

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В СУБСТАНЦИИ 6-[4-МЕТОКСИ-3-(1Н-ПИРАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)БЕНЗИЛ]-1,11-ДИМЕТИЛ-3,6,9-ТРИАЗАТРИЦИКЛО [7.3.1.1] ТЕТРАДЕКАН-4,8,12-ТРИОНА МЕТОДОМ ГЖХ

## Г.Э. Бркич

к.фарм.н., Руководитель Центра фармацевтических технологий, Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский университет) (Москва, Россия)  
E-mail: brkich@yandex.ru

## Н.В. Пятигорская

д.фарм.н., профессор, зам. директора Института трансляционной медицины и биотехнологии, зав. кафедрой промышленной фармации, Институт профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

**Актуальность.** Определение содержания органических растворителей необходимо в тех фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществах, при производстве которых используются или образуются органические растворители на любой стадии производства. В процессе синтеза субстанции 6-[4-метокси-3-(1Н-пиразол-1-илметил)бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло[7.3.1.1] тетрадекан-4,8,12-триона используется летучий органический растворитель хлороформ, относящийся ко 2-му классу токсичности вследствие его природной токсичности, остаточное содержание которого необходимо определить после завершения технологического процесса получения фармацевтической субстанции. В связи с этим актуальна разработка и валидация методики количественного определения остаточного органического растворителя хлороформа методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) в фармацевтической субстанции 6-[4-метокси-3-(1Н-пиразол-1-илметил) бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло [7.3.1.1] тетрадекан-4,8,12-триона, на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, содержание которого не должно превышать 60 ppm согласно ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» и Руководству ICH Q3C(R3) «Примеси: руководство по остаточным органическим растворителям».

**Цель исследования.** Разработка и валидация методики определения остаточных органических растворителей в фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана.

**Материал и методы.** Объект исследования – фармацевтическая субстанция, химическая структура которой, согласно номенклатуре IUPAC, 6-[4-метокси-3-(1Н-пиразол-1-илметил) бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло [7.3.1.1] тетрадекан-4,8,12-триона, на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана. Субстанция относится к классу модуляторов АМРА-рецепторов (АМРАкинов). Исследования выполнены с помощью газового хромато-масс-спектрометра Agilent 6890N/5973 и автоматического парофазного пробоотборника Agilent 7679А. В качестве газа-носителя использовали гелий, хроматографическую колонку ДВ-624 (30 м × 0,32 мм, внутренний диаметр × 1,8 мкм – толщина пленки).

**Результаты.** Разработана и валидирована методика определения остаточного органического растворителя хлороформа в фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана методом ГЖХ.

**Выводы.** Представленная методика может быть использована для определения остаточных органических растворителей в фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана и будет включена в проект спецификации.

**Ключевые слова:** хлороформ, остаточные органические растворители, производное 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана.

**Для цитирования:** Бркич Г.Э., Пятигорская Н.В. Определение остаточных органических растворителей в субстанции 6-[4-метокси-3-(1Н-пиразол-1-илметил) бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло [7.3.1.1] тетрадекан-4,8,12-триона методом ГЖХ. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021;24(10):36–44. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-10-05>

В последние десятилетия содержание понятия «качество» лекарственных средств расширилось. Если раньше оно сводилось в основном к соответствию фармакопейным или иным официальным

стандартам, то в настоящее время под качеством лекарственных средств понимают их соответствие всем условиям регистрации по составу, условиям производства (технология, вспомогательные веще-

ства, упаковочно-укупорочная система), свойствам и ожиданиям пациента. Лишь в этом случае можно рассчитывать на то, что каждая дозированная форма – таблетка, ампула и т.п., вызовет предсказуемый терапевтический или профилактический эффект (именно такой, на который рассчитывал врач) или описанный в инструкции по применению. В международной фармации используется широкое понятие термина «качество»: «Качество – пригодность субстанции и лекарственной формы к предназначенному использованию», подчеркивающее тесную связь параметров качества с безопасностью и эффективностью продукта. В законе Российской Федерации № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» качество трактуется как соответствие лекарственных средств государственному стандарту качества лекарственных средств. В итоге качество лекарственного препарата определяется: степенью безопасности активного действующего вещества (веществ) и его физических характеристик; механизмом действия активного действующего вещества (веществ); способом получения субстанции и лекарственной формы; путем введения лекарственной формы; функциональными параметрами лекарственной формы [1–3].

