

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.0.0.0000

Взамен ОФС.1.1.0008

ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ

1. ВВЕДЕНИЕ

Остаточные органические растворители – летучие органические вещества, которые используются или образуются на любой стадии производства действующих веществ, вспомогательных веществ или лекарственных препаратов и полностью не удаляются в применяемом технологическом процессе. Подходящий растворитель для синтеза действующего вещества может повысить его выход или определить такие характеристики, как кристаллическая форма, чистота и растворимость. Таким образом, выбор растворителя иногда может быть критическим параметром для процесса синтеза.

Поскольку остаточные органические растворители не обладают терапевтическим действием, их необходимо удалять в максимально возможной степени до содержания ниже предельно допустимых концентраций. Раздел «*Классификация и предельные содержания остаточных органических растворителей*» содержит классификацию остаточных органических растворителей по степени риска, допустимые предельные содержания некоторых остаточных органических растворителей в действующих веществах, вспомогательных веществах и лекарственных препаратах, а также методы их расчёта. Указанные предельные содержания считают приемлемыми для безопасности пациента. Содержание остаточных органических растворителей в лекарственных препаратах не должно превышать значений, установленных данными по безопасности.

Полный список остаточных органических растворителей, включённых в общую фармакопейную статью, представлен в таблице 8. Данный перечень не является исчерпывающим, он может дополняться другими используемыми

растворителями. Рекомендуемые допустимые предельные содержания остаточных органических растворителей классов 1 и 2, а также классификация остаточных органических растворителей могут изменяться по мере появления новых данных относительно их безопасности.

Общая фармакопейная статья (ОФС) рекомендует использовать менее токсичные растворители. При производстве действующих веществ, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов следует избегать использования высокотоксичных растворителей (класс 1, таблица 4), за исключением тех случаев, когда их применение достаточно обосновано. Содержание негенотоксичных растворителей (класс 2, таблица 5) должно быть ограничено с целью защиты пациентов от их потенциального неблагоприятного воздействия. Наиболее целесообразно использование малотоксичных растворителей (класс 3, таблица 6).

2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Требования общей фармакопейной статьи распространяются на все действующие вещества, вспомогательные вещества и лекарственные препараты. Все действующие вещества, вспомогательные вещества и лекарственные препараты подлежат анализу на содержание в них возможных остаточных органических растворителей, но испытание необходимо только в том случае, если было установлено использование или образование таких растворителей в процессах производства или очистки. Проводить испытание необходимо только для тех растворителей, которые используются или образуются в процессе производства или очистки действующих веществ, вспомогательных веществ или лекарственных препаратов. Сведения о растворителях, используемых в процессе производства, должны быть представлены в составе регистрационного досье.

Для определения содержания остаточных органических растворителей возможно как проведение испытания лекарственного препарата, так и использование совокупного метода расчёта, исходя из содержания остаточных

органических растворителей в компонентах для производства лекарственного препарата. Если рассчитанная концентрация остаточных органических растворителей не превышает предельного содержания, рекомендуемого в общей фармакопейной статье, нет необходимости проводить испытания лекарственного препарата на содержание остаточных органических растворителей. Однако если расчётная концентрация выше рекомендуемого предельного содержания, необходимо провести испытание лекарственного препарата, чтобы установить, способствует ли процесс производства лекарственной формы уменьшению уровня данного растворителя до приемлемого количества. Испытание лекарственного препарата также необходимо проводить, если растворитель используют в процессе его производства.

ОФС не распространяется на растворители, намеренно используемые в качестве вспомогательных веществ или относящиеся по составу к сольватам. Однако содержание растворителей в таких продуктах должно быть обосновано и должно подлежать контролю.

ОФС распространяется на все лекарственные формы и способы введения. В некоторых случаях, таких как краткосрочное (30 дней или меньше) или местное применение, могут быть приемлемы более высокие уровни остаточных органических растворителей. Обоснование таких уровней должно проводиться в каждом конкретном случае.

Если используются растворители только класса 3, то для определения их предельного содержания можно либо провести неспецифичное испытание «Потеря в массе при высушивании», либо специфичное испытание на содержание конкретного растворителя. Если для растворителя класса 3 обосновано и разрешено предельное содержание более 0,5 %, то специфичное испытание на содержание данного растворителя является обязательным.

Для контроля остаточных органических растворителей классов 1 и 2 (и класса 3 с содержанием более 0,5 %) следует, по возможности, использовать

методики, описанные в разделе *Аналитические методики*, или применять подходящие валидированные методики.

При количественном определении остаточных органических растворителей полученный результат учитывают при расчёте количественного содержания действующего вещества, за исключением случаев, когда проводят определение потери в массе при высушивании.

3. АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ

Остаточные органические растворители, как правило, определяют с помощью хроматографических методов, в частности газовой хроматографии. Для этого могут быть использованы представленные в ОФС методики или иные подходящие валидированные методики. Валидация методик контроля остаточных органических растворителей должна соответствовать ОФС «*Валидация аналитических методик*».

Методики испытаний, описанные в данном общем методе, могут быть использованы:

а) для идентификации большинства остаточных органических растворителей классов 1 и 2 в действующем веществе, вспомогательном веществе или лекарственном препарате, когда остаточные органические растворители неизвестны;

б) для определения предельного содержания остаточных органических растворителей классов 1 и 2, если они присутствуют в действующем веществе, вспомогательном веществе или лекарственном препарате;

в) для количественного определения остаточных органических растворителей класса 2, если их ПДК превышают 1000 ppm (0,1 %), или, при необходимости, для количественного определения остаточных органических растворителей класса 3.

Для испытуемых образцов ниже приведены три способа приготовления исходных испытуемых растворов с использованием трёх различных растворителей, а также статические условия ввода паровой фазы в

хроматографическую систему. Выбор способа зависит от растворимости испытуемого образца и, в некоторых случаях, от остаточных органических растворителей, которые необходимо контролировать. Предусмотрены две хроматографические системы, но предпочтительной является система А, в то время, как систему Б обычно используют для подтверждения подлинности.

При описанных условиях парофазного анализа затруднено обнаружение следующих остаточных органических растворителей: формамид, 2-этоксиэтанол, 2-метоксиэтанол, этиленгликоль, *N*-метилпирролидон и сульфолан. Для контроля данных остаточных органических растворителей следует использовать другие подходящие методики.

Если методику испытаний применяют для количественного определения остаточных органических растворителей, она должна быть валидирована.

3.1. ОПИСАНИЕ МЕТОДИКИ

Определение проводят методом газовой хроматографии со статическим вводом паровой фазы (*ОФС «Газовая хроматография»*).

Исходный испытуемый раствор 1. Для водорастворимых испытуемых образцов. 0,200 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

Исходный испытуемый раствор 2. Для нерастворимых в воде испытуемых образцов. 0,200 г испытуемого образца растворяют в диметилформамиде *P* (ДМФ) и доводят объём раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

Исходный испытуемый раствор 3. Для испытуемых образцов, в которых известно или предполагается присутствие *N,N*-диметилацетамида и(или) *N,N*-диметилформамида. 0,200 г испытуемого образца растворяют в 1,3-Диметил-2-имидаэзолидиноне *P* и доводят объём раствора тем же растворителем до 20,0 мл.

В некоторых случаях, когда ни одна из описанных выше процедур не подходит, возможно использование другого растворителя и других

подходящих условий статического ввода паровой фазы, применимость которых должна быть доказана.

Раствор остаточного органического растворителя (а) готовят таким образом, чтобы в растворах сравнения (а) и (а₁) содержание остаточных органических растворителей класса 1 соответствовало следующим концентрациям:

- бензол: 2 ppm;
- углерод четырёххлористый: 4 ppm;
- 1,2-дихлорэтан: 5 ppm;
- 1,1-дихлорэтен: 8 ppm;
- 1,1,1-трихлорэтан: 10 ppm.

Раствор остаточного органического растворителя (а). К 1,0 мл фармакопейного стандартного образца остаточных органических растворителей класса 1 прибавляют 9 мл диметилсульфоксида Р и доводят объём раствора водой Р до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят водой Р до 10,0 мл.

Раствор остаточного органического растворителя (б). Подходящие количества остаточных органических растворителей класса 2 растворяют в диметилсульфоксиде Р и доводят объём раствора тем же растворителем до 100,0 мл. Полученный раствор разводят водой Р так, чтобы концентрация каждого из остаточных органических растворителей составляла 1/20 от предельно допустимой концентрации, указанной в таблице 5.

