

# ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.0.0.0000

Взамен ОФС.1.1.0040

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНЫХ ПРИМЕСЕЙ

### 1. ВВЕДЕНИЕ

В общей фармакопейной статье описаны две аналитические методики (методика 1 и 2) и валидационные критерии методик определения элементных примесей. Допустимо использование любой методики, соответствующей приведённым ниже валидационным критериям. Ввиду существенного различия химического состава испытуемых образцов и пределов содержания целевого(ых) элемента(ов) (см. раздел *Термины и определения*), представляется нецелесообразным описание всех подходящих методик подготовки и способов измерения образцов. С помощью валидационных испытаний специалист должен подтвердить, что аналитическая методика применима для данного образца/на данном материале (on a given material). Нецелесообразно проверять один и тот же образец по методике 1 или 2 для подтверждения результатов испытания.

Элементные примеси могут присутствовать в следовых количествах, в связи с этим могут потребоваться особые меры предосторожности, чтобы избежать загрязнения испытуемого образца.

### 2. ПОДГОТОВКА ОБРАЗЦОВ

#### 2.1. ОБРАЗЦЫ

Выбор соответствующей методики подготовки образцов зависит от исследуемого материала и является ответственностью специалиста. Если в фармакопейной статье не указана методика подготовки испытуемого образца, то могут быть использованы любые надлежащим образом валидированные методики подготовки образцов, в том числе те, которые представлены ниже.

В случаях, когда необходимо обеспечить приемлемую интенсивность сигнала, необходимо добавить в испытуемый материал и в контрольный раствор те же целевые элементы и, по возможности, использовать тот же раствор для добавки. Испытуемый материал или испытуемая смесь должны быть добавлены до выполнения любых этапов подготовки образцов.

Стандартные растворы и растворы сравнения могут содержать несколько целевых элементов. *Если предполагается количественное определение, рекомендуется использовать соответствующие условия обращения с материалами, например, пипетирование летучих жидкостей, взвешивание вязких жидкостей.*

Для определения элементных примесей используют:

- образец в неизменном виде («Чистый (неразбавленный) раствор») в тех случаях, когда образец является жидким или когда методика позволяет исследовать несольватированные образцы;
- водный раствор образца («Прямой водный раствор»), в тех случаях, когда образец растворим в водном растворителе;
- неводный раствор образца («Прямой органический раствор»), в тех случаях, когда образец растворим в органическом растворителе;
- раствор, получаемый после дополнительной обработки образца («Непрямой раствор»), в тех случаях, когда образец не растворяется в водных растворителях или органических растворителях. Предпочтительным подходом к подготовке образца для получения непрямого раствора является его полное разложение. Разложение образца проводят в закрытой ёмкости по представленной ниже методике или используют аналогичную методику.

*Разложение в закрытой ёмкости.* Эта методика подготовки образцов предназначена для образцов, которые должны быть разложены в концентрированной кислоте (см. раздел *Термины и определения*) с использованием прибора для разложения в закрытой ёмкости. Разложение в закрытой ёмкости сводит к минимуму потерю летучих примесей. Выбор концентрированной кислоты зависит от матрицы образца. Допускается

использование любой из концентрированных кислот. *Представленные массы и объёмы могут быть скорректированы в соответствии с требованиями используемого прибора для разложения.*

Примером подготовки образца является следующая методика: для предварительного разложения к 0,5 г испытуемого образца прибавляют 5 мл свежеприготовленной концентрированной кислоты и помещают в неплотно закрытую ёмкость в вытяжной шкаф на 30 мин. Затем прибавляют ещё 10 мл концентрированной кислоты и подвергают дальнейшему разложению в системе закрытого типа до разложения или экстрагирования до получения прозрачного раствора. При необходимости процедуру повторяют, прибавив ещё 5 мл концентрированной кислоты. *Если необходимо разложение в закрытой ёмкости, чтобы обеспечить безопасное использование, следуют рекомендациям производителя.*

Предполагается, что при валидации будут получены прозрачные растворы. В тех случаях, когда невозможно получить прозрачный раствор, соответствующие испытания должны гарантировать, что восстановление подходит для предполагаемого использования.

## 2.2. РЕАКТИВЫ

Все реактивы, используемые для подготовки образцов и стандартных растворов, не должны содержать определяемые элементные примеси (должны быть чистыми).

## 2.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ПОСУДА

Аналитическая лабораторная посуда, используемая при определении элементных примесей, должна выбираться с особой тщательностью, повышенное внимание уделяют её типу, материалу изготовления, предварительной обработке и очистке. Материал должен быть инертным и, в зависимости от конкретного применения, устойчивым к щелочам, кислотам и(или) органическим растворителям.