Для будущей фармацевтической разработки лекарственного препарата должны быть идентифицированы и изучены физико-химические и биологические свойства фармацевтической субстанции, способные оказать влияние на его фармакологические свойства и технологические параметры производства [2, 3].

Качество лекарственных средств непрерывно совершенствуется в процессе разработки лекарственной формы. Подбор будущего состава лекарственной формы проводится при разработке на сериях небольшого размера с учетом физико-химических свойств действующего вещества и стабильности. Требования к фармацевтическим субстанциям указаны в ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» [4]. Для установления подлинности субстанции рекомендуются физико-химические и химические методы – инфракрасная спектрометрия, абсорбционная спектрофотометрия, ЯМР-спектроскопия, тонкослойная, газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография (ТСХ, ГХ и ВЭЖХ), а также качественные (в первую очередь специфические) химические реакции [4].

Содержание остаточных органических растворителей оценивается методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ), который применяется для анализа летучих веществ и является приоритетным при исследовании остаточных растворителей в фармацевтической субстанции. Качественный анализ проводится по совпадению времени удерживания пиков на хроматограмме испытуемого вещества с пиком стандарта. Количественные характеристики определяют по соотношению площадей пиков соответствующих растворителей на хроматограммах испытуемого и стандартного растворов.

Условия хроматографирования являются рекомендуемыми и могут быть изменены для определения критериев пригодности хроматографической системы [1–4].

Цель исследования – разработка и валидация методики определения остаточных органических растворителей в фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служила фармацевтическая субстанция на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, относящаяся к классу модуляторов АМРА-рецепторов (АМРАкинов), химическая структура которой, согласно номенклатуре IUPAC, – 6-[4-метокси-3-(1H-пиразол-1-илметил) бензил]-1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло-[7.3.1.1]-тетрадекан-4,8,12-триона (рабочее название – ТСТ-9). Для проведения исследований были взяты три серии субстанции. Впервые синтезирован и предоставлен для дальнейшего изучения кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза МГУ им. М.В. Ломоносова стандартный образец ТСТ-9, обладающий чистотой не менее 99% [5]. Структурная формула молекулы представлена на рис. 1.

Определение остаточных органических растворителей в ФС выполняли методом ГЖХ на газовом хроматографе, с масс-спектрометрическим детектированием, прямым вколлом, согласно требованиям ОФС.1.2.1.2.0004.15 «Газовая хроматография» [4]. Для проведения анализа использовали негенотоксичный растворитель (2-й класс токсичности) – хлороформ.

**Хроматографические условия проведения анализа:**

Прибор .....	Газовый хромато-масс-спектрометр Agilent марки 6890N/5973; парофазный пробоотборник – Agilent марки 7679A
Колонка .....	ДВ-624 (30 м × 0,32 мм внутренний диаметр × 1,8 мкм – толщина пленки) или аналогичная
Газ-носитель .....	Гелий
Детектор .....	Масс-спектрометрическое детектирование
Отношение деления потока .....	20:1
Температурный режим .....	Начальная температура – 50 °С, 3 мин, подъем 30 °С/мин до 240 °С
Режим сканирования .....	Полный ионный ток
Диапазон сканирования .....	50–500 m/z

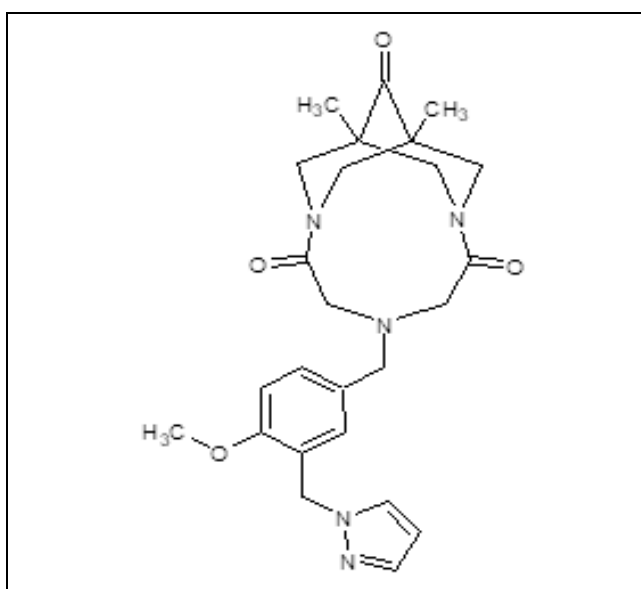


Рис. 1. Структурная формула ТСТ-9

**Стандарты и реактивы:** хлороформ с чистотой ≥ 99%, Acros Organics; диметилсульфоксид (ДМСО) с чистотой ≥ 99,8%, Rangeac.