Раствор остаточного органического растворителя (в). 1,00 г остаточного органического растворителя(ей), присутствующего(их) в испытуемом образце, растворяют в диметилсульфоксиде Р или воде Р, если допустимо, и доводят объём раствора водой до 100,0 мл. Полученный раствор разводят так, чтобы концентрация каждого из остаточных органических растворителей составляла 1/20 от предельно допустимой концентрации, указанной в таблице 4 или таблице 5.

Контрольный раствор. Готовят как раствор остаточного органического растворителя (в), но без добавления остаточного органического растворителя(ей) (используют для подтверждения отсутствия мешающих пиков).

Испытуемый раствор. 5,0 мл исходного испытуемого раствора и 1,0 мл контрольного раствора помещают во флакон для ввода паровой фазы.

Раствор сравнения (а) (класс 1). 1,0 мл раствора остаточного органического растворителя (а) и 5,0 мл растворителя, использованного для приготовления исходного испытуемого раствора, помещают во флакон для ввода паровой фазы.

Раствор сравнения (а₁) (класс 1). 5,0 мл исходного испытуемого раствора и 1,0 мл раствора остаточного органического растворителя (а) помещают во флакон для ввода паровой фазы.

Раствор сравнения (б) (класс 2). 1,0 мл раствора остаточного органического растворителя (б) и 5,0 мл растворителя, использованного для приготовления исходного испытуемого раствора, помещают во флакон для ввода паровой фазы.

Раствор сравнения (в). 5,0 мл исходного испытуемого раствора и 1,0 мл раствора остаточного органического растворителя (в) помещают во флакон для ввода паровой фазы.

Раствор сравнения (г). 1,0 мл контрольного раствора и 5,0 мл растворителя, использованного для приготовления исходного испытуемого раствора, помещают во флакон для ввода паровой фазы.

Флаконы плотно укупоривают резиновыми мембранными пробками, покрытые политетрафторэтиленом и обвалицовывают алюминиевыми колпачками. Встряхивают содержимое флаконов до получения гомогенного раствора.

Для статического парофазного анализа могут быть использованы условия, приведённые в таблице 1.

Таблица 1 – Условия статического парофазного ввода пробы

	Процедура подготовки пробы		
Параметры	1	2	3
Температура уравновешивания, °C	80	105	80
Время уравновешивания, мин	60	45	45
Температура линии переноса, °C	85	110	105
Газ-носитель: азот для хроматографии или гелий для хроматографии при подходящем давлении			
Время поддувки, с	30	30	30
Объём пробы, мл	1	1	1

Для проведения хроматографического анализа могут быть использованы следующие системы:

Система А

Условия хроматографирования:

- колонка: кварцевая капиллярная колонка длиной 30 м и внутренним диаметром 0,32 мм или 0,53 мм, покрытая слоем цианопропил(3)(фенил)(3)(метил)(94)полисилоксана P толщиной 1,8 мкм или 3 мкм;
- газ-носитель: азот для хроматографии P или гелий для хроматографии P;
- линейная скорость: около 35 см/с;
- деление потока: 1:5;
- детектор: пламенно-ионизационный детектор (для хлорированных остаточных органических растворителей класса 1 может быть также использован масс-спектрометр или детектор электронного захвата);
- режим изменения температуры:
 - температура колонки: 40 °C в течение 20 мин, затем повышение температуры со скоростью 10 °C/мин до 240 °C и выдерживание при

температуре 240 °С в течение 20 мин;

- температура порта ввода проб 140 °С;
- температура детектора 250 °С.

В тех случаях, когда матрица мешает определению, используют систему Б.

Система Б

Условия хроматографирования:

- *колонка*: кварцевая капиллярная колонка длиной 30 м и внутренним диаметром 0,32 мм или 0,53 мм, покрытая слоем *макрогола 20 000 Р* толщиной 0,25 мкм;
- *газ-носитель*: азот для хроматографии Р или гелий для хроматографии Р;
- *линейная скорость*: около 35 см/с;
- *деление потока*: 1:5;
- *детектор*: пламенно-ионизационный детектор (для хлорированных остаточных органических растворителей класса 1 можно также использовать масс-спектрометр или детектор электронного захвата);
- *режим изменения температуры*:
 - температура колонки: 50 °С в течение 20 мин, затем повышение температуры со скоростью 6 °С/мин до 165 °С и выдерживание при температуре 165 °С в течение 20 мин;
 - температура порта ввода проб 140 °С;
 - температура детектора 250 °С.

1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (а) вводят в колонку, описанную для системы А, и записывают хроматограмму в условиях, позволяющих определить отношение сигнал/шум для пика 1,1,1-трихлорэтана. Отношение сигнал/шум должно быть не менее 5. Типичная хроматограмма представлена на рисунке 1.

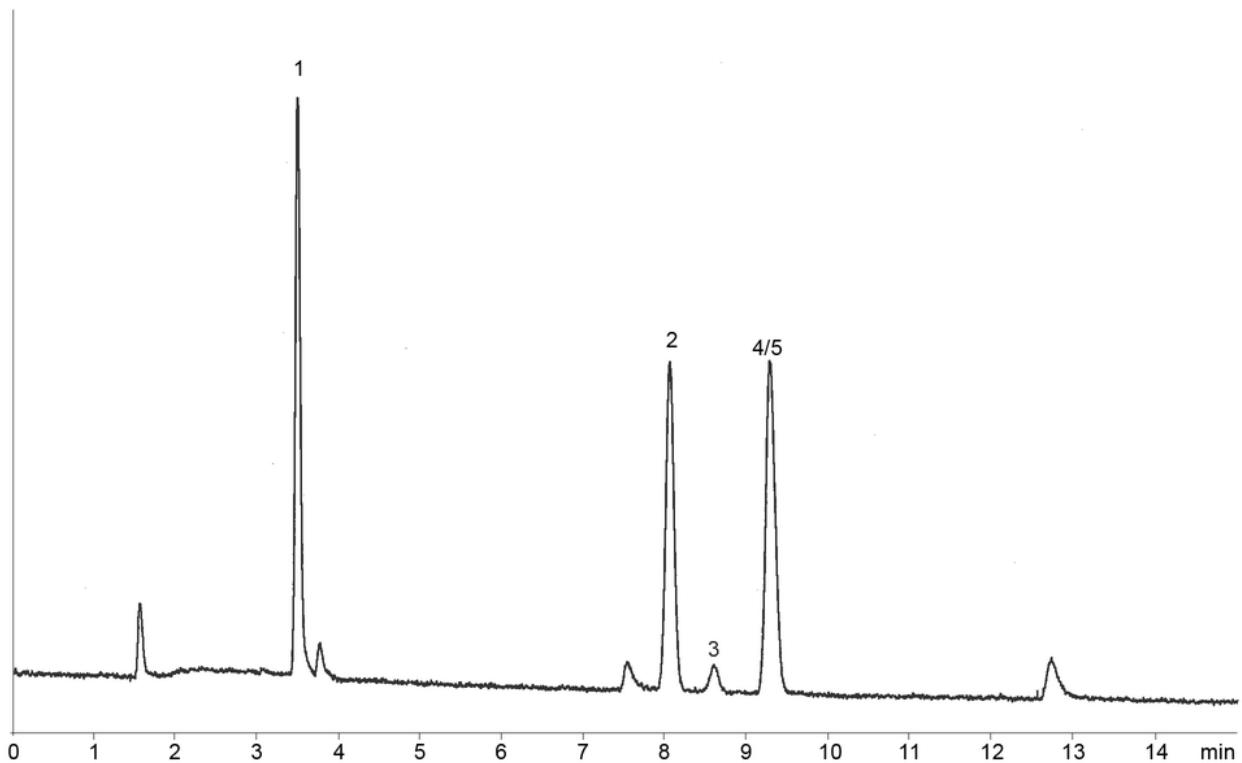


Рисунок 1 – Типичная хроматограмма остаточных органических растворителей класса I при использовании системы A и исходного испытуемого раствора 1. Пламенно-ионизационный детектор
 1 – 1,1-дихлорэтен, 2 – 1,1,1-трихлорэтан, 3 – углерод четырёххлористый,
 4 – бензол, 5 – 1,2-дихлорэтан.

1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (a_1) вводят в колонку, описанную для системы А. Пики, обусловленные остаточными органическими растворителями класса I, должны быть по-прежнему различимы.