Допускается использование мерной посуды из стекла, не отвечающей требованиям класса А, если валидация методики, предусматривающей использование такой посуды, или испытание на пригодность системы экспериментально подтверждают пригодность методики для предполагаемой цели.

### 3. АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ 1 И 2

Для каждой аналитической методики следует выполнять калибровку системы и оценку её пригодности с использованием подходящих материалов сравнения (см. раздел *Термины и определения*).

#### *3.1. МЕТОДИКИ И МЕТОДЫ ОБНАРУЖЕНИЯ*

Методику 1 можно использовать для элементных примесей, которые можно обнаружить методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанный плазмой (АЭС-ИСП) (*ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанный плазмой»*). Методика 2 может быть использована для определения элементных примесей, которые можно обнаружить методом масс-спектрометрии с индуктивно связанный плазмой (МС-ИСП) (*ОФС «Масс-спектрометрия с индуктивно связанный плазмой»*).

Перед началом испытания необходимо убедиться, что методика подходит для испытуемого образца и используемых приборов, выполнив требования к валидации, указанные ниже.

#### *3.2. МЕТОДИКА 1: МЕТОД АТОМНО-ЭМИССИОННОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ С ИНДУКТИВНО СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ (АЭС-ИСП).*

*Исходный раствор.* Раствор готовят, исходя из особенностей его подготовки; при необходимости раствор охлаждают. При определении содержания ртути к раствору прибавляют подходящий стабилизатор.

*Испытуемый раствор.* Исходный раствор разбавляют подходящим растворителем до получения конечной концентрации целевого(ых) элемента(ов) в пределах калиброванного диапазона.

*Контрольный раствор.* Матрица-соответствующий раствор (см. раздел *Термины и определения*).

*Стандартный раствор 1.* Должен содержать целевой(ые) элемент(ы) в концентрации, соответствующей 1,5 Дж (см. раздел *Термины и определения*) в контрольном растворе.

*Стандартный раствор 2.* Должен содержать целевой(ые) элемент(ы) в концентрации, соответствующей 0,5 Дж (см. раздел *Термины и определения*) в контрольном растворе.

*Раствор сравнения.* Раствор целевого(ых) элемента(ов) в контрольном растворе в концентрации в пределах калиброванного диапазона.

*Элементная спектрометрическая система:*

- режим: ИСП;
- детектор: оптическая система обнаружения.

*Промывка:* растворитель.

*Калибровка:* стандартный раствор 1, стандартный раствор 2, контрольный раствор.

*Пригодность системы:* раствор сравнения.

*Подтверждение стабильности системы.* Сравнивают результаты измерения раствора сравнения до и после измерения испытуемого раствора.

*Критерии пригодности.* Отклонение от теоретической концентрации раствора сравнения должно быть не более 20 %. Если испытуемый образец содержит большое количество элементов, то перед его введением необходимо тщательно промыть систему для минимизации переноса веществ из предыдущей пробы и проверить её, измерив контрольный раствор перед введением раствора сравнения.

*Обработка данных.* Проводят согласно рекомендациям производителя в отношении выбора программы и длины волны. Полученные результаты испытания пересчитывают на исходный испытуемый раствор. *Необходимо принять соответствующие меры для устранения помех, вызванных матрицей (например, наложения длин волн).*

### 3.3. МЕТОДИКА 2: МЕТОД МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ С ИНДУКТИВНО СВЯЗАННОЙ ПЛАЗМОЙ (МС-ИСП).

*Исходный раствор.* Раствор готовят, исходя из особенностей подготовки образцов; при необходимости раствор остужают. При определении содержания ртути к раствору прибавляют подходящий стабилизатор.

*Испытуемый раствор.* Исходный раствор разбавляют подходящим растворителем до получения конечной концентрации целевого(ых) элемента(ов) в пределах калиброванного диапазона.

*Контрольный раствор.* Матрица-соответствующий раствор (см. раздел *Термины и определения*).

*Стандартный раствор 1.* Должен содержать целевой(ые) элемент(ы) в концентрации, соответствующей 1,5 Дж (см. раздел *Термины и определения*) в контрольном растворе.

*Стандартный раствор 2.* Должен содержать целевой(ые) элемент(ы) в концентрации, соответствующей 0,5 Дж (см. раздел *Термины и определения*) в контрольном растворе.

*Раствор сравнения.* Раствор целевого(ых) элемента(ов) в контрольном растворе в концентрации в пределах калиброванного диапазона.

*Элементная спектрометрическая система:*

- *режим:* ИСП. Рекомендуется использовать прибор с охлаждаемой распылительной камерой или ячейкой столкновения, реакционной ячейкой (*a collision cell or reaction cell*);

- *детектор:* масс-спектрометр.

*Промывка:* растворитель.

*Калибровка:* стандартный раствор 1, стандартный раствор 2, контрольный раствор.