**Испытуемый раствор.** Около 10,0 мг (точная навеска) порошка фармацевтической субстанции помещали в мерную колбу вместимостью 5 мл, добавляли 1,0 мл ДМСО, перемешивали до полного растворения вещества.

**Стандартный раствор.** В мерную колбу вместимостью 10 мл, помещали 5 мл ДМСО и точную навеску около 20,5 мг стандарта, перемешивали, доводили объем раствора ДМСО до метки, перемешивали. Далее 1,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объем раствора до метки ДМСО, перемешивали.

**Холостой раствор.** В качестве холодного раствора использовали ДМСО.

**Параметры устройства ввода паровой фазы:** температура термостатирования проб – 90 °С; температура шприца – 100 °С; продолжительность цикла работы хроматографа – 12 мин; время установления равновесия в пробе – 15 мин; объем петли – 1 мл; время удерживания хлороформа – 2,57 мин.

Валидацию аналитической методики определения остаточных органических растворителей проводили согласно требованиям, установленным решением коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств» по следующим валидационным характеристикам: правильность, прецизионность, специфичность, предел количественного определения, линейность и диапазон измерений [3, 6].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Для проведения исследований уравнивали колонку до достижения стабильной базовой линии. Последовательно хроматографировали холодной раствор (1 раз), затем стандартный раствор и испытуемый раствор (по 3 раза). Содержание хлороформа в субстанции в ppm (X) рассчитывали по формуле

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P \cdot 10^6}{S_0 \cdot a \cdot 10 \cdot 100} = \frac{S \cdot a_0 \cdot 5 \cdot P \cdot 10^6}{S_0 \cdot a}$$

где S<sub>0</sub> и S – площадь пика хлороформа на хроматограмме раствора сравнения и испытуемого раствора соответственно; a<sub>0</sub> и a – навеска хлороформа в растворе сравнения и субстанции соответственно, мг.

Следует отметить, что результаты анализа являлись достоверными, так как выполнялись условия теста «Проверка пригодности хроматографической системы» согласно требованиям, предъявляемым к пригодности системы: число теоретических тарелок (N) должно быть не менее 10000 по отношению к пику растворителя на хроматограмме стандартного раствора. Фактор асимметрии пика растворителя – не более 2,5.

Содержание хлороформа в субстанции ТСТ-9 – не более 40 ppm, что соответствует требованиям Государственной фармакопеи РФ (ГФ РФ) [4].

Для документального подтверждения того, что процедура количественного определения остаточных растворителей в фармацевтической субстанции производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана методом ГЖХ выполняется правильно и обеспечивает степень соответствия результатов для ряда измерений, проведенных при многократном отборе различных серий субстанции при разных условиях, была выполнена валидация методики.

Для доказательства специфичности методики проводили хроматографический анализ трех проб растворов: холостого, стандартного и испытуемого. Результаты определения характеристики специфичность представлены в табл. 1.

Время удерживания хлороформа составляет 2,57 мин для испытуемого и стандартного растворов. Время удерживания пиков в холостой пробе отсутствовало. Хроматограмма стандартного раствора представлена на рис. 2.