1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (б) вводят в колонку, описанную для системы А, и записывают хроматограмму в условиях, позволяющих определить разрешение между пиками ацетонитрила и дихлорметана. Хроматографическую систему считают пригодной, если полученная хроматограмма схожа с хроматограммой, представленной на рисунке 2, а разрешение между пиками ацетонитрила и метиленхлорида составляет не менее 1,0.

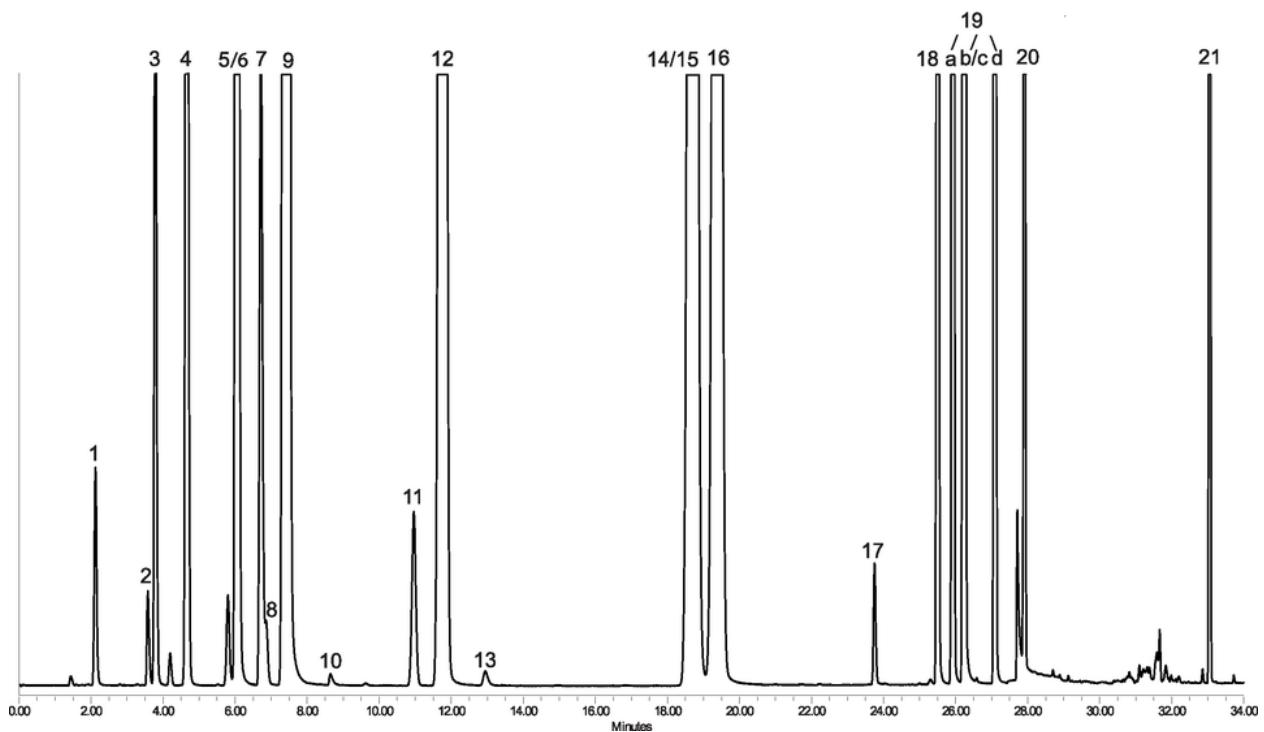


Рисунок 2 – Типичная хроматограмма остаточных органических растворителей класса 2 при использовании системы А и исходного испытуемого раствора 1. Пламенно-ионизационный детектор

1 – метанол, 2 – ацетонитрил, 3 – дихлорметан, 4 – гексан, 5 – 1,2-дихлорэтен, 6 – нитрометан, 7 – тетрагидрофуран, 8 – хлороформ, 9 – циклогексан, 10 – 1,2-диметоксистан, 11 – 1,1,2-трихлорэтен, 12 – метилциклогексан, 13 – 1,4-диоксан, 14 – пиридин, 15 – метилизобутилкетон, 16 – толуол, 17 – метилбутилкетон, 18 – хлорбензол, 19 – ксиоловая смесь: а) этилбензол, б) *n*-ксиол, с) *m*-ксиол, д) *o*-ксиол, 20 – кумол, 21 – тетралин.

1 мл равновесной паровой фазы испытуемого раствора вводят в колонку, описанную для системы А. Если на хроматограмме испытуемого раствора отсутствуют пики, соответствующие пикам остаточных органических растворителей на хроматограммах растворов сравнения (а) и (б), испытуемый образец выдерживает испытание. Если на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживают пик, соответствующий пику любого остаточного органического растворителя на хроматограммах растворов сравнения (а) или (б), необходимо использовать систему Б.

1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (а) вводят в колонку, описанную для системы Б, и записывают хроматограмму в условиях, позволяющих определить отношение сигнал/шум для пика бензола.

Отношение сигнал/шум должно быть не менее 5. Типичная хроматограмма представлена на рисунке 3.

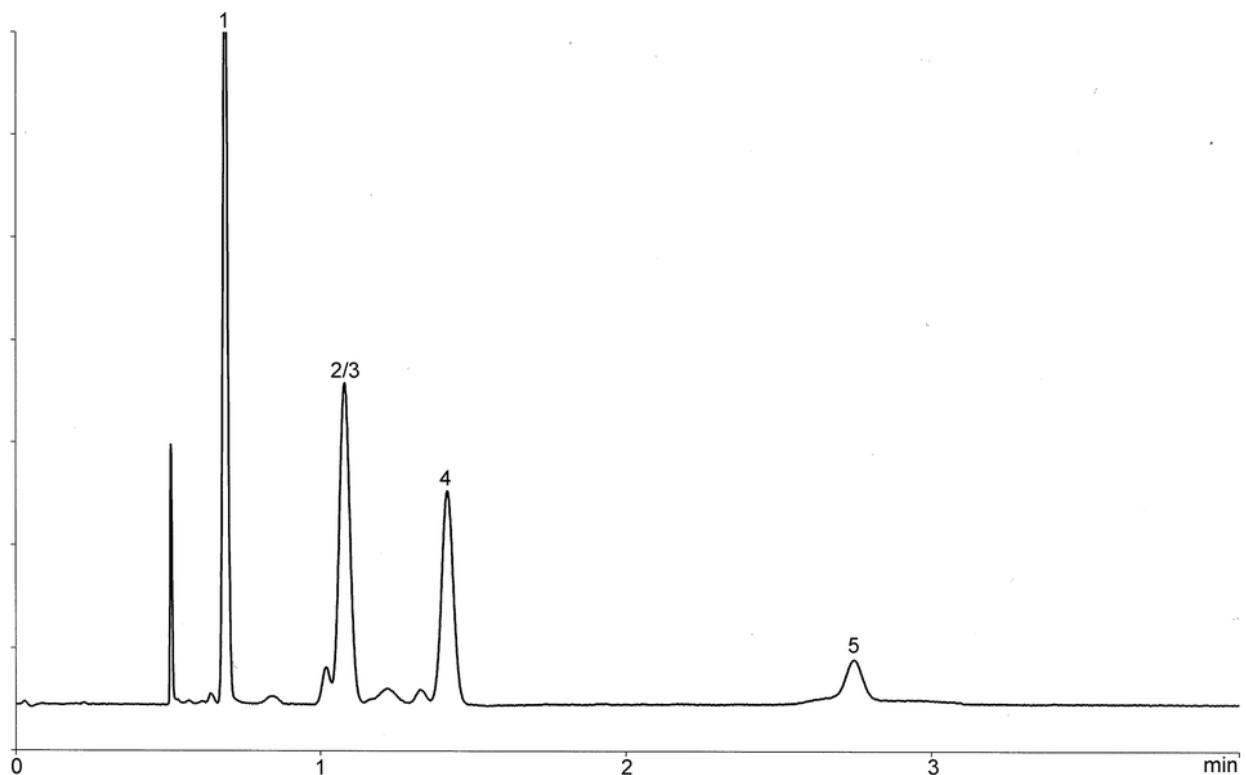


Рисунок 3 – Типичная хроматограмма остаточных органических растворителей класса I при использовании системы Б и исходного испытуемого раствора 1. Пламенно-ионизационный детектор
1 – 1,1-дихлорэтен, 2 – 1,1,1-трихлорэтан, 3 – углерод четырёххлористый,
4 – бензол, 5 – 1,2-дихлорэтан.

