



ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России



PerLek

# ОБЩИЙ ПОДХОД К ОФОРМЛЕНИЮ ПОКАЗАТЕЛЯ «РОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕСИ» В НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ

Ваганова Ольга Александровна, начальник лаборатории  
биотехнологических препаратов Испытательного центра  
экспертизы качества лекарственных средств  
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

25.04.2023

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Унифицировать оформление раздела нормативной документации для показателя «Родственные примеси» для метода ВЭЖХ

Исключить возможность двойного толкования текстов методик

Учесть положения и требования:

- *Руководства по экспертизе лекарственных средств*
- *Государственной фармакопеи Российской Федерации*
- *Фармакопеи ЕАЭС*
- *Решение № 151 ЕАЭС*

Учесть обобщённый опыт экспертов

**ХОРОШО ИЗЛОЖЕННАЯ АНАЛИТИЧЕСКАЯ МЕТОДИКА – 50% УСПЕХА**





## В РАЗДЕЛ ПРОЕКТА НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ВКЛЮЧАТЬ СЛЕДУЮЩИЕ БЛОКИ:

1. «Нормы».
2. «Метод»
3. «Перечень примесей».
4. «Оборудование».
5. «Материалы»
6. «Реактивы»
7. «Стандартные образцы»
8. «Приготовление растворов»
9. Условия хроматографирования.
10. Идентификация пиков
11. Проведение испытания/Последовательность хроматографирования
12. Проверка пригодности хроматографической системы
13. Разметка пиков и интегрирование
14. Оценка результата
15. Рисунки хроматограмм

ВСЕ РАЗДЕЛЫ И ПОДРАЗДЕЛЫ СЛЕДУЕТ НУМЕРОВАТЬ ДЛЯ ЛУЧШЕЙ СТРУКТУРИРУЕМОСТИ ТЕКСТА И УДОБСТВА ВОСПРИЯТИЯ. ТАКЖЕ ЭТО ОБЛЕГЧИТ УСТАНОВКУ ВНУТРЕННИХ ССЫЛОК В РАЗДЕЛЕ ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ.



УКАЗЫВАЮТСЯ ДОПУСТИМЫЕ НОРМЫ СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСЕЙ В СООТВЕТСТВИИ С ДАННЫМИ СПЕЦИФИКАЦИИ

НАПРИМЕР:

<i>Нормы.</i>		
Примесь диастереомера		не более 0,50%
Примесь А		не более 1,0%
Единичная неидентифицированная примесь		не более 0,10%
Сумма примесей		не более 2,0%

В ДАННОМ ПОДРАЗДЕЛЕ УКАЗЫВАЮТ МЕТОД И ПРИВОДЯТ ССЫЛКУ НА СООТВЕТСТВУЮЩУЮ ОФС ГФ РФ ИЛИ ФЕАЭС. УКАЗАНИЕ ТИПА ХРОМАТОГРАФИИ И ИСПОЛЬЗУЕМОГО ДЕТЕКТОРА (КРАТКО) ТАКЖЕ НЕ БУДЕТ ЛИШНЕЙ ИНФОРМАЦИЕЙ В ДАННОМ ПУНКТЕ.

НАПРИМЕР:

Метод.

Определение проводят методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием в соответствии с ГФ РФ ОФС.1.2.1.2.0001.15 «Хроматография».



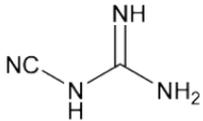
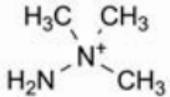
ПРИВОДЯТСЯ НАИМЕНОВАНИЕ И СТРУКТУРНЫЕ  
ФОРМУЛЫ ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ,  
НОРМИРУЕМЫХ ПРИМЕСЕЙ:

ТАКЖЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРИВОДИТЬ НАИМЕНОВАНИЕ И  
ФОРМУЛУ ВЕЩЕСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В КАЧЕСТВЕ РЕФЕРЕНСНЫХ  
ВЕЩЕСТВ В МЕТОДИКЕ, НО НЕ ВХОДЯЩИХ В СПЕЦИФИКАЦИЮ



ДАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПОМОГАЕТ В  
ТОМ ЧИСЛЕ ВЫЯВИТЬ ОШИБКИ,  
СВЯЗАННЫЕ С ПРЕДСТАВЛЕНИЕМ НЕ ТЕХ  
СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ, КОТОРЫЕ  
НУЖНЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРТИЗЫ.

НАПРИМЕР:

<i>Примеси.</i>		
Примесь А метформина (1-цианогуанидин)		Продукт деградации
1,1,1-триметилгидразиний		Примесь синтеза



УКАЗЫВАЕТСЯ КЛЮЧЕВОЕ ОБОРУДОВАНИЕ,  
НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ.

НАПРИМЕР:

*Оборудование.*

1. Хроматографическая система с бинарным градиентным насосом со смешением при высоком давлении, WATERS ACQUITY UPLC, замена недопустима;
2. Мешалка магнитная с нагревом. (Biosan MSH-300 или аналогичная);
3. УЗ-ванна;
4. Центрифуга;

....



ДАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПОМОГАЕТ,  
ПРЕДУПРЕДИТЬ НЕВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ  
МЕТОДИКИ, СВЯЗАННУЮ С ОТЛИЧИЯМИ В  
РАБОТЕ ОБОРУДОВАНИЯ РАЗНЫХ  
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ.

НАПРИМЕР, СУЩЕСТВУЮТ ОТЛИЧИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ФАКТИЧЕСКОГО ГРАДИЕНТА РАСТВОРИТЕЛЕЙ ПО ОДНОЙ И ТОЙ ЖЕ ГРАДИЕНТНОЙ ПРОГРАММЕ ЭЛЮИРОВАНИЯ ДЛЯ ВЭЖХ-СИСТЕМ ОТ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ. В РЯДЕ СЛУЧАЕВ ЭТО ПРИВОДИТ К НЕВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ НА ПРИБОРАХ ДРУГИХ МАРОК. ПИКИ, РАЗДЕЛЯЮЩИЕСЯ С ТРЕБУЕМЫМ РАЗРЕШЕНИЕМ НА ХРОМАТОГРАФЕ СИСТЕМЫ «В», ЭЛЮИРУЮТСЯ СОВМЕСТНО ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ХРОМАТОГРАФА СИСТЕМЫ «А» ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОДНОЙ И ТОЙ ЖЕ КОЛОНКИ И ОДНИХ И ТЕХ ЖЕ РАСТВОРИТЕЛЕЙ. **ОДНАКО СТОИТ НЕ ЗЛОУПОТРЕБЛЯТЬ УКАЗАНИЕМ О НЕДОПУСТИМОСТИ ЗАМЕНЫ И ПРИВОДИТЬ ЕГО ТОЛЬКО В ТЕХ СЛУЧАЯХ, КОГДА ЭТО ДЕЙСТВИТЕЛЬНО НЕОБХОДИМО.**



## В ПОДРАЗДЕЛЕ «МАТЕРИАЛЫ» РЕКОМЕНДУЕТСЯ УКАЗЫВАТЬ КЛЮЧЕВЫЕ РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ:

- хроматографические колонки;
- предколонки и держатели предколонок;
- мембранные фильтры с указанием материала мембраны и диаметра пор;
- картриджи для твердофазной экстракции или обессоливания;
- диализные мешки и т. д.



Чем реже используется в практике материал, тем подробнее следует описать и все связанные с его использованием части и также включить их в список. Например, при использовании диализных мешков могут потребоваться специальные зажимы;

## НАПРИМЕР:

### *Оборудование.*

1. Хроматографическая колонка (LiChrosphere 60 RP-select B, 4,0×125 мм, 5,0 мкм, Merck, США, кат. № 1.50981.0001 или аналогичная);
2. Хроматографическая предколонка (LiChrosphere 60 RP-select B, 4,0×4,0 мм, 5,0 мкм, США, кат. № 1.50957.0001);
3. Фильтр с диаметром пор не более 0,45 мкм с мембраной из гидрофильного поливинилиденфторида (Mille-HV, Merck, кат. № SLHVR04NL или аналогичный);
4. Микроцентрифужные пробирки с низким связыванием белка вместимостью 2 мл (Eppendorf Protein LoBind Tube, кат. номер 022431102 или аналогичные).

....