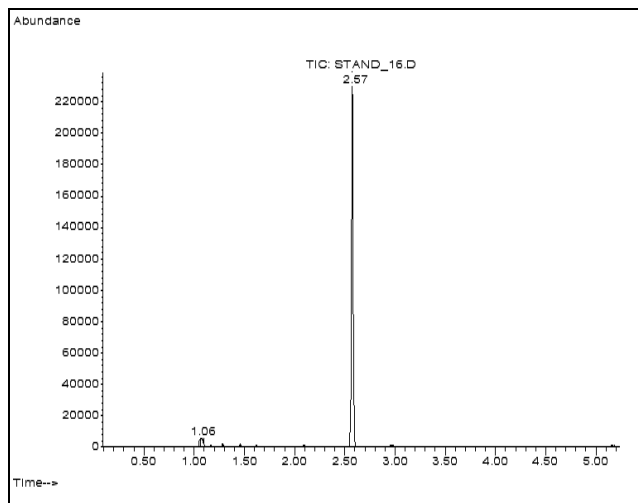


Рис. 2. Хроматограмма стандартного раствора хлороформа

Установлено, что методика, предназначенная для определения содержания хлороформа в субстанции производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, является специфичной. Время удерживания хлороформа составляет 2,57 мин для испытуемого и стандартного растворов (рис. 2). На хроматограмме холостого раствора было видно отсутствие влияния подвижной фазы на формирование пика испытуемого и стандартного растворов, что подтверждает пригодность хроматографической системы для проведения анализов. Установлено, что методика, предназначенная для определения содержания хлороформа в субстанции производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана, является специфичной.

Таблица 1. Показатели специфичности методики

Образец	Время удерживания, мин	Среднее время удерживания пика, мин	RSD, %
Исследуемый раствор	2,57	2,57	0
	2,57		
	2,57		
Стандартный раствор	2,57	2,57	0
	2,57		
	2,57		
Холостой раствор	0	0	0
	0		
	0		

Прецизионность определяется в степени соответствия между сериями измерений исследуемого образца, полученных в результате контрольного исследования.

Для аналитических методик по количественному определению примесей изучение характеристики прецизионности включает оценку повторяемости и промежуточной прецизионности.

Результаты измерений повторяемости сведены в табл. 2.

Промежуточная прецизионность позволяет определить процент коэффициента вариации измерений (CV, %) по отдельной взятой пробе, регу-

лируемым параметрам и свойствам реактивов, анализ которых проводится за несколько тестовых прогонов на базе одной и той же лаборатории. Объем работ по оценке промежуточной прецизионности следует определять с учетом всех условий, в которых аналитическая методика будет использована. Результаты промежуточной прецизионности сведены в табл. 3.

Согласно полученным результатам повторяемости и промежуточной прецизионности, разработанная методика определения соответствует рекомендациям и требованиям, установленным в ГФ РФ [4].

**Таблица 2. Оценка повторяемости методики**

Условия эксперимента	Предел концентрации, установленный в спецификации, %		
	54	108	157
	Концентрация стандартного раствора, мкг/мл		
	26,9	53,8	78,4
	Концентрация по отношению к испытуемому раствору, ppm		
2690	5380	7840	
Показатель	Площадь пика		
Проба № 1	1438235	2957680	4193185
Проба № 2	1437088	2872456	4214740
Проба №3	1436628	2872916	4194941
Среднее значение	1437317	2901017	4200955
Стандартное отклонение	827,61	49071,85	11970,12
Относительное стандартное отклонение, %	0,00057	0,01691	0,00284

**Таблица 3. Оценка промежуточной прецизионности методики**

Условия эксперимента	Предел концентрации, установленный в спецификации, %		
	54	108	157
	Концентрация стандартного раствора, мкг/мл		
	26,9	53,8	78,4
	Концентрация по отношению к испытуемому раствору, ppm		
2690	5380	7840	
Показатель	Площадь пика		
Химик 1	1438135	2956681	4193185
Химик 2	1437988	2873455	4214755
Химик 3	1436528	2874914	4194941
Среднее значение	1437217	2881016	4200960
Стандартное отклонение	888,41	47634,96	11978,75
Относительное стандартное отклонение, %	0,00062	0,01641	0,00285

В качестве предела количественного определения была выбрана минимальная концентрация, которую можно определить с приемлемым соотношением сигнал/шум, прецизионности и соответствующей точностью. Предел количественного определения был установлен при проведении оценки правильности и прецизионности аналитической методики.

Предел количественного определения хлороформа составил – 11 ppm (2 % от уровня концентрации – диапазона определения).

Для оценки характеристики правильности определяли содержание растворителя в стандартных растворах с тремя различными концентрациями (на уровне ПКО, 100 и 150% от уровня концентрации, установленной в спецификации, по три пробы на каждом уровне) с использованием мето-

да линейной регрессии). Вычисляли значения отклонений и определяли известные концентрации. Данные представлены в табл. 4.

Отклонение значений рассчитанных концентраций растворов от значений известных концентраций и относительное стандартное отклонение коэффициентов отклика детектора в каждом случае отвечало критериям приемлемости. Следовательно, точность метода соответствует требованиям [3, 4].