1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (a_1) вводят в колонку, описанную для системы Б. Пики, обусловленные остаточными органическими растворителями класса 1, должны быть по-прежнему различимы.

1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (б) вводят в колонку, описанную для системы Б, и записывают хроматограмму в условиях, позволяющих определить разрешение между пиками ацетонитрила и 1,1,2-трихлорэтена. Хроматографическую систему считают пригодной, если полученная хроматограмма схожа с хроматограммой, представленной на рисунке 4, а разрешение между пиками ацетонитрила и 1,1,2-трихлорэтена составляет не менее 1,0.

1 мл равновесной паровой фазы испытуемого раствора вводят в колонку, описанную для системы Б. Если на хроматограмме испытуемого раствора отсутствуют пики, соответствующие пикам остаточных органических растворителей на хроматограммах растворов сравнения (а) и (б), испытуемый образец выдерживает испытание. Если на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживают пик, соответствующий пику любого остаточного органического растворителя на хроматограмме раствора сравнения (а) или (б), обнаруживаемый также при использовании системы А, продолжают испытание, как описано ниже.

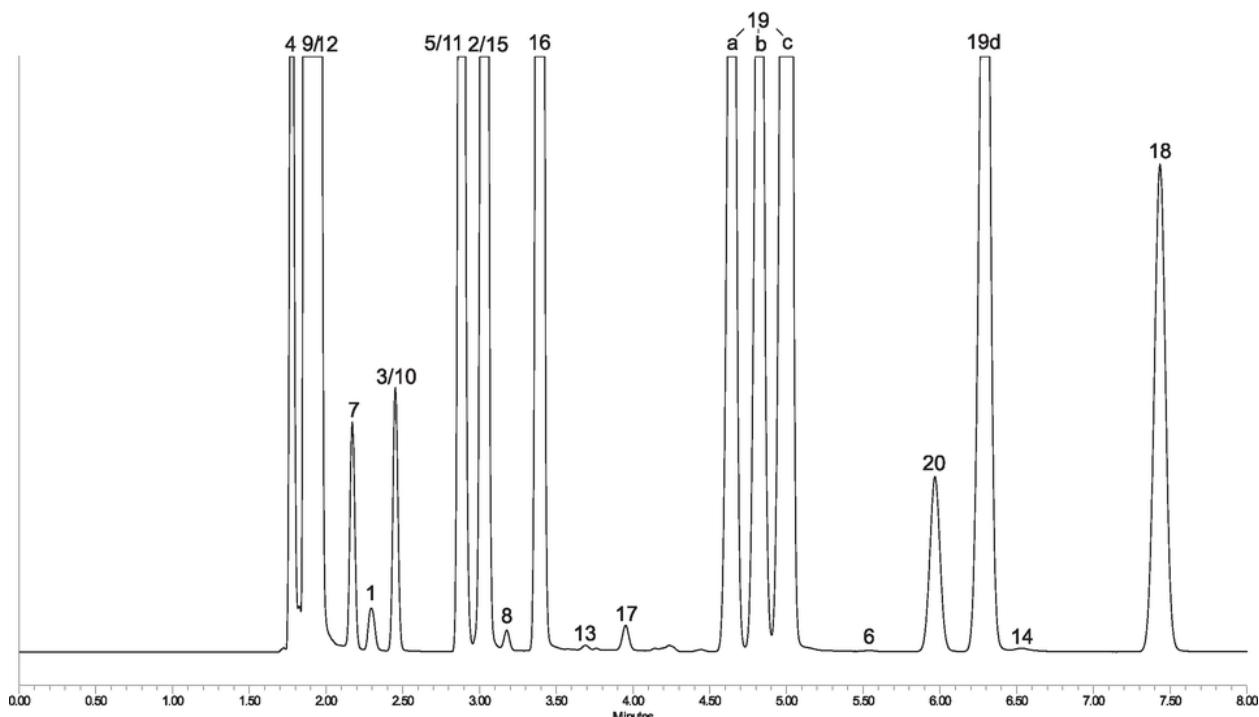


Рисунок 4 – Типичная хроматограмма остаточных органических растворителей класса 2 при использовании системы Б и исходного испытуемого раствора 1. Пламенно-ионизационный детектор

1 – метанол, 2 – ацетонитрил, 3 – дихлорметан, 4 – гексан, 5 – 1,2-дихлорэтен, 6 – нитрометан, 7 – тетрагидрофуран, 8 – хлороформ, 9 – циклогексан, 10 – 1,2-диметоксистан, 11 – 1,1,2-трихлорэтен, 12 – метилциклогексан, 13 – 1,4-диоксан, 14 – пиридин, 15 – метилизобутилкетон, 16 – толуол, 17 – метилбутилкетон, 18 – хлорбензол, 19 – ксиоловая смесь: а) этилбензол, б) *n*-ксиол, в) *m*-ксиол, г) *o*-ксиол, 20 – кумол, 21 – тетралин ($t_R = 27$ мин.).

1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (в) вводят в колонку системы А или системы Б. При необходимости чувствительность системы регулируют таким образом, чтобы высота пика определяемого остаточного

органического растворителя(ей) на полученной хроматограмме составляла не менее 50 % от полной шкалы регистрирующего устройства.

Вводят в колонку 1 мл равновесной паровой фазы раствора сравнения (г). Не должны наблюдаться мешающие пики.

Хроматографируют по 1 мл равновесной паровой фазы испытуемого раствора и равновесной паровой фазы раствора сравнения (в). Повторное хроматографирование проводят ещё два раза.

Средняя площадь пика остаточного органического растворителя(ей) на хроматограммах испытуемого раствора не должна превышать половины средней площади пика соответствующего остаточного органического растворителя(ей) на хроматограммах раствора сравнения (в). Результаты испытания считают достоверными, если относительное стандартное отклонение, рассчитанное для разницы площадей пиков остаточных органических растворителей на трёх хроматограммах раствора сравнения (в) и испытуемого раствора, составляет не более 15 %.

Алгоритм проведения методики представлен на рисунке 5.

Если содержание остаточных органических растворителей (класса 2 или класса 3) составляет 0,1 % и более, то для их количественного определения может быть использован метод стандартных добавок.