**ОБЯЗАТЕЛЬНО СЛЕДУЕТ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕДКОЛОНОК УКАЗЫВАТЬ ДЕРЖАТЕЛИ ДЛЯ НИХ. ДЕРЖАТЕЛИ НЕ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫ У РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ. СООТВЕТСТВЕННО ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСПЕРТИЗЫ ОНИ МОГУТ БЫТЬ ПРОПУЩЕНЫ НА СТАДИИ ЗАПРОСА МАТЕРИАЛОВ, ЧТО ПРИВЕДЕТ К УВЕЛИЧЕНИЮ СРОКОВ ИЛИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ВОСПРОИЗВЕСТИ МЕТОДИКУ**



## ДЛЯ РЕАКТИВОВ УКАЗЫВАЮТ:

- ЛИТЕРАТУРА ДЛЯ ФАРМАКОПЕЙНЫХ РЕАКТИВОВ (В СЛУЧАЕ ОФОРМЛЕНИЯ ПРОЕКТА НД В РАМКАХ ПОДАЧИ ПО ЕАЭС);
- КВАЛИФИКАЦИЮ;
- ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И КАТАЛОЖНЫЙ НОМЕР;
- CAS-НОМЕР.

## НАПРИМЕР:

### *Реактивы*

Натрия хлорид (CAS 7647-14-5);

Трифторуксусная кислота (Sigma Aldrich, кат. № 299537, CAS 76-05-1)

РНКаза (AppliChem, кат. № А3832, замена недопустима!)

Ацетонитрил для хроматографии

ИЛИ

### *Реактивы.*

*Натрия хлорид Р*

Трифторуксусная кислота (Sigma Aldrich, кат. № 299537 или аналогичный, CAS 76-05-1)

РНКаза (AppliChem, кат. № А3832, замена недопустима!)

*Ацетонитрил для хроматографии Р*



Указание квалификации, производителя и проч. дополнительная информация приводится для реактивов неописанных в Фармакопее, а также если для выполнения испытания критично использовать реактив конкретной марки от конкретного производителя. В последнем случае дополнительно указывают, что реактив замене не подлежит. В иных случаях добавляют указание о возможности проведения испытания с реактивами аналогичного качества;

ЕСЛИ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ И КВАЛИФИКАЦИЯ РЕАКТИВА НЕ УКАЗАНЫ, ТО ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ БУДУТ ИСПОЛЬЗОВАНЫ РЕАКТИВЫ В СООТВЕТСТВИИ С ГФ РФ ИЛИ ФЕАЭС.  
ДЛЯ ФЕАЭС ЭТО КАЧЕСТВА **«АНАЛИТИЧЕСКАЯ СТЕПЕНЬ ЧИСТОТЫ» («ANALYTICAL GRADE»).**



## УКАЗЫВАЮТ СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ, ВЕЩЕСТВА-СВИДЕТЕЛИ, ВЕЩЕСТВА-МАРКЕРЫ:

- НАИМЕНОВАНИЕ ОБРАЗЦА
- ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
- КАТАЛОЖНЫЙ НОМЕР



Если используется стандартный образец, аттестованный самим производителем лекарственного средства, то указывают «стандарт фирмы» и приводят название самой фирмы;

ПРИ УКАЗАНИИ СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ («КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ», «РАСТВОРЕНИЕ», «ОДНОРОДНОСТЬ ДОЗИРОВАНИЯ») УБЕДИТЕСЬ, ЧТО ДАННЫЕ ДОКУМЕНТА НА СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ СОДЕРЖАТ:

**ЧАЩЕ ВСЕГО: СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНОГО ВЕЩЕСТВА «КАК ЕСТЬ» («AS IS»)**

**РЕЖЕ: СОДЕРЖАНИЕ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА СУХОЕ ВЕЩЕСТВО**

ОБЫЧНО ЕСТЬ СТАДИЯ НЕПОСРЕДСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНОЙ ВЛАГИ В МАТЕРИАЛЕ СО ИЛИ ЕГО ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ВЫСУШИВАНИЕ НЕПОСРЕДСТВЕННО ПОСЛЕ ВСКРЫТИЯ УПАКОВКИ.

**НАИМЕНОВАНИЕ ВЕЛИЧИНЫ В ДОКУМЕНТЕ, ТЕКСТЕ МЕТОДИКИ И РАСЧЕТНЫХ ФОРМУЛАХ ДОЛЖНЫ СООТВЕТСТВОВАТЬ ДРУГ ДРУГУ.**

## НАПРИМЕР:

*Стандартные образцы.*

Ибандронат натрия (USP RS, кат № 1335417, или стандарт фирмы ООО «Ромашка» или аналогичного качества);

Стандарт молекулярной массы («Bio-Rad», кат. № 151-1901, замена недопустима);

Стандартный образец примесей транексамовой кислоты (BPCRS, кат. № 734 или аналогичного качества);

Эмтрицитабин (LGC Mikromol, кат. № MM1325.00 или аналогичный).



ПОДРОБНО ОПИСЫВАЮТ ПРИГОТОВЛЕНИЕ ВСЕХ ИСПОЛЬЗУЕМЫХ РАСТВОРОВ, УКАЗЫВАЮТ НАВЕСКИ, ОБЪЕМЫ РАЗВЕДЕНИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ МАНИПУЛЯЦИИ, А ТАКЖЕ СРОКИ ГОДНОСТИ И УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.

## СЛЕДУЕТ УБЕДИТЬСЯ, ЧТО

### **ПО ТЕКСТУ МЕТОДИКИ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ОДНИ И ТЕ ЖЕ НАИМЕНОВАНИЯ РАСТВОРОВ.**

Нередка ситуация, например, когда в методике приготовления раствор назван как «стандартный раствор», а далее по тексту он же подразумевается под наименованием «раствор стандарта» и «раствор сравнения» и «контрольный раствор». В некоторых случаях достоверно сопоставить наименование и раствор не удастся, в частности, когда в качестве «контрольного» предусмотрено использование иного образца, отличного от стандартного;

### **ЧТО МЕТОДИКА ПРИГОТОВЛЕНИЯ СТАНДАРТНОГО РАСТВОРА НЕ ПРОТИВОРЕЧИТ УКАЗАНИЯМ ИЗ СЕРТИФИКАТА СТАНДАРТНОГО РАСТВОРА.**

Например, если стандартный образец охарактеризован по содержанию вещества в одной упаковке (мг во флаконе или в ампуле) и предназначен для полного использования одной упаковки, то не стоит указывать взятие навески. Если же возможно использование разных образцов, охарактеризованных как на упаковку, так и на единицу массы или объема, то стоит привести методику приготовления растворов для каждого из случаев;

### **ЕСЛИ ЕСТЬ ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ С ПРИГОТОВЛЯЕМЫМИ РАСТВОРАМИ, ТО НА ЭТОМ СЛЕДУЕТ СДЕЛАТЬ АКЦЕНТ.**

Например, указав о недопустимости встряхивания при работе с растворами ПАВ.



Если вспомогательный раствор описан в Фармакопее, то методика приготовления не приводится. В этом случае надо убедиться в соответствии наименования раствора. Обращаем внимание, что в наименованиях реактивов и растворов в ГФ РФ и ФЕАЭС имеются расхождения.



## Раствор хлороводородной кислоты.

100 мл воды для хроматографии Р помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 56 мл хлороводородной кислоты Р и перемешивают. Доводят объем раствора водой для хроматографии Р до метки и перемешивают. Используют свежеприготовленным

## 1,0 М раствор аммония бикарбоната.

В мерную колбу вместимостью 1000 мл помещают около 900 мл воды, прибавляют 79,00 г аммония бикарбоната и перемешивают до полного растворения навески. Доводят объем водой до метки и тщательно перемешивают. Раствор может храниться при температуре 2-8 °С не более 7 сут.

## Приготовление подвижной фазы компонента А.

Около 3,4 г калия дигидрофосфата помещают в мерный стакан вместимостью 1000 мл, прибавляют 800 мл воды очищенной, перемешивают до полного растворения навески, доводят рН раствора ортофосфорной кислотой концентрированной до значения  $1,5 \pm 0,1$  (потенциометрически). Полученный раствор помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, доводят объем раствора до метки водой очищенной. Фильтруют через мембранный фильтр с размером пор не более 0,45 мкм (материал мембраны – регенерированная целлюлоза) и дегазируют любым удобным способом. Срок годности раствора 48 часов при комнатной температуре.