*Пригодность системы:* раствор сравнения.

*Подтверждение стабильности системы.* Сравнивают результаты измерения раствора сравнения до и после измерения испытуемого раствора.

*Критерии пригодности.* Отклонение от теоретической концентрации раствора сравнения должно быть не более 20 %. Если испытуемый образец содержит большое количество элементов, то перед его введением необходимо тщательно промыть систему для минимизации переноса веществ из предыдущей пробы и проверить её, измерив контрольный раствор перед введением раствора сравнения.

*Обработка данных.* Проводят согласно рекомендациям производителя в отношении выбора программы и *m/z*. Полученные результаты испытания пересчитывают на исходный испытуемый раствор. Необходимо принять соответствующие меры для устранения помех, вызванных матрицей (например, интерференция аргона хлорида при определении мышьяка).

#### 4. ТРЕБОВАНИЯ К ВАЛИДАЦИИ

Все методики должны быть валидированы в соответствии с требованиями валидации, приведёнными ниже. Объём валидации, необходимый для обеспечения приемлемости методики, зависит от того, предназначена ли она для определения предельного содержания элементных примесей или для количественного определения. Любая методика, которая была валидирована и отвечает нижеуказанным критериям приемлемости, считается пригодной для применения.

В ходе валидации методики должны быть соблюдены требования пригодности системы, установленные для данной методики.

Некоторые валидационные требования, приведённые ниже, могут отличаться от требований, приведённых в *ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия»*, *ОФС «Атомно-абсорбционная спектрометрия»*, *ОФС «Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанный плазмой»*, *ОФС «Масс-спектрометрия с индуктивно связанный плазмой»*.

##### 4.1. ПРЕДЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

В данном разделе определяются параметры проверки критериев приемлемости предельных испытаний. Соответствие этим требованиям

должно быть продемонстрировано в рамках испытания с использованием подходящей методики и стандартных материалов.

Пригодность метода должна быть определена путём проведения исследований с использованием исследуемого материала или смеси, с добавлением известных концентраций каждого целевого элемента, в соответствующей целевой концентрации (см. раздел *Термины и определения*).

### **Предел обнаружения**

Предел обнаружения достаточно низок при анализе образцов с известными концентрациями анализа (анализируемого вещества) на уровне целевой концентрации и ниже.

Предел обнаружения не означает, что методика должна обеспечивать минимально возможный аналитический результат.

*Раствор сравнения.* Подготовка стандартных материалов целевого(ых) элемента(ов) при 1,0 Дж в контрольном растворе.

*Раствор (а).* Готовят раствор испытуемого образца с добавлением раствора сравнения целевого(ых) элемента(ов) в целевой концентрации, подготовленного, как описано в разделе *Подготовка образцов*.

*Раствор (б).* Готовят раствор испытуемого образца с добавлением раствора сравнения целевого(ых) элемента(ов) в концентрации 80 % от целевой концентрации для целевых элементов, подготовленного, как описано в разделе *Подготовка образцов*.

*Раствор (в).* Готовят раствор испытуемого образца, подготовленного как раствор (а) и раствор (б).

### *Критерии приемлемости.*

- Для неинструментальных методик: раствор (а) должен обеспечивать сигнал/шум (например, цвет) или интенсивность, равную или превышающую значение раствора сравнения. Раствор (б) должен обеспечивать сигнал/шум или интенсивность меньшую, чем раствор (а). Сигнал/шум или интенсивность любого раствора, содержащего целевые элементы, должны быть более интенсивным, чем сигнал раствора (в).

- Для инструментальных методик: среднее значение трёх повторных измерений раствора (а) должно находиться в диапазоне  $\pm 15\%$  от среднего значения повторных измерений раствора сравнения. Среднее значение повторных измерений раствора (б) должно быть меньше среднего значения раствора сравнения. Значения, полученные для каждого из растворов, корректируют, используя раствор (в).

### **Специфичность**

Методика должна давать однозначные результаты для каждого целевого элемента в присутствии предполагаемых компонентов, присутствие которых можно ожидать, включая другие целевые элементы и компоненты матрицы.

### **Точность, только для инструментальных методов (повторяемость)**

*Испытуемые образцы.* Готовят шесть независимых образцов испытуемого материала с добавлением подходящих стандартных материалов целевого(ых) элемента(ов) в установленной целевой концентрации.

*Критерии приемлемости.* Относительное стандартное отклонение должно быть не более 20 % для каждого целевого элемента.

## **4.2. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

В данном разделе определяют параметры проверки критериев приемлемости для количественного определения. Выполнение требований необходимо подтверждать экспериментально с использованием подходящей методики испытания и стандартных материалов.