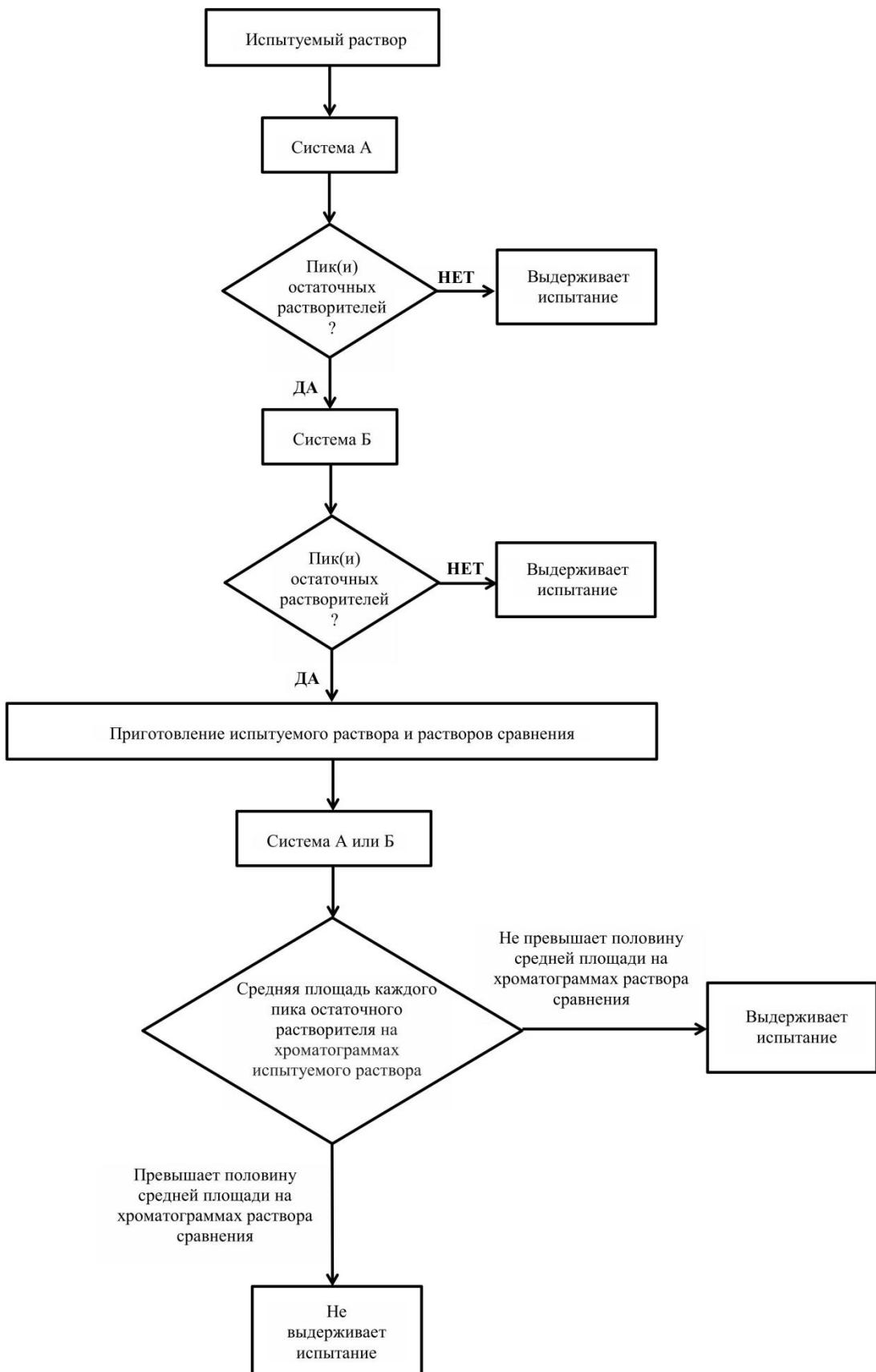


Рисунок 5 – Схема проведения идентификации и определения предельного содержания остаточных органических растворителей

Следующий раздел приводится для информации.

4. КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРЕДЕЛЬНЫЕ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

4.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ПО СТЕПЕНИ РИСКА

Для описания предельно допустимого содержания остаточных органических растворителей в ОФС используется термин «допустимое суточное воздействие» (ДСВ) – максимально приемлемое суточное воздействие остаточного органического растворителя. Остаточные органические растворители, рассматриваемые в ОФС, приведены в таблице 8 в соответствии с их общепринятыми названиями и структурными формулами. Согласно классификации по степени возможного риска для здоровья человека остаточные органические растворители подразделяют на три следующих класса.

Класс 1: Растворители, использования которых следует избегать (высокотоксичные растворители). К ним относят вещества с известной канцерогенностью для человека либо высокой вероятностью её наличия, а также вещества, опасные для окружающей среды.

Класс 2: Растворители, использование которых нужно ограничивать (негенотоксичные растворители). К ним относят вещества, обладающие негенотоксичной канцерогенностью для животных или растворители, являющиеся возможной причиной таких необратимых явлений, как нейротоксичность или тератогенность. К данному классу также относят растворители, предположительно оказывающие значительное, но обратимое токсическое действие.

Класс 3: Растворители низкой токсичности (малотоксичные растворители). К ним относят растворители с низким потенциалом токсичности для человека; для них не требуется устанавливать предельное

содержание, обусловленное информацией о риске для здоровья человека. Для растворителей класса 3 ДСВ составляет 50 мг/сут и более.

4.2. СПОСОБЫ РАСЧЁТА ПРЕДЕЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ КЛАССА 2

Для растворителей класса 2 возможны два способа расчёта предельных значений.

Способ 1. Можно использовать *предельно допустимые концентрации* (ПДК) в частях на миллион (ppm), приведённые в таблице 5, рассчитываемые по нижеприведённой формуле при допущении, что суточная доза лекарственного препарата (СДП) составляет 10 г:

$$\text{ПДК} = \frac{\text{ДСВ} \cdot 1000}{\text{СДП}} \quad (1)$$

ДСВ выражено в мг/сут, а СДП – в г/сут.

Такие ПДК считают приемлемыми для всех действующих веществ, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов. Поэтому данный способ можно применять, если суточная доза неизвестна или не установлена. Если содержание остаточных органических растворителей во всех вспомогательных веществах и действующих веществах, входящих в состав лекарственного препарата, удовлетворяет приведённым согласно этому способу расчёта ПДК, то все эти компоненты можно использовать в любых пропорциях. Если СДП не превышает 10 г/сут, дальнейший расчёт не требуется. Расчёт предельного содержания остаточных органических растворителей в лекарственных препаратах, принимаемых в дозах, превышающих 10 г/сут, необходимо проводить с использованием способа 2.

Способ 2. Содержание остаточных органических растворителей в каждом компоненте лекарственного препарата не обязательно должно соответствовать ПДК, рассчитанным способом 1. Определить допустимое предельное содержание остаточного органического растворителя в лекарственном препарате можно по приведённой в способе 1 формуле, используя ДСВ (мг/сут), приведённое в таблице 5, и известное значение

максимальной суточной дозы лекарственного препарата. Такие предельные содержания считаются приемлемыми при наличии доказательств, что количество остаточного органического растворителя было снижено до минимума, который может быть достигнут практически. Предельные содержания должны быть реалистичными относительно аналитической процедуры, производственной возможности, разумного изменения производственного процесса, а также должны соответствовать современным производственным стандартам.

Способ 2 предусматривает суммирование количеств остаточного органического растворителя, присутствующего в каждом из компонентов лекарственного препарата. Суммарное количество остаточного органического растворителя в сутки должно быть меньше ДСВ.

Рассмотрим примеры расчёта предельного содержания ацетонитрила в лекарственном препарате способом 1 и способом 2. ДСВ ацетонитрила составляет 4,1 мг/сут. Таким образом, ПДК ацетонитрила, рассчитанная способом 1, составляет 410 ppm. Максимальная суточная доза лекарственного препарата составляет 5,0 г. Лекарственный препарат содержит два вспомогательных вещества. Состав лекарственного препарата и расчётное максимальное содержание остаточного ацетонитрила приведены в таблице 2.

Таблица 2. – *Состав лекарственного препарата и расчётное максимальное содержание остаточного ацетонитрила (пример 1)*

Компонент	Количество в составе, г	Концентрация ацетонитрила, ppm	Суточное воздействие, мг
Действующее вещество	0,3	800	0,24
Вспомогательное вещество 1	0,9	400	0,36
Вспомогательное вещество 2	3,8	800	3,04
Лекарственный препарат	5,0	728	3,64

Содержание ацетонитрила во вспомогательном веществе 1 не превышает ПДК, установленную способом 1. Содержание ацетонитрила в действующем веществе, вспомогательном веществе 2 и лекарственном препарате превышает ПДК, установленную способом 1. Тем не менее, суточное воздействие ацетонитрила в лекарственном препарате, установленное способом 2, не превышает ДСВ – 4,1 мг/сут, и, таким образом, соответствует предельным содержаниям, приведённым в настоящей ОФС.

Рассмотрим другой пример для ацетонитрила в качестве остаточного органического растворителя. Максимальная суточная доза лекарственного препарата составляет 5,0 г. Лекарственный препарат содержит два вспомогательных вещества. Состав лекарственного препарата и максимальное содержание остаточного ацетонитрила приведены в таблице 3.

Таблица 3 – *Состав лекарственного препарата и расчётное максимальное содержание остаточного ацетонитрила (пример 2)*

Компонент	Количество в составе, г	Концентрация ацетонитрила, ppm	Суточное воздействие, мг
Действующее вещество	0,3	800	0,24
Вспомогательное вещество 1	0,9	2000	1,80
Вспомогательное вещество 2	3,8	800	3,04
Лекарственный препарат	5,0	1016	5,08

В данном примере содержание ацетонитрила в лекарственном препарате не соответствует ни ПДК, ни ДСВ. Производитель может определить, возможно ли снизить уровень ацетонитрила на стадии производства лекарственной формы. Если уровень ацетонитрила не снижается до допустимого содержания в процессе производства лекарственной формы, производитель лекарственного препарата должен предпринять другие меры для уменьшения концентрации ацетонитрила в лекарственном препарате. Если все предпринятые меры не позволяют снизить содержание остаточного

органического растворителя, в исключительных случаях производитель может подготовить резюме о предпринятых усилиях, направленных на уменьшение содержания растворителя до допустимого содержания, а также провести анализ «риск-польза», чтобы получить разрешение на использование лекарственного препарата, содержащего более высокий уровень остаточного органического растворителя.