## Приготовление стандартного раствора.

Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца инозина помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 20 мл воды при перемешивании, доводят объем до метки тем же растворителем и перемешивают. 2,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят до метки подвижной фазой А и перемешивают (0,048 мг/мл инозина). Раствор готовят в двух повторностях (1 и 2), используя отдельную навеску стандартного образца инозина для каждого из растворов. Используют свежеприготовленным.



ВОЗМОЖНЫ И БОЛЕЕ СЛОЖНЫЕ МЕТОДИКИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ, НАПРИМЕР, ВКЛЮЧАЮЩИЕ РАСЧЕТ НЕОБХОДИМОГО ОБЪЕМА РАЗБАВИТЕЛЯ:

Приготовление стандартного раствора.

Содержимое флакона со стандартным образцом октреотида растворяют в 1 мл воды и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл. Флакон промывают дважды 3 мл воды собирая смывы в ту же мерную колбу. Доводят объем до метки и перемешивают.

Полученный раствор разбавляют с помощью дозатора переменного объема до 10 мкг/мл. Для этого в полимерную пробирку вносят 50 мкл полученного раствора и добавляют необходимое количество воды и перемешивают с помощью вортексной мешалки. Необходимый объем воды ( $V_{dil}$ ) рассчитывают по формуле:

$$V_{dil} = \frac{a_0}{V} \cdot \frac{V_{al}}{C_2} - V_{al}, \text{ где}$$

$A_0$  – Содержание октреотида основания во флаконе согласно сертификату, мг

$V$  – Объем мерной колбы для первого разведения, мл (20 мл)

$V_{al}$  – Объем аликвоты раствора после первого разведения, мкл (50 мкл)

$C_2$  – Целевая концентрация, мг/мл (0,01 мг/мл)



## ПОДРОБНО ПРИВОДЯТ УСЛОВИЯ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ:

- УСЛОВИЯ ЭЛЮИРОВАНИЯ;
- ВРЕМЯ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ И РЕГИСТРАЦИИ ХРОМАТОГРАММЫ (ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ);
- ТЕМПЕРАТУРНЫЙ РЕЖИМ КОЛОНКИ И ОБРАЗЦОВ;
- ОБЪЕМ ВВОДА ПРОБЫ;
- УСЛОВИЯ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ;
- ПАРАМЕТРЫ ИНТЕГРИРОВАНИЯ (ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ);
- УКАЗАНИЕ КОЛОНКИ И ПРЕДКОЛОНКИ (УСМОТРЕНИЕ ЗАЯВИТЕЛЯ);
- УСЛОВИЯ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ И ПРОМЫВКИ КОЛОНКИ (ЕСЛИ ЗНАЧИМО ОТЛИЧАЮТСЯ ОТ ПРИВЕДЕННЫХ В ИНСТРУКЦИИ)



В некоторых случаях могут потребоваться дополнительные параметры, например, указание объема задержки градиента «dwell volume» или описание сложной инъекционной программы для проведения дериватизации в игле автосемплера.

## СЛЕДУЕТ УБЕДИТЬСЯ, ЧТО:

**ИСПОЛЬЗОВАНЫ ОБЩЕПРИНЯТЫЕ ТЕРМИНЫ, А НЕ РЕЗУЛЬТАТ АВТОПЕРЕВОДА.**

**НЕТ ПРОТИВОРЕЧИЙ МЕЖДУ ОЖИДАЕМЫМ ВРЕМЕНЕМ ВЫХОДА ЦЕЛЕВЫХ ВЕЩЕСТВ, ВРЕМЕНЕМ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ, ГРАДИЕНТНОЙ ПРОГРАММОЙ ИЛИ ВРЕМЕНЕМ РЕГИСТРАЦИИ ХРОМАТОГРАММЫ.**

**ПАРАМЕТРЫ ПРИБОРА ИЛИ НАСТРОЙКИ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ, КОТОРЫЕ ОТНОСЯТСЯ К КОНКРЕТНОЙ МОДЕЛИ ПРИБОРА ИЛИ ВЕРСИИ ПО, СНАБЖЕНЫ СООТВЕТСТВУЮЩИМ ПРИМЕЧАНИЕМ**

**В УСЛОВИЯХ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ УКАЗАНЫ ЧАСТОТА ДИСКРЕТИЗАЦИИ СИГНАЛА («ЧАСТОТА СБОРА ДАННЫХ», «SAMPLING RATE»).**



### Условия хроматографирования

Колонка	Phenomenex Kinetex C18, 150 × 4,6 мм, 2,6 мкм, 100 Å
Элюирование	Изократическое элюирование
Скорость потока	0,3 мл/мин
Подвижная фаза	0,02 М раствор $\text{KH}_2\text{PO}_4$ : метанол в соотношении 85/15
Температура колонки	35 °С
Температура автос'мплера	15 °С
Объем ввода	30 мкл
Раствор для промывки автосэмплера	Вода / Ацетонитрил в соотношении 50/50
Время хроматографирования	Не менее трехкратного времени удерживания пика ситаглиптина
Детектор	Спектрофотометрический, 270 нм, длина оптического пути 10 мм, частота сбора данных 10 Гц

### Условия хроматографирования

Градиентное элюирование:

Время, мин	ПФ А, %	ПФ Б, %
0	95	5
2	95	5
25	20	80
27	0	100
30	0	100
31	95	5
40	95	5

Скорость потока	1,2 мл/мин
Подвижная фаза А	0,1 % раствор ТФУ в воде
Подвижная фаза Б	0,1 % раствор ТФУ в ацетонитриле
Температура колонки	45 °С
Температура автос'мплера	25 °С
Объем ввода	10 мкл
Раствор для промывки автосэмплера	Подвижная фаза А/Подвижная фаза Б в соотношении 50/50
Время хроматографирования	40 мин
Время регистрации хроматограммы	25 мин (для раствора сравнения) 40 мин (для остальных растворов)
Детектор	Спектрофотометрический 220 нм (для неидентифицированных примесей), 350 нм (для примеси С) Длина оптического пути 10 мм. Частота дискретизации 10 Гц.
Диапазон снятия УФ-спектра	От 220 до 300 нм, шаг 0,5 нм



ПРИВОДЯТ ИНФОРМАЦИЮ, НЕОБХОДИМУЮ ДЛЯ СООТНЕСЕНИЯ ПИКОВ НА ХРОМАТОГРАММАХ. В ПРОСТЕЙШЕМ СЛУЧАЕ УКАЗЫВАЮТ ОРИЕНТИРОВОЧНОЕ ВРЕМЯ УДЕРЖИВАНИЯ ОСНОВНОГО ВЕЩЕСТВА В МИНУТАХ И ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ВРЕМЕНА УДЕРЖИВАНИЯ ПИКОВ ИДЕНТИФИЦИРОВАННЫХ ПРИМЕСЕЙ ИЛИ ПИКА, ПО КОТОРОМУ ПРОВОДЯТ ПРОВЕРКУ РАЗДЕЛЯЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ СИСТЕМЫ

НАПРИМЕР:

Время удерживания пика ситаглиптина около 18 мин, относительное время удерживания пика аддукта фумарата с ситаглиптином около 0,9 относительно пика ситаглиптина.

В БОЛЕЕ СЛОЖНЫХ СЛУЧАЯХ ПРЕДСТАВЛЯЮТ ИНФОРМАЦИЮ В ВИДЕ ТАБЛИЦЫ. ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ В ТАБЛИЦЕ ТАКЖЕ УКАЗЫВАЮТ ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР ОТКЛИКА ПРИМЕСИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЙ В РАСЧЕТАХ. ЕСЛИ ПРИМЕСЬ НЕ ПОДЛЕЖИТ УЧЕТУ, ТО ВМЕСТО ФАКТОРА ОТКЛИКА УКАЗЫВАЮТ «--».

Наименование	RRT	RRF	Примечание
Гидрокситонавир	0,36	1,0	Продукт деградации
Этиловый аналог	0,64	-	Примесь синтеза. В результат не учитывают
Оксазолидиноновое производное	0,87	0,53	Продукт гидролиза
Ритонавир	1,00	-	
Пик плацебо	1,25	-	В результат не учитывают



В самых сложных случаях, например для многокомпонентных препаратов, приводят данные в виде таблиц, а также дополняют соответствующий раздел рисунками участков хроматограмм и спектров, снятых в максимумах пиков, позволяющих однозначно соотнести пики с веществами.



