

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Остаточные органические растворители	ОФС.1.1.0008.15 Взамен ст. ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0057-07
---	---

Остаточные органические растворители – летучие растворители, которые используются или образуются на любой стадии производства фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ или лекарственного препарата и полностью не удаляются после завершения технологического процесса.

Контролю на содержание органических растворителей подлежат фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, а также лекарственные препараты независимо от способа применения, если при их получении или очистке используются органические растворители, или они могут образоваться в процессе производства.

Нормативная документация, регламентирующая качество таких фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, а также лекарственных препаратов, должна иметь раздел «Остаточные органические растворители».

Отсутствие данного раздела в нормативной документации должно быть обосновано.

Предельно допустимое содержание органических растворителей в лекарственных средствах определяется степенью их возможного риска для здоровья человека. Эти факторы положены в основу классификации органических растворителей:

1 класс – высокотоксичные растворители (генотоксичные

канцерогены), применяемые в фармацевтическом производстве в исключительных случаях, когда нельзя отказаться от их использования (табл. 1);

2 класс – негенотоксичные растворители. Нормирование их в лекарственных средствах обусловлено максимально допустимым количеством, принимаемым в составе суточной дозы лекарственного средства (табл. 2);

3 класс – растворители низкой токсичности, содержание которых до 0,5 % не требует подтверждения (табл. 3). Содержание таких растворителей допускается и в более высоких пределах, если это регламентировано правилами Надлежащей производственной практики или иными стандартами производства.

Определение содержания остаточных органических растворителей может быть осуществлено различными валидированными методиками. Наиболее часто для этих целей используется метод газовой хроматографии.

Содержание остаточных органических растворителей в лекарственных средствах регламентируется следующим образом:

1) при наличии растворителей 1 класса каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно;

2) при наличии растворителей 2 класса каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно;

3) при наличии растворителей 3 класса, если их суммарное содержание не превышает 0,5 %, для определения допускается применение неспецифического метода «Потеря в массе при высушивании»; если их содержание превышает 0,5 %, каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно. Предельно допустимое содержание в лекарственных средствах остаточных органических растворителей 3 класса токсичности составляет 50 мг/сут.

Условия проведения анализа на остаточные органические растворители должны быть описаны в соответствующей нормативной документации.

Указание на необходимость определения в фармацевтической субстанции или готовой лекарственной форме иных органических растворителей и условия проведения их анализа должны содержаться в соответствующей нормативной документации.

Таблица 1 – Предельно допустимое содержание в лекарственных средствах остаточных органических растворителей 1 класса токсичности

Растворитель	Предельное содержание, ppm
Бензол	2
1,1-Дихлорэтен	8
1,2-Дихлорэтан	5
1,1,1-Трихлорэтан	1500
Четыреххлористый углерод	4

Таблица 2 – Предельно допустимое содержание в лекарственных средствах остаточных органических растворителей 2 класса токсичности

Растворитель	Предельное содержание, мг/сут	Предельное содержание, ppm
Ацетонитрил	4,1	410
Гексан	2,9	290
<i>N,N</i> -Диметилацетамид	10,9	1090
<i>N,N</i> -Диметилформаид	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
Метанол	30,0	3000
Метилбутилкетон	0,5	50
Метиленхлорид	6,0	600
<i>N</i> -Метилпирролидон	5,3	530
Метилциклогексан	11,8	1180

2-Метоксиэтанол	0,5	50
Нитрометан	0,5	50
Пиридин	2,0	200
Сульфолан	1,6	160
Тетрагидрофуран	7,2	720
Тетралин	1,0	100
Толуол	8,9	890
Трихлорэтен	0,8	80
Формаид	2,2	220
Хлорбензол	3,6	360
Хлороформ	0,6	60
Циклогексан	38,8	3880
Этиленгликоль	6,2	620
2-Этоксиэтанол	1,6	160

Таблица 3 – Растворители 3 класса токсичности, которые подлежат нормированию в соответствии с требованиями настоящей ОФС

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

Нет достоверных сведений о возможном риске для здоровья человека

следующей группы растворителей (табл. 4). Тем не менее, в случае использования этих растворителей производитель должен обосновать их остаточное содержание.

Таблица 4 – Растворители с недостаточно обоснованной токсичностью

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