4.3. ИНФОРМАЦИЯ О СОДЕРЖАНИИ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Для соответствия требованиям общей фармакопейной статьи производителям лекарственных препаратов необходима точная информация о содержании остаточных органических растворителей во вспомогательных веществах или действующих веществах. Поставщики действующих веществ или вспомогательных веществ могут представить производителям лекарственных препаратов такую информацию, используя один из следующих вариантов:

- могут присутствовать остаточные органические растворители только класса 3. Потеря в массе при высушивании менее 0,5 %;
- могут присутствовать остаточные органические растворители класса 2 (далее поставщик указывает наименование каждого из возможно присутствующих остаточных органических растворителей класса 2). Содержание каждого из них не превышает предельного содержания, рассчитанного способом 1;
- могут присутствовать остаточные органические растворители классов 2 (далее поставщик указывает наименование каждого из возможно присутствующих остаточных органических растворителей класса 2) и 3. Содержание каждого из растворителей класса 2 ниже предельного содержания, рассчитанного способом 1, а содержание растворителей класса 3 – ниже 0,5 %.

Если возможно присутствие остаточных органических растворителей класса 1, каждый из них должен быть идентифицирован и определён

количественно. «Возможно присутствие» относится к растворителям, используемым на заключительном этапе производства, а также к растворителям, которые используются на более ранних этапах производства и впоследствии не удаляются с помощью валидированного процесса.

Если остаточные органические растворители класса 2 присутствуют в количествах, превышающих их предельные содержания, рассчитанные способом 1, или содержание остаточных органических растворителей класса 3 превышает 0,5 %, то каждый из растворителей должен быть идентифицирован и определён количественно.

4.4. РАСТВОРИТЕЛИ, ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОТОРЫХ СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ

Растворители класса 1 не следует использовать в производстве действующих веществ, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов из-за их высокой токсичности или вредного воздействия на окружающую среду. Однако, если их использование неизбежно для производства лекарственного препарата, который имеет сильно выраженный терапевтический эффект, их количества должны быть ограничены в соответствии с таблицей 4 при отсутствии другого обоснования. 1,1,1-Трихлорэтан включён в таблицу 4, поскольку представляет опасность для окружающей среды.

Таблица 4 – Растворители класса 1, применение которых в производстве действующих веществ, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов следует избегать

Растворитель	Предельно допустимая концентрация, ppm	Опасность
Бензол	2	Канцероген
1,1-Дихлорэтен	8	Токсичен
1,2-Дихлорэтан	5	Токсичен
1,1,1-Трихлорэтан	1500	Опасен для окружающей среды

Углерод четырёххлористый	4	Токсичен и опасен для окружающей среды
--------------------------	---	--

4.5. РАСТВОРИТЕЛИ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОТОРЫХ СЛЕДУЕТ ОГРАНИЧИВАТЬ

Содержание растворителей, приведённых в таблице 5, должно быть ограничено в лекарственных средствах и вспомогательных веществах в связи с их токсичностью. Данные ДСВ приведены с точностью до 0,1 мг/сут, а их концентрации – до 10 ppm. Установленные значения не отражают необходимую аналитическую точность определения. Точность должна быть установлена в процессе валидации методик.

Таблица 5 – Растворители класса 2, применение которых в производстве действующих веществ, вспомогательных веществ и лекарственных препаратов следует ограничивать

Растворитель	Допустимое суточное воздействие, мг/сут	Предельно допустимая концентрация, ppm
Ацетонитрил	4,1	410
Гексан	2,9	290
<i>N,N</i> -Диметилацетамид	10,9	1090
<i>N,N</i> -Диметилформамид	8,8	880
1,2-Диметоксиэтан	1,0	100
1,4-Диоксан	3,8	380
1,2-Дихлорэтен	18,7	1870
Ксилол*	21,7	2170
Кумол	0,7	70
Метанол	30,0	3000
Метилбутилкетон	0,5	50
Дихлорметан	6,0	600
Метилизобутилкетон	45,0	4500
<i>N</i> -Метилпирролидон	5,3	530
Метилциклогексан	11,8	1180
2-Метоксиэтанол	0,5	50
Нитрометан	0,5	50

Растворитель	Допустимое суточное воздействие, мг/сут	Предельно допустимая концентрация, ppm
Пиридин	2,0	200
Сульфолан	1,6	160
Тетрагидрофуран	7,2	720
Тетралин	1,0	100
Толуол	8,9	890
<i>трем</i> -Бутиловый спирт	35,0	3500
1,1,2-Трихлорэтен	0,8	80
Формамид	2,2	220
Хлорбензол	3,6	360
Хлороформ	0,6	60
Циклогексан	38,8	3880
Цикlopентилметиловый эфир	15,0	1500
Этиленгликоль	6,2	620
2-Этоксиэтанол	1,6	160

*Обычно 60 % *m*-ксилола, 14 % *n*-ксилола, 9 % о-ксилола и 17 % этилбензола.

4.6. РАСТВОРИТЕЛИ С ПОТЕНЦИАЛЬНО НИЗКОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ

Растворители класса 3 (представлены в таблице 6) могут быть отнесены к менее токсичным и обладающим меньшим риском для здоровья человека растворителям. Класс 3 не включает растворители, известные как опасные для здоровья человека в концентрациях, которые обычно допускаются в лекарственных препаратах. Однако для многих растворителей класса 3 не проводилось долгосрочных исследований токсичности или канцерогенности. Имеющиеся данные указывают на то, что они менее токсичны в острых или краткосрочных испытаниях и дают отрицательный результат в испытаниях на генотоксичность (не проявляют генотоксичность). Допустимое суточное воздействие этих остаточных органических растворителей, равное 50 мг/сут или меньше (соответствует ПДК 5000 ppm или 0,5 % по способу 1), приемлемо

без обоснования. Более высокие значения также могут быть допустимы при условии, что они определяются возможностями производства, которое отвечает требованиям надлежащей производственной практики (GMP).

Таблица 6 – Растворители класса 3, подлежащие нормированию в соответствии с требованиями ОФС

Анизол	2-Метилтетрагидрофуран
Ацетон	Метилэтилкетон
1-Бутанол	Муравьиная кислота
2-Бутанол	Пентан
Бутилацетат	1-Пентанол
<i>трет</i> -Бутилметиловый эфир	1-Пропанол
Гептан	2-Пропанол
Диметилсульфоксид	Пропилацетат
Диэтиловый эфир	Триэтиламин
Изобутилацетат	Уксусная кислота
Изопропилацетат	Этанол
Метилацетат	Этилацетат
3-Метил-1-бутианол	Этилформиат
2-Метил-1-пропанол	

4.7. РАСТВОРИТЕЛИ, ДЛЯ КОТОРЫХ ОТСУТСТВУЮТ ДОСТОВЕРНЫЕ ДАННЫЕ О ТОКСИЧНОСТИ

Производители вспомогательных веществ, действующих веществ и лекарственных препаратов также могут использовать растворители, представленные в таблице 7. Однако для них отсутствуют обоснованные данные о токсичности, на основании которых устанавливают ДСВ. Поэтому производители должны самостоятельно обосновывать остаточные содержания этих растворителей в лекарственных средствах и вспомогательных веществах.

Таблица 7 – Растворители с недостаточно обоснованной токсичностью

1,1-Диэтоксипропан	Метилизопропилкетон
1,1-Диметоксиметан	Петролейный эфир
2,2-Диметоксипропан	Трихлоруксусная кислота
Изооктан	Трифторуксусная кислота
Изопропиловый эфир	

5. ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Генотоксичные канцерогены – канцерогены, вызывающие рак, воздействуя на гены или хромосомы.

Доза, не оказывающая эффекта (ДНОЭ) – максимальная доза вещества, при которой не наблюдается биологически достоверного увеличения частоты или тяжести каких-либо эффектов у людей, или животных, подвергшихся воздействию.

Допустимое суточное воздействие (ДСВ) – максимально допустимое суточное потребление остаточного органического растворителя в лекарственном средстве или вспомогательном веществе.

Модификатор (модифицирующий фактор) – поправочный коэффициент, определяемый профессиональным решением токсиколога и применяемый к данным биологического анализа для безопасной экстраполяции этих данных на человека.