Для доказательства линейности методики проанализированы растворы хлороформа с концентрациями в диапазоне от предела количественного определения до 150% по отношению к пределу, установленному в спецификации, которые готовили из стандартного раствора путем последовательного разведения. Результаты определения сведены в табл. 5.

**Таблица 4. Оценка правильности методики**

Раствор образца	Уровень, установленный в спецификации, % (примерный)											
	2 (ПКО)				100				150			
	Номинальная концентрация, мкг/мл											
	1				50				75			
	Номинальная концентрация по отношению к концентрации испытуемого раствора, ppm											
	10				500				750			
	ИК, мкг/мл	РК*, мкг/мл	Точность, %	КО	ИК, мкг/мл	РК*, мкг/мл	Точность, %	КО	ИК, мкг/мл	РК*, мкг/мл	Точность, %	КО
1	1,057	1,331	126,0	5,144	54,440	51,280	99,7	5,369	80,309	79,993	99,6	5,377
2	1,070	1,383	129,3	5,344	50,790	50,595	99,6	5,365	76,035	76,215	100,2	5,410
3	1,056	1,328	125,8	5,133	50,540	49,629	98,2	5,288	75,810	75,429	99,8	5,370
Среднее значение	127,0			5,207	99,2			5,341	99,8			5,386
СО				0,119				0,046				0,021
RSD, %				2,3				0,9				0,4

П р и м е ч а н и е : \*РК – рассчитанная концентрация, RSD – относительное стандартное отклонение, СО – стандартное отклонение, КО – коэффициент отклика, ИК – известная концентрация, ПКО – предел количественного определения.



Таблица 5. Оценка линейности и диапазона измерений методики

Номинальный предел, установленный в спецификации, % (приблизительно)	Предел, установленный в спецификации, %	Концентрация, мкг/мл	Концентрация по отношению к испытуемому раствору, ppm	Площадь
2	2,1	1,1	11	48195
5	5,4	2,7	27	135119
10	10,8	5,4	54	276690
20	21,4	10,7	107	546425
50	53,8	26,9	269	1438502
75	78,4	39,2	392	2111084
100	107,6	53,8	538	2860238
125	133,8	66,9	669	3666109
150	156,9	78,4	784	4212873

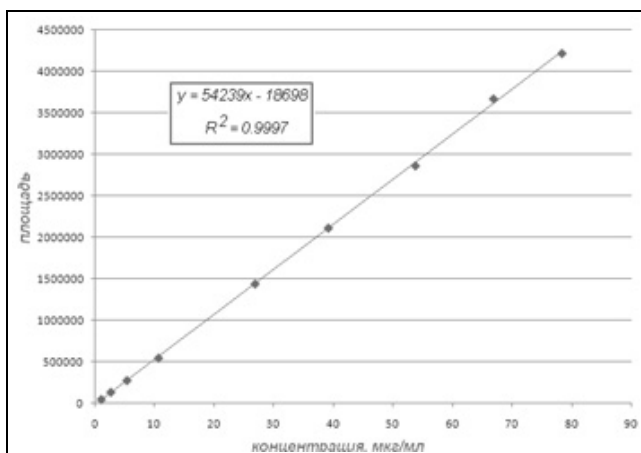


Рис. 3. Линейность хлороформа

Анализ линейной регрессии продемонстрировал приемлемость метода ГЖХ для количественного определения содержания остаточного растворителя хлороформа в субстанции производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана в диапазоне концентраций 11 – 784 ppm (2 – 157% от уровня, установленного в спецификации). Предел количественного определения хлороформа – 11 ppm (2% от уровня концентрации, указанной в спецификации). Метод достаточно устойчив при вышеупо-

мянутых изменениях: отношение разделения потока можно изменять в диапазоне 9–11:1, температуру после установления состояния равновесия в устройстве ввода пробы можно изменять на  $\pm 2$  °С. Стандартные растворы стабильны при хранении при комнатной температуре в течение нескольких дней. Испытуемый раствор стабилен при комнатной температуре в течение двух дней во флаконах для парофазного анализа.

Таким образом, методика количественного определения остаточных растворителей методом ГЖХ в фармацевтической субстанции производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана прошла валидационные испытания.