# ПРОВЕДЕНИЕ ИСПЫТАНИЯ И ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ

**ОПИСЫВАЮТ ХОД ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЯ. В САМОМ ПРОСТОМ СЛУЧАЕ ПРИВОДЯТ ОРИЕНТИРОВОЧНУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ.**

ПРИ ПРИГОТОВЛЕНИИ ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ РАСТВОРОВ ИЗ ОТДЕЛЬНЫХ НАВЕСОК УКАЗЫВАЮТ КОЛИЧЕСТВО ИНЖЕКЦИЙ ДЛЯ КАЖДОГО ТАКОГО РАСТВОРА.

## НАПРИМЕР:

В хроматограф последовательно вводят бланк раствор (1 инъекция), раствор для ПЧХС (1 инъекция), раствор сравнения (3 инъекции), раствор для ППХС (1 инъекция). Далее при выполнении требований пригодности системы инжестируют испытуемый раствор (2 инъекции)



Количество инъекций для каждого вводимого раствора позволяет понять время, требуемое на общую хроматографическую последовательность, рассчитать объёмы всехготавливаемых растворов с учётом вводимой пробы и оценить возможность запуска требуемой полной последовательности с учётом срока годности анализируемых растворов.

ИЛИ:

Рекомендуемая последовательность введения		
Раствор	Число инъекций	Назначение
Холостой раствор	1	Кондиционирование колонки
Раствор А	2	Оценка чувствительности системы
Раствор сравнения 1	5	Проверка пригодности системы/Расчет
Раствор сравнения 2	2	Проверка правильности приготовления раствора сравнения
Раствор Б	1	Проверка разделительной способности
Холостой раствор	1	Очистка колонки после введения раствора Б
Испытуемый раствор 1	1	Получение результата
...	...	...
Испытуемый раствор 6	1	Получение результата
Раствор сравнения 1	1	Проверка стабильности отклика

Последовательно может быть введено не более 6 испытуемых растворах. При необходимости инъекции большего количества через каждые 6 испытуемых растворов инжестируют раствор сравнения 1. В конце каждой аналитической последовательности проводят очистку колонки при помощи трех введений по 1 мкл раствора хлороводородной кислоты 1 М по градиентной программе «Очистка».



**В БОЛЕЕ СЛОЖНЫХ СЛУЧАЯХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ МОЖЕТ БЫТЬ ПРЕДСТАВЛЕНА В ВИДЕ ТАБЛИЦЫ С УКАЗАНИЕМ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ, НАПРИМЕР, НАЗНАЧЕНИЕ ИНЖЕКЦИИ, ОБЪЕМА ВВОДА (ЕСЛИ ОНИ РАЗЛИЧАЮТСЯ ДЛЯ РАЗНЫХ ВВОДИМЫХ РАСТВОРОВ), ВРЕМЯ РЕГИСТРАЦИИ ХРОМАТОГРАММЫ:**

Рекомендуемая последовательность введения:				
Раствор	Число инъекций	Объем инъекции, мкл	Время регистрации хроматограммы, мин	Назначение
Холостой раствор	1	50	40	Кондиционирование колонки
Раствор А	2	50	15	Оценка чувствительности системы
Стандартный раствор	1	2	15	Калибровка
	1	4	15	Калибровка
	5	6	15	Калибровка/проверка воспроизводимости
	1	8	15	Калибровка
	1	10	15	Калибровка
Раствор ППХС	1	50	40	Проверка разделительной способности
Холостой раствор	1	50	40	Учет системных пиков
Испытуемый раствор	3	50	40	Получение результата



Введение раствора с меньшей концентрацией вещества не должно выполняться сразу после введения раствора с большей концентрацией без подтверждения отсутствия «переноса» путём дополнительного введения 1 или более инъекций холостого раствора или иного раствора, предназначенного для этих целей. В таких случаях необходимый раствор должен быть введён в таблицу последовательности и его приготовление описано в разделе «методика». В частности, инъекция раствора для проверки чувствительности после раствора для проверки пригодности хроматографической системы может приводить к завышению отношения «сигнал/шум» для пика основного вещества.



ПРИВОДЯТ КРИТЕРИИ ПРИГОДНОСТИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ  
В СООТВЕТСТВИИ С ПОЛОЖЕНИЯМИ ОФС «ХРОМАТОГРАФИЯ».

## ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ ПРИГОДНОСТИ ДЛЯ ПОКАЗАТЕЛЯ «РОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕСИ»:

### ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СИСТЕМЫ НА УРОВНЕ УКАЗАННОГО ПРЕДЕЛА ИГНОРИРОВАНИЯ.

Для оценки указывают требование к отношению сигнал/шум для целевого пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности (ПЧХС). Как правило, оценку проводят по пику основного вещества. В случае если в методике указаны идентифицированные примеси, имеющие худший отклик детектора по сравнению с откликом основного вещества, то содержание основного вещества в растворе для проверки чувствительности корректируют с учетом фактора отклика примесей;

### ОЦЕНКА РАЗДЕЛИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ.

Оценку проводят, оценивая разрешение или отношение пик/долина между критическими парами пиков. Корректной является оценка разделительной способности по хроматограммам раствора с концентрацией основного вещества, близкой к таковой в испытуемом растворе. Нередка ситуация, когда методикой предусмотрена оценка разрешения по хроматограммам разбавленных растворов, на которых разрешение между пиками достаточное. Однако, из-за уширения основного пика на испытуемом растворе при номинальной концентрации основного вещества примеси скрываются под основным пиком. Это следует учитывать еще на стадии разработки методики;

### ОЦЕНКА ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ ПЛОЩАДИ ПИКА И ФАКТОРА СИММЕТРИИ ПИКА.

Оценивают относительное стандартное отклонение площади пика и фактор симметрии для пика, по которому далее проводят оценку результата.



При необходимости  
дополнительно могут быть  
задействованы и иные  
критерии оценки  
пригодности системы.

## ПРИМЕРЫ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПРИГОДНОСТИ СИСТЕМЫ:

- ПРАВИЛЬНОСТЬ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СТАНДАРТНОГО РАСТВОРА;
- ЛИНЕЙНОСТЬ ОТКЛИКА ДЕТЕКТОРА;
- ЧИСТОТА БАЗОВОЙ ЛИНИИ/ ОТСУТСТВИЕ МЕШАЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ КОМПОНЕНТОВ ПЛАЦЕБО;
- СТАБИЛЬНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТА ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ



## **ТРЕБОВАНИЯ ФС, ГДЕ ПРОВЕРКА ПРИГОДНОСТИ ВКЛЮЧАЕТ ОТДЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ, ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ В ОФС «ХРОМАТОГРАФИЯ»**

**НЕВЕРНО ИНТЕРПРЕТИРОВАТЬ ПЕРЕЧЕНЬ КРИТЕРИЕВ  
ПРИГОДНОСТИ В ФС КАК ИСЧЕРПЫВАЮЩИЙ**



**НЕОБХОДИМО ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНАЛИЗА ОЦЕНИВАТЬ ВСЕ  
КРИТЕРИИ ПРИГОДНОСТИ, ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ В  
ОФС «ХРОМАТОГРАФИЯ», ПРИ ЭТОМ ГРАНИЦЫ ДОПУСТИМЫХ  
ЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ НЕ УКАЗАННЫХ В ФС КРИТЕРИЕВ ПРИ  
ОТСУТСТВИИ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ УКАЗАНИЙ ПРИНИМАЮТСЯ  
РАВНЫМИ УКАЗАННЫМ В ОФС «ХРОМАТОГРАФИЯ»**



