформа, бензола, дихлорметана или 1,4-диоксана не превышает 15%;

– коэффициенты разделения R_s , рассчитанные для пиков хлороформа, бензола, дихлорметана или 1,4-диоксана с пиками ближайших соседей должны быть не менее 3.

5. Идентификация.

Идентификация осуществлялась на основании сопоставления времен удерживания пиков растворителей в испытуемой пробе и соответствующих РСО.

6. Количественное определение.

Количественное определение проводили методом сравнения со стандартным образцом в варианте абсолютной калибровки для каждого исследуемого органического растворителя.

1 мкл фильтрата пробы вводили в хроматограф, получая не менее 5 хроматограмм в указанных выше условиях.

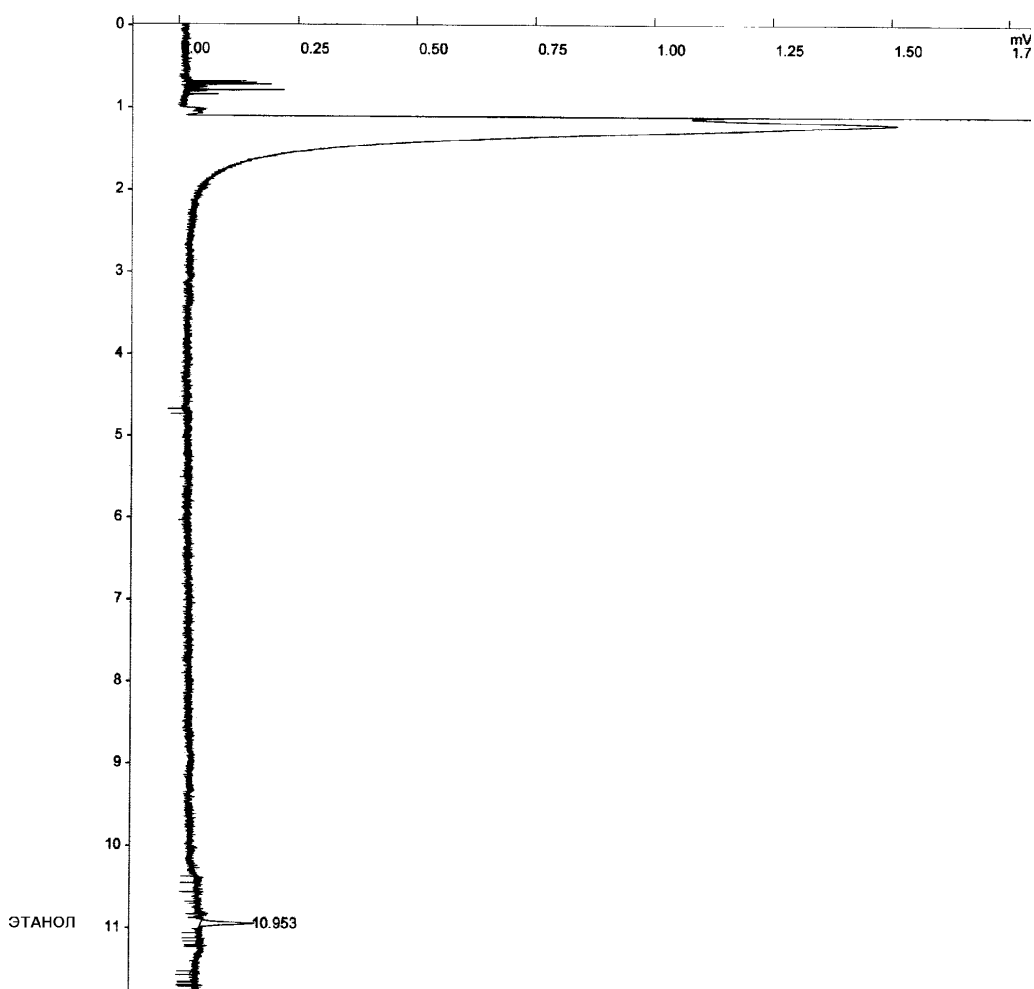


Рис. 3. Хроматограмма образца 2 (произведен в России).

Количественное содержание каждого растворителя X, в ppm, вычисляли по формуле:

$$X = \frac{S_{исп} \times C \times 1000 \times V}{S_{ст} \times a},$$

где:

$S_{исп}$ – площадь пика на хроматограмме испытуемого раствора;

$S_{ст}$ – площадь пика на хроматограмме стандартного раствора;

C – концентрация испытуемого раствора, мг/мл;

V – объем разведения при приготовлении испытуемого раствора, мл

a – навеска испытуемого вещества, мг

1000 – коэффициент пересчета мг в мкг.

Результаты по определению содержания остаточных растворителей в субстанциях диклофенака натрия представлены в Таблице 1.

Хроматограммы образцов субстанций, произведенных во Франции и России, представлены на рисунках 2 и 3 соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа в 3-х из 4-х исследуемых субстанций диклофенака натрия был обнаружен этанол – растворитель 3 класса с низким токсическим потенциалом (нормируется по правилам GMP или другими требованиями качества).

Кроме того, в исследуемых субстанциях присутствуют ацетон, пропанол (нормальный и изо-), этилацетат. Все они относятся к растворителям 3 класса с низким токсическим потенциалом.

Полученные результаты содержания остаточных растворителей (в ppm и %) в субстанциях диклофенака натрия не превышают регламентируемые нормы.

Присутствие в субстанциях диклофенака натрия этанола объясняется непосредственным участием его как на основной стадии процесса производства данного препарата, так и на последней стадии очистки, включающей перекристаллизацию из данного растворителя.

Таким образом, присутствие во всех исследуемых образцах этанола говорит о сходстве технологии их получения, а наличие ацетона, пропанола и этилацетата подтверждает различные условия перекристаллизации конечного продукта в условиях производства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Мешковский А.П.* Качество субстанций и Провила GMP – мнимая несовместимость // Ремедиум. -1999. -№ 7-8. -с. 28-29.
2. *Мешковский А.П.* Обеспечение качества фармацевтических субстанций за рубежом – сегодня и завтра // Фарматека. -2000. -№ 1. -с. 29-34.
3. ОФС 42-0004-00 “Остаточные органические растворители”.
4. Потеря промышленного потенциала производства фармацевтических субстанций – факторы угрозы стратегической безопасности России. Проблема и пути решения / *Ю. Т. Калинин, А.И. Мачула, М.И. Григорьев, М.М. Саповский* и др. // Химико-фармацевтический журнал. -2000. -т. 34. -№ 9. -с. 49-54.
5. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Клиническая фармакология – врачу. -Смоленск, 1997. -с. 40-41.
6. European Pharmacopoeia 1997.