### **Точность**

*Стандартные растворы.* Готовят растворы целевого(ых) элемента(ов) в трёх концентрациях в диапазоне от 0,5 Дж до 1,5 Дж, используя подходящие стандартные материалы в контрольном растворе.

*Испытуемые образцы.* Готовят три независимых образца испытуемых материалов с добавлением подходящих стандартных материалов целевого(ых) элемента(ов) перед любым этапом подготовки образцов (разложением или растворением) в концентрациях в диапазоне от 0,5 Дж до 1,5 Дж, от значения рабочей концентрации для каждого элемента.

*Критерии приемлемости.* Восстановление пика должно находиться в пределах от 70 % до 150 % от среднего значения трёх параллельных измерений образца в каждой концентрации.

### **Прецизионность (повторяемость)**

*Испытуемые образцы.* Готовят шесть независимых образцов испытуемого материала (взятых из одной серии), в которые добавляют подходящий стандартный материал целевого(ых) элемента(ов) в целевой концентрации, или не менее девяти определений (например, три повтора и три концентрации), в указанном диапазоне.

*Критерии приемлемости.* В обоих случаях относительное стандартное отклонение должно быть не более 20 % для каждого целевого элемента.

### **Промежуточная прецизионность (Intermediate precision (ruggedness)).**

Испытание включает повторение анализа либо в другой день, либо на другом оборудовании, либо с другим специалистом, либо при условиях всего вышеперечисленного. Объединяют результаты данного анализа с результатами анализа повторяемости.

*Критерий приемлемости.* Относительное стандартное отклонение должно быть не более 25 % для каждого целевого элемента.

### **Специфичность**

Специфичность должна обеспечивать достоверное определение каждого целевого элемента в присутствии предполагаемых компонентов, включая другие целевые элементы и компоненты матрицы.

### **Диапазон и линейность**

Валидационные требования подтверждают выполнением требований точности (раздел *Точность*).

### **Предел количественного определения (QL)**

Используют результаты определения точности. Критерий приемлемости предела количественного определения 0,5 Дж подтверждают выполнением

критериев приемлемости для параметра точность раствора 0,5 Дж (раздел *Точность*).

*Критерии приемлемости.*  $QL$  меньше или равен 0,5 Дж.

## 5. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Концентрированная кислота.** Используют концентрированные сверхчистые кислоты, такие как: азотная, серная, хлороводородная, фтороводородная кислоты или любая другая кислота или смесь кислот, которая пригодна.

**Матрица-соответствующий раствор (контрольный раствор) (*matrix-matched solution*).** Раствор, имеющий тот же состав растворителей, что и испытуемый раствор. В случае водных растворов матрица соответствующий раствор будет обозначать, что в обоих растворах используют те же самые кислоты одинаковой концентрации, а также ртутный стабилизатор.

**Целевые элементы.** Элементы, которые должны быть определены и оценены при испытании в соответствии с вышеизложенными требованиями.

**Целевое предельное значение или целевая концентрация.** Допустимое значение оцениваемой элементной примеси. Превышение целевого предельного значения указывает на то, что испытуемый материал превышает значение допустимой концентрации оцениваемой элементной примеси. (*Целевые пределы можно приблизительно определить, разделив допустимую суточную дозу на максимальную суточную дозу лекарственного препарата*).

**Дж (J).** Это конечная концентрация целевого(ых) элемента(ов) в стандартном растворе, растворе сравнения и испытуемом растворе. Она соответствует концентрации ( $m/V$ ) целевого(ых) элемента(ов) в целевом предельном значении, надлежащим образом доведённая до рабочего диапазона прибора. Если разбавление не требуется, то конечная концентрация равна целевой концентрации. Например, если целевыми элементами являются свинец и мышьяк, то для анализа лекарственного препарата в твёрдой

лекарственной форме для приёма внутрь в суточной дозе 10 г/сут, с использованием ИСП-МС, целевое предельное значение составит 0,5 мкг/г и 1,5 мкг/г, соответственно. Однако в обоих случаях известно, что линейный динамический диапазон ИСП-МС составляет от 0,01 нг/мл до 0,1 мкг/мл для этих элементов. Поэтому для обеспечения проведения анализа в линейном динамическом диапазоне прибора требуется коэффициент разбавления не менее 1:100. Таким образом, конечная концентрация будет равна 5 нг/мл и 15 нг/мл для свинца и мышьяка соответственно. (*Необходимо учитывать плотность испытуемого раствора*).

### **Соответствующие стандартные материалы**

Если указаны соответствующие стандартные материалы, то следует использовать сертифицированные стандартные материалы (CRM) или стандартные материалы, которые имеют метрологическую прослеживаемость к указанным выше сертифицированным стандартным материалам. Допустимо использование фармакопейных стандартных образцов растворов элементных примесей химического происхождения (CRS).