## ПРОЕКТ ФС «МЕТФОРМИНА Г/Х» (СООТВЕТСТВУЕТ Ph. Eur.)

### В ПРОЕКТЕ УКАЗАНО:

*РАЗРЕШЕНИЕ ( $R_s$ ) МЕЖДУ ПИКАМИ МЕЛАМИНА И МЕТФОРМИНА ДОЛЖНО БЫТЬ НЕ МЕНЕЕ 10.*



### ДОЛЖНО БЫТЬ УКАЗАНО:

1. РАЗРЕШЕНИЕ ( $R_s$ ) МЕЖДУ ПИКАМИ МЕЛАМИНА И МЕТФОРМИНА ДОЛЖНО БЫТЬ НЕ МЕНЕЕ 10.
2. ОТНОСИТЕЛЬНОЕ СТАНДАРТНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ (RSD) ПЛОЩАДИ ПИКА МЕТФОРМИНА НА ХРОМАТОГРАММЕ РАСТВОРА СРАВНЕНИЯ (НЕОБХОДИМА ВАЛИДАЦИЯ НОРМИРУЕМОГО ЗНАЧЕНИЯ).
3. ОТНОСИТЕЛЬНОЕ СТАНДАРТНОЕ ОТКЛОНЕНИЕ (RSD) ПЛОЩАДИ ПИКА N-ЦИАНОГУАНИДИНА НА РАСТВОРЕ СТАНДАРТНОГО РАСТВОРА N-ЦИАНОГУАНИДИНА (НЕОБХОДИМА ВАЛИДАЦИЯ НОРМИРУЕМОГО ЗНАЧЕНИЯ).
4. ФАКТОР АСИММЕТРИИ ( $A_s$ ) ПИКА МЕТФОРМИНА НА ХРОМАТОГРАММЕ РАСТВОРА СРАВНЕНИЯ.
5. ФАКТОР АСИММЕТРИИ ( $A_s$ ) ПИКА N-ЦИАНОГУАНИДИНА НА ХРОМАТОГРАММЕ РАСТВОРА СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА N-ЦИАНОГУАНИДИНА.
6. ОТНОШЕНИЕ СИГНАЛ/ШУМ, ОПРЕДЕЛЯЕМЫЙ ПО ПИКУ МЕТФОРМИНА НА ХРОМАТОГРАММЕ РАСТВОРА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ 0,03%. НОРМИРУЕМОГО ЗНАЧЕНИЯ).
7. ДОЛЖЕН БЫТЬ ПРИГОТОВЛЕН ОТДЕЛЬНЫЙ РАСТВОР, НЕ ПРЕДУСМОТРЕННЫЙ ПРОЕКТОМ ФС, С КОНЦЕНТРАЦИЕЙ МЕТФОРМИНА (НАИМЕНЕЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОЕ СОЕДИНЕНИЕ) 0,03%. ЭТО ГАРАНТИРУЕТ ПРОВЕРКУ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДЛЯ ЦИАНОГУАНИДИНА, НЕСМОТРИ НА ТО, ЧТО ЕГО НОРМА (НЕ БОЛЕЕ 0,02%) НИЖЕ, ЧЕМ 0,03 (УКАЗАННЫЙ ПОРОГ ИГНОРИРОВАНИЯ).



## ПРОЕКТ ФС «ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА» (СООТВ. ЕР)

### В ПРОЕКТЕ УКАЗАНО:

1. *РАЗРЕШЕНИЕ (RS) МЕЖДУ ПИКАМИ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ И ПРИМЕСИ С ДОЛЖНО БЫТЬ НЕ МЕНЕЕ 2,0.*
2. *РАЗРЕШЕНИЕ (RS) МЕЖДУ ПИКАМИ ПРИМЕСИ С И ПРИМЕСИ D ДОЛЖНО БЫТЬ НЕ МЕНЕЕ 1,5.*

### ДОЛЖНО БЫТЬ УКАЗАНО:

1. Разрешение (RS) между пиками транексамовой кислоты и примеси С должно быть не менее 2,0.
2. Разрешение (RS) между пиками примеси С и примеси D должно быть не менее 1,5.
3. Соотношение «сигнал/шум» для пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должно быть не менее 10.
4. Фактор асимметрии пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора сравнения должен быть от 0,8 до 2,0.
5. Фактор асимметрии пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора сравнения должен быть от 0,8 до 2,0.
7. Фактор асимметрии пика примеси D на хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (Б) должен быть от 0,8 до 2,0.
8. Фактор асимметрии пика примеси E на хроматограмме раствора стандартного образца примеси E должен быть от 0,8 до 2,0.
9. Относительное стандартное отклонение площади пика транексамовой кислоты, рассчитанный для 3 последовательных введений раствора сравнения.
10. Относительное стандартное отклонение площади пика примеси D, по хроматограмме раствора стандартного образца примеси D (Б)
11. Относительное стандартное отклонение площади пика примеси E, по хроматограмме раствора стандартного образца примеси E.
12. Должен быть приготовлен отдельный раствор, не предусмотренный проектом ФС, с концентрацией транексамовой кислоты 0,03 % (в соответствии с указанным порогом игнорирования). Приготовление и проверка чувствительности для 3-х прочих идентифицированных примесей не требуется, т.к. содержание заявлено на уровне 0,05%.
13. Соотношение «сигнал/шум» для пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы должно быть не менее 10.
14. Фактор асимметрии пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора сравнения должен быть от 0,8 до 2,0.
15. Фактор асимметрии пика транексамовой кислоты на хроматограмме раствора сравнения должен быть от 0,8 до 2,0.



# ПРОВЕРКА ПРИГОДНОСТИ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ. ПРИМЕР ОФОРМЛЕНИЯ

## Проверка пригодности хроматографической системы:

1. На бланк-хроматограмме должен отсутствовать пик, совпадающий по времени удерживания с пиком ситаглиптина на хроматограмме раствора сравнения;
2. Отношение сигнал/шум для пика ситаглиптина на хроматограмме раствора для проверки чувствительности должно быть не менее 10;
3. Относительное стандартное отклонение площади пика ситаглиптина, рассчитанное по пяти хроматограммам раствора сравнения, должно быть не более 5,0% на хроматограммах
4. Фактор симметрии пика ситаглиптина на хроматограмме раствора сравнения должен быть от 0,8 до 1,2;
5. На хроматограмме раствора для проверки разрешительной способности разрешение между пиком ситаглиптина и пиком аддукта ситаглиптина с фумаратом должно быть не менее 2,5.

**ЕСЛИ ДЛЯ МЕТОДИКИ ПРОЕКТА НОРМАТИВНОЙ ДОКУМЕНТАЦИИ ЗА ОСНОВУ ВЗЯТА МЕТОДИКА ИЗ МОНОГРАФИИ ФАРМАКОПЕИ, ТО СТОИТ ИМЕТЬ В ВИДУ, ЧТО ОБЩИЕ КРИТЕРИИ ПРИГОДНОСТИ В ЧАСТНОЙ ФАРМАКОПЕЙНОЙ СТАТЬЕ НЕ ПРИВЕДЕНЫ.**

**РЕКОМЕНДУЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ СКВОЗНУЮ НУМЕРАЦИЮ КРИТЕРИЕВ ПРИГОДНОСТИ СИСТЕМЫ. ЭТО ОБЛЕГЧАЕТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЭКСПЕРТОВ И ЗАЯВИТЕЛЯ В ПРОЦЕССЕ ЭКСПЕРТИЗЫ**

**ЕСЛИ ДЛЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ ТРЕБУЕТСЯ РАСЧЕТЫ, ТО ПРИВОДЯТ ФОРМУЛЫ С РАСШИФРОВКОЙ МНОЖИТЕЛЕЙ**

**НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ В КАЧЕСТВЕ КРИТЕРИЯ ПРИГОДНОСТИ СИСТЕМЫ АБСОЛЮТНОЕ ВРЕМЯ УДЕРЖИВАНИЯ**

**НЕ СТОИТ РАЗМЕЩАТЬ ВСЕ КРИТЕРИИ ПРИГОДНОСТИ В ОДИН РАЗДЕЛ, ЕСЛИ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ОДНА И ТА ЖЕ МЕТОДИКА, НАПРИМЕР, ДЛЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ «РОДСТВЕННЫЕ ПРИМЕСИ» И «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» (ЛИБО НУЖНО УКАЗЫВАТЬ ДЛЯ КАЖДОГО КРИТЕРИЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ К ПОКАЗАТЕЛЮ)**

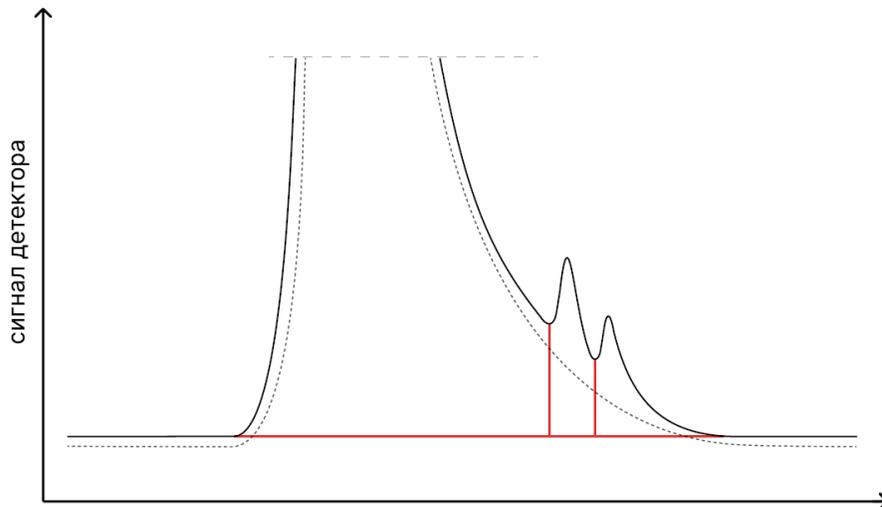


УКАЗЫВАЮТ ОСОБЕННОСТИ РАЗМЕТКИ ПИКОВ НА ХРОМАТОГРАММАХ И ПАРАМЕТРЫ ИНТЕГРИРОВАНИЯ.

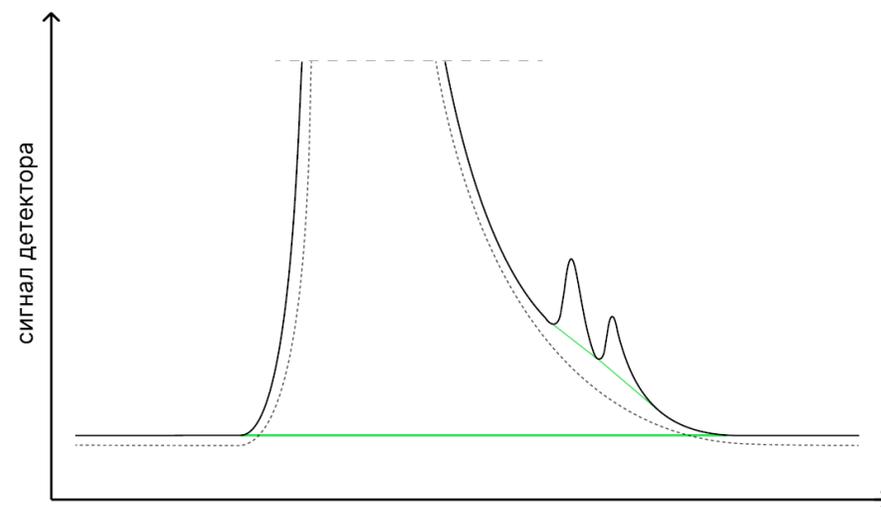


При использовании иного, нежели метод тангенциальной касательной (в виде пиков-наездников) метода разметки пиков необходимо включить в нормативный документ типичные хроматограммы с примером разметки пиков.

НАПРИМЕР:

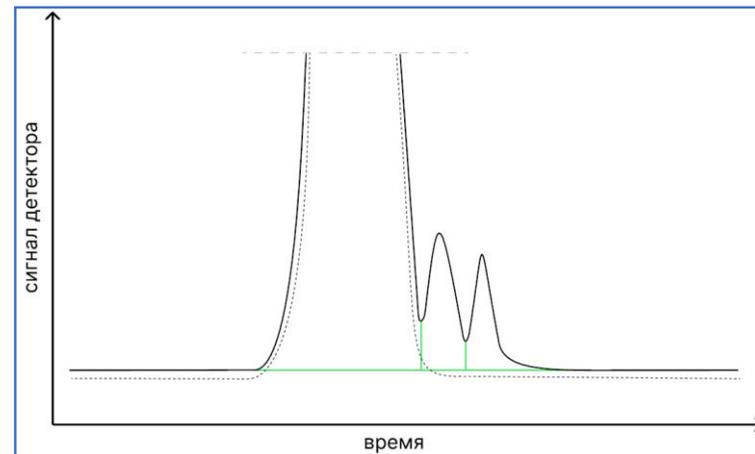
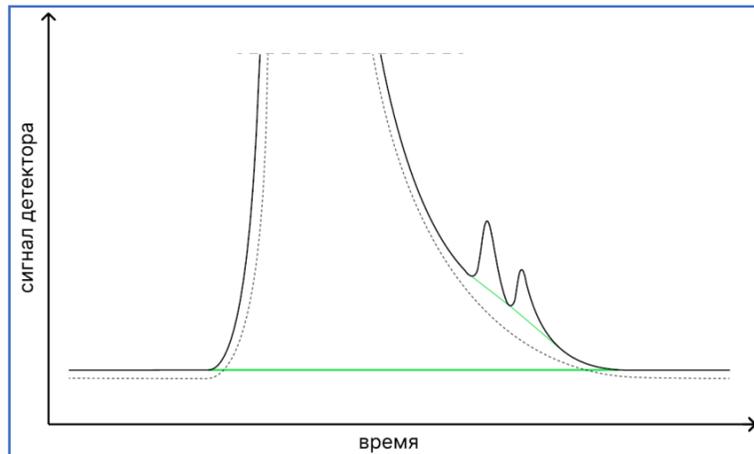
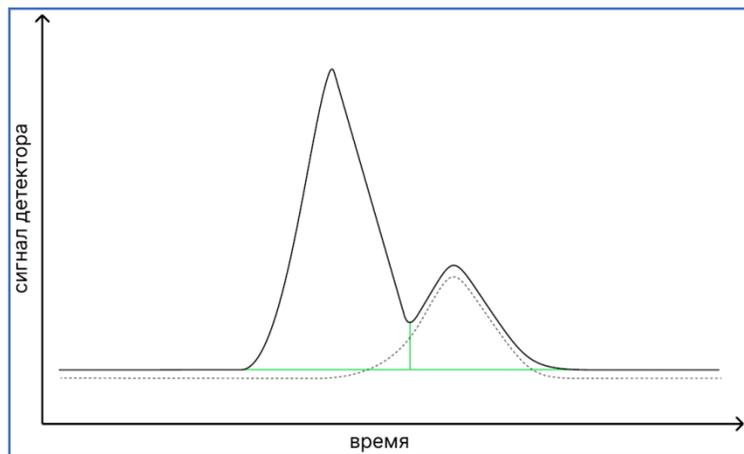
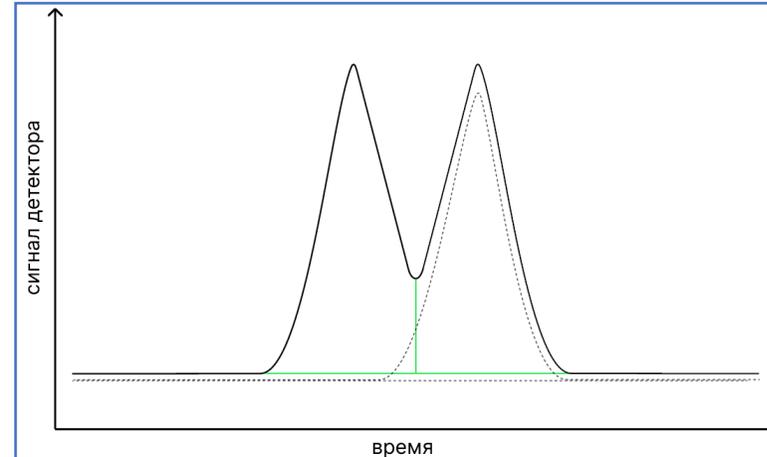
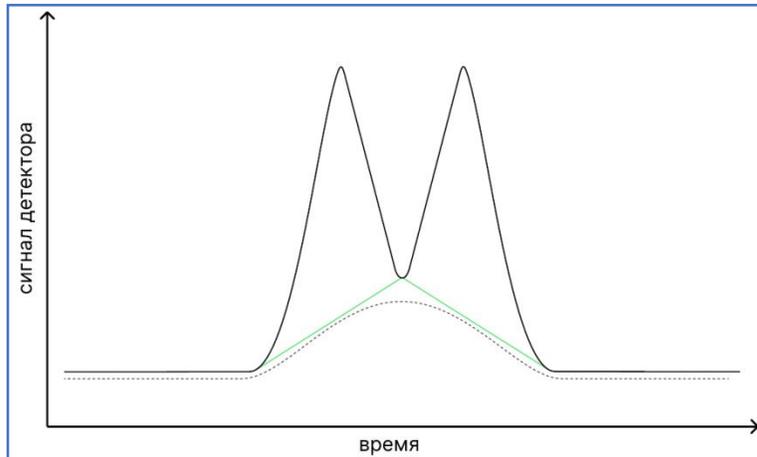
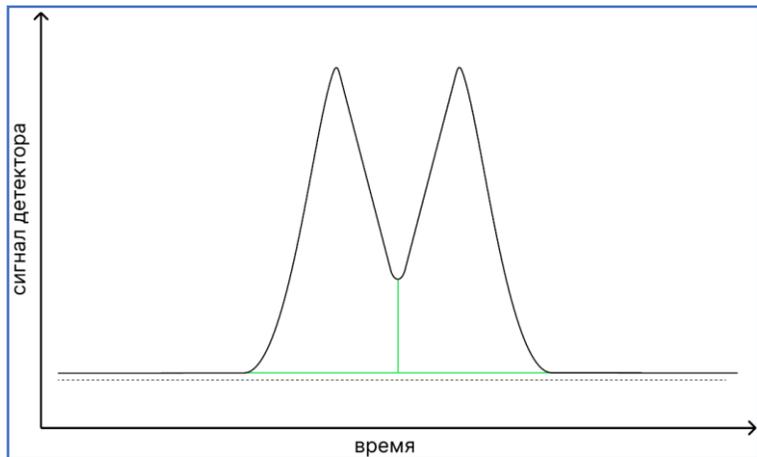


ИЛИ



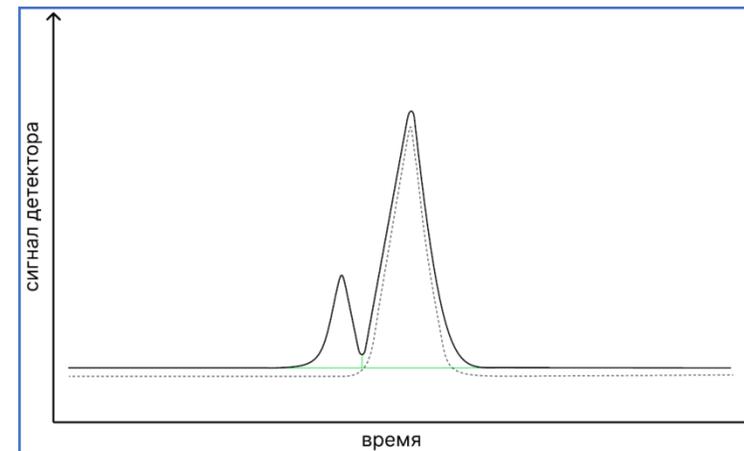
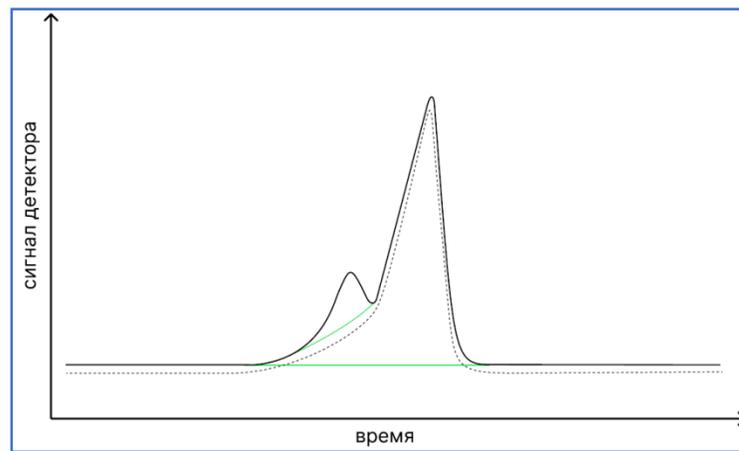
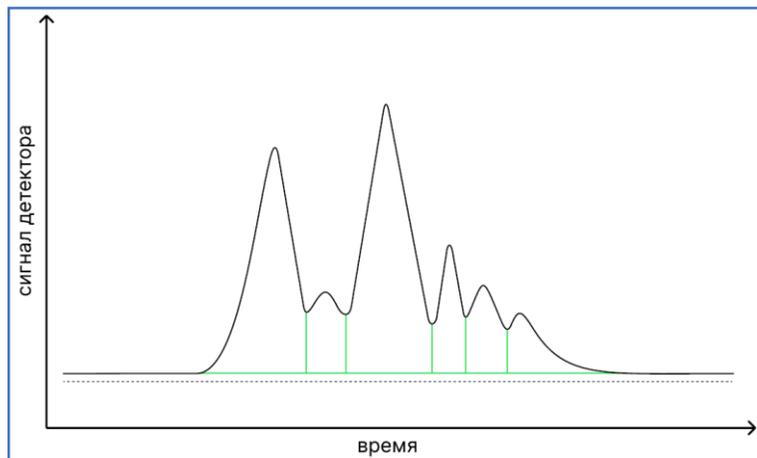


# РАЗМЕТКА ПИКОВ И ИНТЕГРИРОВАНИЕ. ПРИМЕРЫ ИНТЕГРИРОВАНИЯ





# РАЗМЕТКА ПИКОВ И ИНТЕГРИРОВАНИЕ. ПРИМЕРЫ ИНТЕГРИРОВАНИЯ





## ПРИВОДЯТ МЕТОДИКУ ОЦЕНКИ РЕЗУЛЬТАТА

ДЛЯ РАСЧЕТА СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСЕЙ СЛЕДУЕТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ РАСЧЕТНЫЕ ФОРМУЛЫ. СПОСОБ «СРАВНЕНИЕ ПЛОЩАДЕЙ», ШИРОКО ПРИМЕНЯЕМЫЙ В МОНОГРАФИЯХ ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕИ, ИСПОЛЬЗОВАТЬ НЕЖЕЛАТЕЛЬНО, ПОСКОЛЬКУ:

1. Данный способ накладывает ограничения на методики приготовления растворов, в части близости навески к указанной в методике;
2. При оценке суммы примесей или при наличии примесей с разными факторами отклика фактически сводится к словесному описанию расчетной формулы;
3. При наличии примесей, определяемых по своим стандартным растворам, данным способом невозможно оценить суммарное содержание примесей;

**ФАКТИЧЕСКИ МЕТОД СРАВНЕНИЯ ПЛОЩАДЕЙ ПРИМЕНИМ ТОЛЬКО В КАЧЕСТВЕ ИСПЫТАНИЯ ДЛЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ОТСУТСТВИЯ КОНКРЕТНОЙ ПРИМЕСИ НА УРОВНЕ, ПРЕВЫШАЮЩЕМ РАЗРЕШЕННЫЙ.**



Для расчетных формул следует приводить полную и сокращенную формы с расшифровкой множителей



Формула должна учитывать особенности приготовления растворов, например учет плотности исходного образца или пересчет молекулярных масс при использовании стандартного образца в другой форме вещества



**ДЛЯ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСЕЙ, КАК ПРАВИЛО, МОГУТ БЫТЬ ПРИМЕНЕНЫ ТРИ ОСНОВНЫХ ПОДХОДА: МЕТОД НОРМАЛИЗАЦИИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТВОРА СРАВНЕНИЯ, ПРИГОТОВЛЕННОГО ИЗ ИСПЫТУЕМОГО РАСТВОРА ИЛИ ИЗ СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА.**

В СЛУЧАЕ ЕСЛИ ПРИМЕСИ ОЦЕНИВАЮТСЯ ПО ПИКУ ОСНОВНОГО ВЕЩЕСТВА, НО ИМЕЮТ ДРУГОЙ ОТКЛИК ДЕТЕКТОРА, ТО ИСПОЛЬЗУЮТ ПОПРАВочНЫЕ КОЭФФИЦИЕНТЫ «К». ИХ ЗНАЧЕНИЯ ОПРЕДЕЛЯЮТ В РАМКАХ ВАЛИДАЦИИ МЕТОДИКИ ИЛИ ИСПОЛЬЗУЮТ ДААННЫЕ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

Поправочный коэффициент, определенный в фармакопее, ставят в числитель формулы. Обратная величина «RRF – относительный фактор отклика» ставят в знаменатель.  $k = 1/RRF$ . Следует избегать путаницы и размещать и именовать коэффициенты согласно их фактическому способу расчета.

Если примесей с фактором отклика одна-две, то значение коэффициентов размещают в расшифровке множителей формулы. При большем количестве таких примесей, коэффициенты помещают в таблице идентификации пиков или в отдельной таблице коэффициентов.

## ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ:

### 1. Метод нормализации. Факторы отклика равны 1.

Содержание единичной примеси, в процентах рассчитывают по формуле:

$$X_i = \frac{S_i}{S} \cdot 100, \text{ где}$$

$S_i$  – Площадь пика любой единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора

$S$  – Сумма площадей всех пиков на хроматограмме испытуемого раствора

### 2. Метод нормализации площадей. Факторы отклика разные.

Содержание единичной примеси, в процентах рассчитывают по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot k_i}{S_0 + \sum S_i \cdot k_i} \cdot 100, \text{ где}$$

$S_i$  – Площадь пика любой единичной примеси флутамида на хроматограмме испытуемого раствора

$S_0$  – Площадь пика флутамида на хроматограмме испытуемого раствора

$k_i$  – Поправочный коэффициент.  $k = 1,5$  для примеси А флутамида и  $k = 1$  во всех остальных случаях



## ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ:

3. Метод с раствором сравнения, приготовленным из стандартного образца основного вещества.

Содержание единичной примеси, в процентах рассчитывают по формуле:

$$X_i = \frac{S_i}{S_0} \times \frac{a_0}{V_0} \times \frac{P}{100} \times \frac{G \cdot V_{ts}}{a \cdot L} \times k_i \times 100, \text{ где}$$

- $S_i$  – Площадь пика любой единичной примеси флутамида на хроматограмме испытуемого раствора
- $S_0$  – Площадь пика флутамида на хроматограмме раствора стандартного образца
- $a_0$  – Навеска стандартного образца флутамида, взятая для приготовления стандартного раствора, мг
- $a$  – Навеска порошка таблеток, взятая для приготовления испытуемого раствора, мг
- $V_0$  – Объем разведения стандартного образца, мл (500 мл)
- $V_{ts}$  – Объем разведения испытуемого раствора, мл (20 мл)
- $G$  – Средняя масса таблетки, мг
- $L$  – Дозировка препарата, мг (50 мг)
- $k_i$  – Поправочный коэффициент.  $k = 1,5$  для примеси А флутамида и  $k = 1$  во всех остальных случаях

4. Метод с раствором сравнения, приготовленным из испытуемого раствора.

Содержание единичной примеси, в процентах рассчитывают по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot k_i}{S_0} \cdot 0,2, \text{ где}$$

- $S_i$  – Площадь пика любой единичной примеси на хроматограмме испытуемого раствора
- $S_0$  – Площадь пика флутамида на хроматограмме раствора стандартного образца
- $k_i$  – Поправочный коэффициент.  $k = 1,5$  для примеси А флутамида и  $k = 1$  во всех остальных случаях

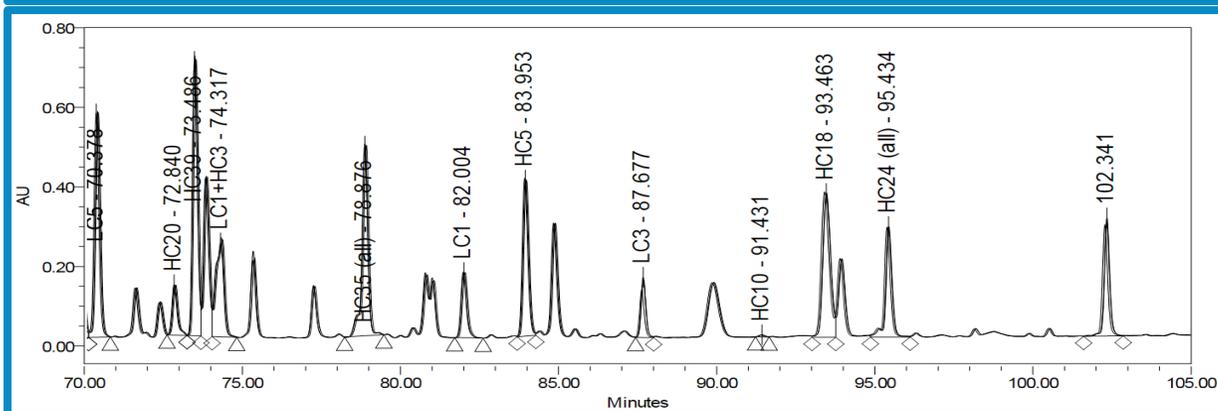
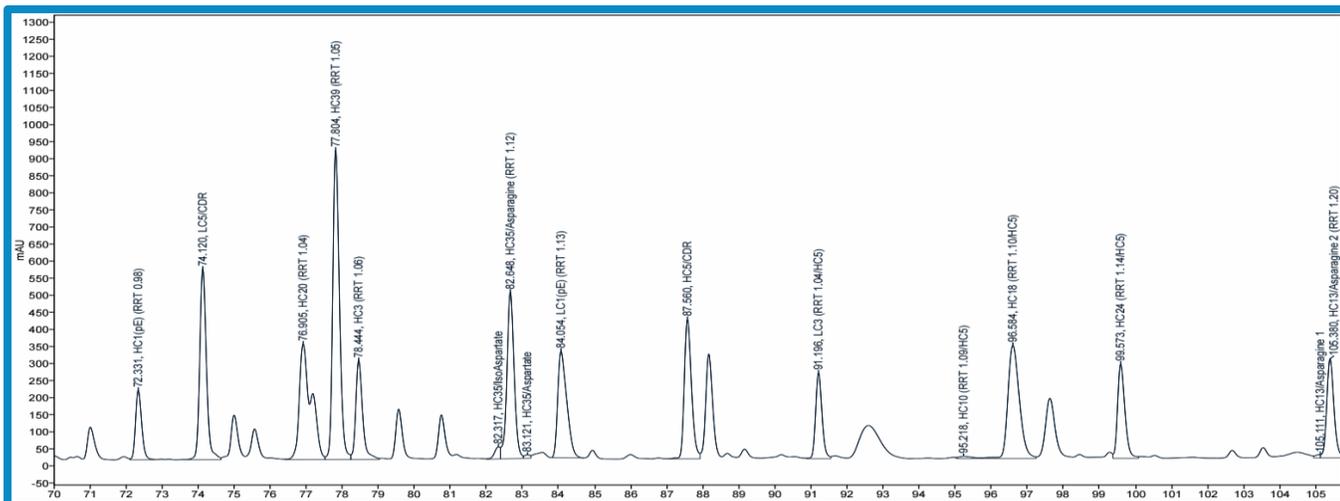
**В РАЗДЕЛЕ ТАКЖЕ СЛЕДУЕТ УКАЗАТЬ, КАКИЕ ПРИМЕСИ ИЛИ ПИКИ НЕ ВКЛЮЧАЮТ В КОНЕЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ. НАПРИМЕР, ПИКИ ПЛАЦЕБО И ПИКИ ПРИМЕСЕЙ СИНТЕЗА, ПРИ КОНТРОЛЕ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ. ТАКИЕ УКАЗАНИЯ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПОДТВЕРЖДЕНЫ ВАЛИДАЦИОННЫМИ МАТЕРИАЛАМИ В ДОСЬЕ. ТАКЖЕ УКАЗЫВАЕТСЯ ПОРОГ ИГНОРИРОВАНИЯ – ТАКОЕ СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСИ, С УЧЕТОМ ПОПРАВОЧНОГО КОЭФФИЦИЕНТА, НИЖЕ КОТОРОГО ЕГО НЕ ВКЛЮЧАЮТ В РЕЗУЛЬТАТ.**

## ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ:

В результат не включают пики, присутствующие на хроматограмме плацебо, пик азопроизводного и примеси с содержанием менее 0,05 %.



ДЕМОНСТРИРУЮТ РИСУНКИ ТИПИЧНЫХ ХРОМАТОГРАММ ИНЖЕКТИРУЕМЫХ РАСТВОРОВ. ЭТО ОСОБЕННО ВАЖНО В СЛУЧАЕ ОЖИДАЕМОГО БОЛЬШОГО ЧИСЛА ПИКОВ, ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ.



НА ХРОМАТОГРАММАХ РАЗМЕЧАЮТ И ПОДПИСЫВАЮТ ПИКИ ВЕЩЕСТВ, ПРИВОДЯТ ПРИМЕРЫ РАЗМЕТКИ ПИКОВ. В НЕКОТОРЫХ СЛУЧАЯХ МОГУТ БЫТЬ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ФРАГМЕНТЫ С РАЗМЕТКОЙ «ДЛЯ ПРОВЕРКИ ПРИГОДНОСТИ СИСТЕМЫ» И С РАЗМЕТКОЙ «ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТА».



При необходимости часть хроматограммы может быть представлена в увеличенном виде.



RegLec

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**



**ФГБУ «НЦЭСМП»  
Минздрава России**