Наименьшая доза, оказывающая эффект (НДОЭ) – минимальная доза вещества в исследовании или группе исследований, при которой наблюдается биологически достоверное увеличение частоты или тяжести каких-либо эффектов у людей, или животных, подвергшихся воздействию.

Нейротоксичность – способность вещества оказывать неблагоприятное воздействие на нервную систему.

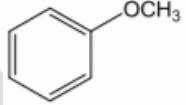
Обратимая токсичность – возникновение вредных эффектов, вызванных веществом, исчезающих после прекращения воздействия

вещества.

Вещества с высокой вероятностью канцерогенности для человека – вещества, для которых нет эпидемиологических доказательств канцерогенеза, но есть положительные данные о генотоксичности и явные доказательства канцерогенеза у грызунов.

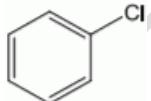
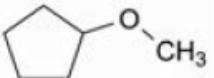
Тератогенность – возникновение структурных пороков развития у развивающегося плода при введении вещества во время беременности.

Таблица 8 – *Общий список растворителей*

Растворитель	Второе название	Структура	Класс
Аанизол	Метоксибензол		Класс 3
Ацетон	2-Пропанон, пропан-2-он	CH ₃ COCH ₃	Класс 3
Ацетонитрил		CH ₃ CN	Класс 2
Бензол			Класс 1
1-Бутанол	н-Бутиловый спирт, бутан-1-ол	CH ₃ [CH ₂] ₃ OH	Класс 3
2-Бутанол	втор-Бутиловый спирт, бутан-2-ол	CH ₃ CH ₂ CH(OH)CH ₃	Класс 3
Бутилацетат	Бутиловый эфир уксусной кислоты	CH ₃ COO[CH ₂] ₃ CH ₃	Класс 3
<i>трет</i> -Бутилметиловый эфир	2-Метокси-2-метилпропан	(CH ₃) ₃ COCH ₃	Класс 3
<i>трет</i> -Бутиловый спирт	<i>трет</i> -Бутанол	(CH ₃) ₃ COH	Класс 2
Гексан	н-Гексан	CH ₃ [CH ₂] ₄ CH ₃	Класс 2
Гептан	н-Гептан	CH ₃ [CH ₂] ₅ CH ₃	Класс 3
N,N-Диметилацетамид	DMA	CH ₃ CON(CH ₃) ₂	Класс 2
Диметилсульфоксид	Метилсульфинилметан, метилсульфоксид, ДМСО	(CH ₃) ₂ SO	Класс 3
N,N-Диметилформамид	ДМФА	HCON(CH ₃) ₂	Класс 2
1,2-Диметоксиэтан	Диметиловый эфир этиленгликоля	H ₃ COCH ₂ CH ₂ OCH ₃	Класс 2

1,4-Диоксан	<i>n</i> -Диоксан, [1,4]диоксан		Класс 2
1,2-Дихлорэтан	<i>сим</i> -Дихлорэтан, этилендихлорид, этиленхлорид	CH ₂ ClCH ₂ Cl	Класс 1
1,1-Дихлорэтен	1,1-Дихлорэтилен, винилиденхлорид	H ₂ C=CCl ₂	Класс 1
1,2-Дихлорэтен	1,2-Дихлорэтилен, ацетилендихлорид	ClHC=CHCl	Класс 2
Диэтиловый эфир	Этиловый эфир, этоксиэтан, 1,1'-оксибисэтан	CH ₃ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	Класс 3
Изобутилацетат	Изобутиловый эфир уксусной кислоты	CH ₃ COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Класс 3
Изопропилацетат	Изопропиловый эфир уксусной кислоты	CH ₃ COOCH(CH ₃) ₂	Класс 3
Ксиол*	Диметилбензол		Класс 2
Кумол	Изопропилбензол, (1-метилэтил)бензол		Класс 2
Метанол	Метиловый спирт	CH ₃ OH	Класс 2
Метилацетат	Метиловый эфир уксусной кислоты	CH ₃ COOCH ₃	Класс 3
3-Метил-1-бутанол	Изоамиловый спирт, изопентиловый спирт, 3-метилбутан-1-ол	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂ OH	Класс 3
Метилбутилкетон	2-Гексанон, гексан-2-он	CH ₃ [CH ₂] ₃ COCH ₃	Класс 2
Метиленхлорид	Дихлорметан	CH ₂ Cl ₂	Класс 2
Метилизобутилкетон	4-Метилпентан-2-он, 4-метил-2-пентанон, МИБК	CH ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Класс 3
<i>N</i> -Метилпирролидон	1-Метилпирролидин-2-он, 1-метил-2-пирролидинон		Класс 2

2-Метил-1-пропанол	Изобутиловый спирт, 2-метилпропан-1-ол	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	Класс 3
2-Метилтетрагидрофуран	2-Метилоксолан, тетрагидросильван		Класс 3
Метилциклогексан	Циклогексиметан		Класс 2
Метилэтилкетон	2-Бутанон, МЭК, бутан-2-он	$CH_3CH_2COCH_3$	Класс 3
2-Метоксиэтанол	Монометиловый эфир этиленгликоля	$CH_3OCH_2CH_2OH$	Класс 2
Муравьиная кислота		$HCOOH$	Класс 3
Нитрометан		CH_3NO_2	Класс 2
Пентан	<i>n</i> -Пентан	$CH_3[CH_2]_3CH_3$	Класс 3
1-Пентанол	Амиловый спирт, пентан-1-ол, пентиловый спирт	$CH_3[CH_2]_3CH_2OH$	Класс 3
Пиридин			Класс 2
1-Пропанол	Пропан-1-ол, Пропиловый спирт	$CH_3CH_2CH_2OH$	Класс 3
2-Пропанол	Пропан-2-ол, Изопропиловый спирт	$(CH_3)_2CHOH$	Класс 3
Пропилацетат	Пропиловый эфир уксусной кислоты	$CH_3COOCH_2CH_2CH_3$	Класс 3
Сульфолан	Тетрагидротиофен-1,1-диоксид		Класс 2
Тетрагидрофуран	Тетраметиленоксид, Оксациклопентан		Класс 2
Тетралин	1,2,3,4-Тетрагидронадиалин		Класс 2
Толуол	Метилбензол		Класс 2

1,1,1-Трихлорэтан	Метилхлороформ	CH_3CCl_3	Класс 1
1,1,2-Трихлорэтен	Трихлорэтен	$\text{HClC}=\text{CCl}_2$	Класс 2
Триэтиламин	<i>N,N</i> -Диэтилэтанамин	$\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$,	Класс 3
Углерод четырёххлористый	Тетрахлорметан	CCl_4	Класс 1
Уксусная кислота	Этановая кислота	CH_3COOH	Класс 3
Формамид	Метанамид	NCONH_2	Класс 2
Хлоробензол			Класс 2
Хлороформ	Трихлорметан	CHCl_3	Класс 2
Циклогексан	Гексаметилен		Класс 2
Цикlopентилметиловый эфир	Метоксицикlopентан		Класс 2
Этанол	Этиловый спирт	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 3
Этилацетат	Этиловый эфир уксусной кислоты	$\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
Этиленгликоль	1,2-Дигидроксиэтан, 1,2-этандиол	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 2
Этилформиат	Этиловый эфир муравьиной кислоты	$\text{HCOOCH}_2\text{CH}_3$	Класс 3
2-Этоксиэтанол	Целлозольв	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	Класс 2

* Обычно 60 % *m*-ксилола, 14 % *n*-ксилола, 9 % *o*-ксилола и 17 % этилбензола.

6. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

6.1. ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ЛЕТУЧИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ОКРУЖАЮЩУЮ СРЕДУ

Некоторые из остаточных органических растворителей, часто используемых в фармацевтическом производстве, внесены в перечень токсичных химических соединений. В задачи различных международных групп и организаций входит определение допустимых уровней воздействия

химических веществ. Основная их цель – защита здоровья человека, и охрана окружающей среды от возможного негативного влияния химических соединений в результате длительного воздействия. Методы, используемые для оценки максимально безопасных уровней воздействия, обычно основаны на долгосрочных исследованиях. Когда данные долгосрочных исследований недоступны, могут быть использованы данные краткосрочных исследований с модификацией подхода, например, с использованием более высоких коэффициентов безопасности (модификаторов). Подход, описанный в ОФС, относится, прежде всего, к долгосрочному или пожизненному воздействию на население в окружающей среде.

6.2. ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВАХ

Допустимые нормы воздействия, представленные в ОФС, установлены в соответствии с методологией и данными по токсичности, приведёнными в международных документах. Однако при установлении допустимых норм воздействия должны быть приняты некоторые допущения относительно остаточных органических растворителей, используемых в синтезе и изготовлении лекарственных средств и вспомогательных веществ, а именно:

1) Пациенты (не всё население) используют лекарственные средства для лечения болезней или для профилактики с целью предотвращения возникновения инфекции или болезни.

2) Предположение о пожизненном воздействии на пациента не обязательно для большинства лекарственных средств, но может рассматриваться как рабочая гипотеза, чтобы уменьшить риск для здоровья человека.

3) Остаточные органические растворители являются неизбежными компонентами фармацевтического производства и часто входят в состав лекарственных препаратов.

4) Остаточные органические растворители не должны превышать рекомендуемые концентрации, кроме исключительных обстоятельств.

5) Данные токсикологических исследований, используемые для определения допустимых концентраций остаточных органических растворителей, должны быть получены с использованием соответствующих протоколов.

6.3. МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ДОПУСТИМЫХ НОРМ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Для оценки степени риска канцерогенных растворителей класса 1 используют метод Гейлора-Коделла. Для установления допустимых норм воздействия экстраполяцию с использованием математических моделей следует применять только в тех случаях, когда есть достоверные данные о канцерогенности. Допустимые нормы воздействия для растворителей класса 1 могут быть определены с использованием высокого коэффициента безопасности (например, от 10 000 до 100 000) применительно к ДНОЭ. Обнаружение и количественное определение этих растворителей необходимо проводить с помощью современных аналитических методик.

ДСВ для растворителей класса 2 в данной ОФС установлены путём расчёта их значений в соответствии с принятыми методиками определения допустимых норм воздействия в лекарственных средствах и методом оценки риска химических веществ в отношении здоровья человека. Метод расчёта ДСВ представлен ниже. Для использования значений ДСВ, приведённых в таблицах 4–7, производить эти вычисления нет необходимости.

В экспериментах на животных значения ДСВ рассчитывают исходя из ДНОЭ или НДОЭ по формуле:

$$DCB = \frac{ДНОЭ \cdot \text{Поправка на массу тела}}{F_1 \cdot F_2 \cdot F_3 \cdot F_4 \cdot F_5} \quad (2)$$

Значение ДСВ преимущественно получают на основании ДНОЭ. Если значения ДНОЭ неизвестны, могут быть использованы значения НДОЭ. Модифицирующие факторы, предложенные здесь для экстраполяции полученных на животных данных на человека, являются своеобразными «коэффициентами неопределённости». Во всех расчётах принимают

предположение о 100 % системном воздействии независимо от способа введения лекарств.

Модифицирующие факторы:

F_1 – модифицирующий коэффициент для расчёта экстраполяции между видами;

$F_1 = 2$ при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на собаках;

$F_1 = 2,5$ при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на кроликах;

$F_1 = 3$ при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на обезьянах;

$F_1 = 5$ при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на крысах;

$F_1 = 12$ при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на мышах;

$F_1 = 10$ при экстраполяции на человека данных, полученных при исследованиях на других животных;

F_1 учитывает отношение площади поверхности тела к массе тела соответствующих видов животных и человека. Площадь поверхности (S) рассчитывают по формуле:

$$S = k \cdot m^{0,67}, \quad (3)$$

где: m – масса тела;

k – константа, принятая равной 10.

Массы тела, используемые в уравнении, представлены в таблице 9.

Таблица 9. – Значения, использованные при расчётах в данном документе

Масса крысы	425 г
Масса беременной крысы	330 г
Масса мыши	28 г
Масса беременной мыши	30 г

Масса морской свинки	500 г
Масса макаки-резус	2,5 кг
Масса кролика (беременного или нет)	4 кг
Масса гончей собаки (бигль)	11,5 кг
Дыхательный объём крысы	290 л/сут
Дыхательный объём мыши	43 л/сут
Дыхательный объём кролика	1440 л/сут
Дыхательный объём морской свинки	430 л/сут
Дыхательный объём человека	28800 л/сут
Дыхательный объём собаки	9000 л/сут
Дыхательный объём обезьяны	1150 л/сут
Потребление воды мышью	5 мл/сут
Потребление воды крысой	30 мл/сут
Потребление пищи крысой	30 г/сут

F2 = 10; учитывает индивидуальную изменчивость. Фактор, равный 10, обычно принимают для всех остаточных органических растворителей;

F3 – переменный фактор для расчёта в исследованиях токсичности при кратковременных воздействиях;

F3 = 1 для испытаний, которые делятся, по меньшей мере, в течение периода, равного половине продолжительности жизни животных (1 год для грызунов или кроликов; 7 лет для кошек, собак и обезьян);

F3 = 1 для испытаний на репродуктивную функцию, которые охватывают весь период органогенеза;

F3 = 2 для испытаний в течение 6 месяцев на грызунах, или в течение 3,5 лет на других животных;

F3 = 5 для испытаний в течение 3 месяцев на грызунах, или в течение 2 лет на других животных;

F3 = 10 для испытаний более короткой продолжительности.

Для всех промежуточных испытаний необходимо использовать более высокий фактор (например, для 9-месячных испытаний на грызунах используется фактор = 2).

F4 – фактор, который может применяться при высокой токсичности растворителя, например, негенотоксичной канцерогенности, нейротоксичности или тератогенности.

В испытаниях репродуктивной токсичности используют следующие факторы:

F4 = 1 для эмбриональной токсичности, связанной с материнской интоксикацией;

F4 = 5 для эмбриональной токсичности, не связанной с материнской интоксикацией;

F4 = 5 для тератогенного эффекта, связанного с материнской интоксикацией;

F4 = 10 для тератогенного эффекта, не связанного с материнской интоксикацией.

F5 – переменный фактор, который может применяться, если ДНОЭ не была установлена. Когда известны только НДОЭ, то, в зависимости от уровня токсичности, может использоваться фактор вплоть до 10.

При расчётах массу тела взрослого человека любого пола принимают равной 50 кг. Эта относительно небольшая величина обеспечивает дополнительный коэффициент безопасности стандартной массе человека 60 или 70 кг, который часто используют в таких вычислениях. При расчёте ДСВ также учитывают, что многие взрослые пациенты весят менее 50 кг. Если лекарственное средство, содержащее растворитель, предназначено для педиатрии, то целесообразно сделать поправку на меньшую массу тела.

В качестве примера применения этого уравнения приведено испытание токсичности ацетонитрила на мышах. Установлено, что значение ДНОЭ – 50,7 мг/(кг·сут). ДСВ для ацетонитрила при этом рассчитывают следующим образом:

$$\text{ДСВ} = \frac{50,7 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{сут}) \cdot 50 \text{ кг}}{12 \cdot 10 \cdot 5 \cdot 1 \cdot 1} = 4,22 \text{ мг}/\text{сут}. \quad (4)$$

В этом примере:

$F_1 = 12$, учитывает экстраполяцию на человека данных, полученных при исследованиях на мышах;

$F_2 = 10$, учитывает индивидуальную изменчивость;

$F_3 = 5$, так как продолжительность испытаний составила только 13 недель;

$F_4 = 1$, так как с серьёзной токсичностью не сталкивались;

$F_5 = 1$, так как был определён уровень, не вызывающий эффекта.

Для пересчёта концентраций газов, используемых в дыхательных (ингаляторных) из ppm в мг/л или мг/м³, используют уравнение для идеального газа: $PV = nRT = \frac{m}{M}RT$. В качестве примера приведено испытание репродуктивной токсичности на крысах в результате вдыхания углерода четырёххлористого ($M_r = 153,84$).

$$\frac{m}{V} = \frac{PM}{RT} = \frac{300 \cdot 10^{-6} \text{ атм} \cdot 153\,840 \text{ мг}/\text{моль}}{0,082 \text{ л} \cdot \text{атм} / (\text{К} \cdot \text{моль}) \cdot 298 \text{ К}} = \frac{46,15 \text{ мг}}{24,45 \text{ л}} = 1,89 \text{ мг}/\text{л}.$$

Для перевода в мг/м³ используют отношение 1000 л = 1 м³.