

2.4.24. ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЗАЛИШКОВИХ РОЗЧИННИКІВ І КОНТРОЛЬ ЇХ КІЛЬКОСТЕЙ

Методики випробувань, наведені у цій статті, можуть бути використані:

- 1) для ідентифікації більшості залишкових розчинників класів 1 і 2 у діючих речовинах, допоміжних речовинах або лікарських засобах, якщо залишкові розчинники невідомі;
- 2) як випробування на граничний вміст розчинників класів 1 і 2, якщо вони присутні в діючих речовинах, допоміжних речовинах або лікарських засобах;
- 3) для кількісного визначення розчинників класу 2, якщо межі їх вмісту більше 1000 ppm (0.1 %), або, якщо необхідно, для кількісного визначення розчинників класу 3.

Залишкові розчинники класів 1, 2 і 3 перелічені у загальній статті 5.4. «Залишкові розчинники».

Нижче наведені 3 розчинники, які використовують при пробопідготовці зразка, а також умови уведення газових проб при парофазній газовій хроматографії. Хоча описані дві хроматографічні системи, краще використовувати систему А. Систему В зазвичай застосовують для ідентифікації. Вибір методики приготування випробовуваного розчину залежить від розчинності випробовуваної речовини і, у певних випадках, від контрольованих залишкових розчинників.

У разі використання наведених нижче умов парофазного аналізу можуть виникати труднощі для таких залишкових розчинників: формамід, 2-етоксіетанол, 2-метоксіетанол, етиленгліколь, *N*-метилпіролідон і сульфолан. Для їх контролю слід застосовувати інші підходящі методики.

Якщо наведену нижче методику випробувань застосовують для кількісного визначення залишкових розчинників у певній речовині, вона має бути валідована.

МЕТОДИКА

Випробування проводять методом статичної парофазної газової хроматографії (2.2.28).

Пробопідготовка 1. Застосовують при контролі залишкових розчинників у зразках, розчинних у воді.

Розчин зразка (1). 0.200 г випробовуваного зразка розчиняють у воді *P* і доводять об'єм тим самим розчинником до 20.0 мл.

Пробопідготовка 2. Застосовують при контролі залишкових розчинників у зразках, нерозчинних у воді.

Розчин зразка (2). 0.200 г випробовуваного зразка розчиняють у диметилформаміді *P* (ДМФ) і доводять об'єм тим самим розчинником до 20.0 мл.

Пробопідготовка 3. Застосовують при контролі *N,N*-диметилацетаміду і/або *N,N*-диметилформаміду, якщо відомо або очікується, що один або обидва ці розчинники присутні у випробовуваному зразку.

Розчин зразка (3). 0.200 г випробовуваного зразка розчиняють у 1,3-диметил-2-імідазолідині *P* (ДМІ) і доводять об'єм тим самим розчинником до 20.0 мл.

У деяких випадках жодна з вищенаведених методик пробопідготовки не є підходящою, у такому разі слід довести придатність розчинника, обраного для приготування розчину випробовуваного зразка, та застосованих умов статичного парофазного аналізу.

Розчин залишкових розчинників (а). До 1.0 мл ФСЗ розчин залишкових розчинників класу 1 додають 9 мл диметилсульфоксиду *P* та доводять водою *P* до 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 100.0 мл. 1.0 мл одержаного розчину доводять водою *P* до об'єму 10.0 мл.

Вміст залишкових розчинників у розчинах порівняння відповідає таким межам:

- бензол: 2 ppm;
- чотирхлористий вуглець: 4 ppm;
- 1,2-дихлоретан: 5 ppm;
- 1,1-дихлоретен: 8 ppm;
- 1,1,1-трихлоретан: 10 ppm.

Розчин залишкових розчинників (b). Відповідні кількості залишкових розчинників класу 2 розчиняють у диметилсульфоксиді *P* і доводять об'єм тим самим розчинником до 100.0 мл. Одержаний розчин розводять водою *P* до одержання концентрації, що дорівнює 1/20 значень меж вмісту, зазначених у Табл. 2 статті 5.4. «Залишкові розчинники».

Розчин залишкових розчинників (c). 1.00 г розчинника або розчинників, присутніх у випробовуваному зразку, розчиняють у диметилсульфоксиді *P* або, якщо є підходящим, у воді *P* і доводять водою *P* до 100.0 мл. Одержаний розчин розводять водою *P* до одержання концентрації, що дорівнює 1/20 значень меж вмісту, зазначених у Табл. 1 або 2 статті 5.4. «Залишкові розчинники».

Холостий розчин. Готують аналогічно до розчину залишкових розчинників (c), але без додавання залишкових розчинників (застосовують для перевірки відсутності заважаючих піків).

Випробовуваний розчин. 5.0 мл розчину зразка і 1.0 мл холостого розчину поміщають у інжекційну віалу.

Розчин порівняння (а) (клас 1). 1.0 мл розчину залишкових розчинників (а) і 5.0 мл відповідного розчинника поміщають у інжекційну віалу.