### ВЫВОДЫ

Разработана и валидирована методика определения хлороформа в инновационной фармацевтической субстанции ТСТ-9 производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана методом ГЖХ с применением парофазного способа экстракции. Результаты, полученные при проведении валидации являются достоверными и надежными, следовательно, разработанная методика пригодна для определения показателя качества «Остаточные ор-

ганические растворители». Содержание хлороформа в субстанции ТСТ-9 – не более 40 ppm, что соответствует требованиям ГФ РФ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. ВЭЖХ, ТСХ, титрование и ГЖХ. Обоснование референтных стандартов. Тесты пригодности системы, перенос методов, ревалидация: Пер. *Ж.И. Аладышевой, О.Р. Спицкого* / Под науч. ред. *В.В. Береговых*. М. 2008. 132 с.
2. *Пятигорская Н.В., Аладышева Ж.И.* Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. «Валидация методик контроля качества». М.: ООО «Фармконтракт». 2014. Раздел 3.3. С. 80–116.
3. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № 113 «Об утверждении Руковод-
- ства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств».
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. В 4-х тт.: утверждена приказом Министерства здравоохранения 31 октября 2018 г. № 749. М. 2018. Текст: непосредственный.
5. Патент РФ № 2480470 С2. Трициклические производные N, N-замещенных 3,7-дизабацикло[3.3.1]нонанов, потенциально обладающие фармакологической активностью и лекарственные средства на их основе. Авторы: *Запольский М.Э., Лавров М.И., Палюлин В.А., Зефирова Н.С.* 2013.
6. *Пятигорская Н.В., Аладышева Ж.И., Бркич Г.Э. и др.* Валидация аналитических методик: Учебно-методическое пособие для обучающихся по программе Промышленная фармация. ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). М.: Изд-во Сеченовского ун-та. 2021. 70 с.

Поступила 13 мая 2021 г.

# DETERMINATION OF RESIDUAL ORGANIC SOLVENTS IN THE SUBSTANCE 6- [4-METOXI-3- (1H-PYRAZOL-1-ILMETHYL) BENZYL]-1,11-DIMETHYL-3,6,9-TRIAZATRICYCLO [7.3.1.1] TETRADEKAN-4,8,12-TRION BY GLC METHOD

© G.E. Brkich, N.V. Pyatigorskaya, 2021

## G.E. Brkich

Ph.D. (Pharm.), Head of the Center for Pharmaceutical Technologies, Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Moscow, Russia)  
E-mail: brkich@yandex.ru

## N.V. Pyatigorskaya

Dr.Sc. (Pharm.), Professor, Deputy Director of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Head of the Department of Industrial Pharmacy of the Institute of Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Moscow, Russia)

**Relevance.** Determination of the content of organic solvents is subject to those pharmaceutical substances and excipients, in the production of which organic solvents are used or formed at any stage of production. During the synthesis of the substance 6- [4-methoxy-3- (1H-pyrazol-1-ylmethyl) benzyl] -1,11-dimethyl-3,6,9-triazatricyclo [7.3.1.1] tetradecane-4,8,12-trione, a volatile organic solvent chloroform is used, which belongs to the 2nd class of toxicity, due to its natural toxicity, the residual content of which must be determined after the completion of the technological process of obtaining a pharmaceutical substance. This article is devoted to the development and validation of a method for the quantitative determination of the residual organic solvent - chloroform by GLC in the pharmaceutical substance 6- [4-methoxy-3- (1H-pyrazol-1-ylmethyl) benzyl] -1,11-dimethyl-3,6,9-triazatricyclo [7.3.1.1] tetradecane-4,8,12-trione, the content of which must not exceed 60 ppm according to General Pharmacopoeia Monograph 1.1.0008.15 «Residual organic solvents» and ICH Q3C (R3) «Impurities: guide to residual organic solvents».

**Aim.** Development and validation of a method for the determination of residual organic solvents in the pharmaceutical substance 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivative.

**Material and methods.** The object of research is a pharmaceutical substance with the chemical name IUPAC 6-[4-methoxy-3- (1H-pyrazol-1-ylmethyl) benzyl] -1,11-dimethyl-3,6,9-triazatricyclo[7.3.1.1]tetradecane -4,8,12-trione, based on the 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivative, belonging to the class of AMPA receptor modulators (AMPAkines). The studies were performed using a gas chromatography-mass spectrometer - Agilent 6890N / 5973 and an automatic headspace sampler - Agilent 7679A. Carrier gas - helium, chromatographic column DV-624 (30 m x 0.32 mm inner diameter x 1.8 µm - film thickness).

**Results.** A method for the determination of the residual organic solvent of chloroform in the pharmaceutical substance 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivative has been developed and validated by GLC.



**Conclusions.** This technique can be used to determine residual organic solvents in the substance 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivative and will be included in the draft regulatory documentation for the pharmaceutical substance.

**Key words:** chloroform, residual organic solvents, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane derivative.

**For citation:** Brkich G.E., Pyatigorskaya N.V. Determination of residual organic solvents in the substance 6- [4-metoksi-3-(1H-pyrazol-1-ilmethyl) benzyl]-1,11-dimethyl-3,6,9-triazatricyclo [7.3.1.1] tetradekan-4,8,12-trion by glc method. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2021;24(10):36–44. <https://doi.org/10.29296/25877313-2021-10-05>

## REFERENCES

1. Validaciya analiticheskikh metodik dlya proizvoitelej lekarstv. VEZHKH, TSKH, titrovaniye i GZHKH. Obosnovaniye referentnykh standartov. Testy prigodnosti sistemy, perenos metodov, revalidaciya: Per. Zh.I. Aladyshevoj, O.R. Spickogo / Pod nauch. red. V.V. Beregovykh. M. 2008. 132 s.
2. Pyatigorskaya N.V., Aladysheva Zh.I. Rukovodstvo po instrumental'nym metodam issledovaniy pri razrabotke i ekspertize kachestva lekarstvennykh preparatov. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo dlya farmaceuticheskoy otrasli. «Validaciya metodik kontrolya kachestva». M.: OOO «Farmkontrakt». 2014. Razdel 3.3. S. 80–116.
3. Resheniye Kollegii Evraziyskoj ekonomicheskoy komissii ot 17 iyulya 2018 g. № 113 «Ob utverzhdenii Rukovodstva po validacii analiticheskikh metodik provedeniya ispytaniy lekarstvennykh sredstv».
4. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoj Federacii. XIV izd. V 4-h tt.: utverzhdena prikazom Ministerstva zdavoohraneniya 31 oktyabrya 2018 g. № 749. M. 2018. Tekst: neposredstvennyj.
5. Patent RF № 2480470 C2. Triciklicheskie proizvodnye N, N-zameshchennykh 3,7-diazabiciklo[3.3.1]nonanov, potencial'no obladayushchie farmakologicheskoy aktivnost'yu i lekarstvennye sredstva na ih osnove. Avtory: Zapol'skij M.E., Lavrov M.I., Palyulin V.A., Zefirov N.S. 2013.
6. Pyatigorskaya N.V., Aladysheva Zh.I., Brkich G.E. i dr. Validaciya analiticheskikh metodik: Uchebno-metodicheskoe posobie dlya obuchayushchihsya po programme Promyshlennaya farmaciya. FGAOU VO Pervyj MGPU imeni I.M. Sechenova Minzdrava Rossii (Sechenovskij universitet). M.: Izd-vo Sechenovskogo un-ta. 2021. 70 s.



## Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

**Камадол** (масляный экстракт) (рег. № 96/432/13) – противовоспалительное средство, получаемое из травы ромашки аптечной (ромашки ободранной) *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. chamomilla* L.) и травы ноготков лекарственных (календулы лекарственной) – *Calendula officinalis* L., экстракцией маслом из плодов расторопши пятнистой – *Silybum marianum* (L.) Gaertn.

**Леспефлан** (экстракт жидкий очищенный) (рег. №№ 001423/01; 000571; 001865/01) – гипоазотемическое, диуретическое и противовоспалительное средство в комплексном лечении хронической почечной недостаточности различного генеза, получаемое из побегов леспедецы двуцветной (*Lespedeza bicolor* Turcz.).

**Хелепин** (таблетки, мазь) рег. №№ 87/1186/10; 87/1186/7 – противовирусное средство при заболеваниях, вызываемых ДНК-геномными вирусами группы герпеса, получаемое из травы дикорастущего растения леспедецы копеечниковой (*Lespedeza hedysaroides* (Pall.) Kitag.).

**Хелепин Д** (таблетки, мазь, глазные капли), рег. №№ 94/108/6; 94/108/7; 99/47/11 – противовирусное средство, получаемое из травы культивируемого растения десмодиума канадского (*Desmodium canadense* D.C.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru