



О.А. Ваганова 
А.А. Натыкан 

Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: вода (определение методом Фишера)

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Ваганова Ольга Александровна; vaganova@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Предложены рекомендации по изложению в нормативном документе (нормативной документации) методики оценки качества лекарственных средств по показателю «Определение воды» при использовании метода К. Фишера. Рассмотрены особенности проведения анализа и учета результатов, предложена типовая схема редакционного оформления раздела. Унификация изложения и оформления текста нормативной документации позволит безошибочно выполнять испытание, получать достоверный результат и упростит экспертизу лекарственных средств.

Ключевые слова: метод Фишера; качество лекарственных средств; нормативный документ; определение воды

Для цитирования: Ваганова О.А., Натыкан А.А. Рекомендации по оформлению раздела нормативной документации на лекарственные средства: вода (определение методом Фишера). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(3):370–372. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-370-372>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olga A. Vaganova 
Alexey A. Natykan 

Recommendations for the Content of a Product Specification File: Water (Karl Fischer Method)

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Olga A. Vaganova; vaganova@expmed.ru

ABSTRACT

This article provides recommendations for documenting an analytical procedure for water determination by Karl Fischer titration in a product specification file (PSF). The article contains a description of specific aspects associated with the test and a template for the typical content and layout of the corresponding PSF section. A unified approach to the PSF content and layout will ensure error-free testing, reliable results, and streamlined regulatory assessments.

Keywords: Karl Fischer method; quality of medicinal products; product specification file; water

For citation: Vaganova O.A., Natykan A.A. Recommendations for the content of a product specification file: water (Karl Fischer method). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(3):370–372. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-370-372>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

© О.А. Ваганова, А.А. Натыкан, 2024

Определение воды методом К. Фишера регламентировано Государственной фармакопеей Российской Федерации (ГФ РФ) ОФС.1.2.3.0002 «Определение воды» при регистрации лекарственного средства по национальной процедуре и монографиями Фармакопеи Евразийского экономического союза (ЕАЭС) 2.1.5.12. «Вода: определение полумикрометодом» и 2.1.5.13. «Вода: микроопределение» при регистрации в рамках ЕАЭС. В нормативном документе (нормативной документации, НД) при описании методики должна быть представлена необходимая для проведения испытания информация.

По Фармакопее ЕАЭС в отличие от ГФ РФ предусмотрена проверка пригодности либо методом «введено/найдено», либо путем оценки линейности методики в выбранном диапазоне. С точки зрения экспертов данная процедура не подлежит включению в проект НД, поскольку относится к стандартной операционной процедуре для работы на титраторе и не зависит от объекта анализа. Также в проект НД не включают описание процедуры установки титра.

Раздел «Определение воды» должен состоять из следующих подразделов: норма, метод, оборудование и материалы, реактивы, процедура, расчет результата. Нумерация разделов не обязательна, но приветствуется.

Примеры оформления текста нормативной документации на лекарственные средства по разделу «Определение воды» (методом К. Фишера) опубликованы на сайте журнала¹.

Норма. Указывают требование в виде «Не более ... %» или «От ... до ...%».

Метод. Указывают ссылку на метод испытания и приводят его краткое описание. Если приводят ссылки одновременно и на Фармакопею ЕАЭС, и на ГФ РФ, то стоит помнить о различии в наименовании методов. Метод А монографии 2.1.5.12. (прямое титрование) соответствует методике Б по ОФС.1.2.3.0002.

Оборудование и материалы. В данном подразделе описывают основное оборудование и его комплектацию (если это может повлиять на результат), а также вспомогательное оборудование и необходимые расходные материалы. В случае использования печи обязательно указывают ее настройки. Настройки титратора (скорость подачи титранта, установка конечной точки титрования и т.д.) приводят при необходимости (если при валидации выявлено значимое влияние параметра).

Указание на оборудование необходимо для проверки корректности выбора используемых реактивов и для правильного воспроизведения методики, описанной, в том числе, в валидационной части досье. В практике экспертизы встречались случаи, когда методикой производителя (согласно материалам досье) был предусмотрен кулонометрический титратор с печью, но в проекте НД был указан волюметрический метод, что приводило к запросу об уточнении.

Реактивы. В подразделе указывают реактивы, необходимые для испытания. При указании производителя и каталожного номера уточняют возможность использования реактивов аналогичного качества. При наименовании реактива в соответствии с действующим изданием фармакопеи допустимо не указывать квалификацию и производителя.

Важно проверить, чтобы указанные реактивы соответствовали заявленному оборудованию. Так, реактив Фишера для волюметрического титратора не совместим с кулонометрическим титратором. В свою очередь, кулонометрический титратор может иметь ячейку как с диафрагмой, так и без нее в зависимости от модели. Реактивы для одного варианта ячейки не совместимы с другим.

Процедура. Подробно описывают все манипуляции, связанные с пробоподготовкой и проведением испытания. Обязательно должно быть указано время перемешивания перед титрованием после добавления образца в ячейку для титрования. Данный параметр должен быть подтвержден валидационно.

При описании процедуры кулонометрического титрования с использованием печи рекомендуется использовать не менее трех пустых запечатанных флаконов для проведения холостого опыта.

При контроле лиофилизатов кулонометрическим методом с печью указанная навеска по возможности должна быть меньше фактической массы содержимого контейнера с лекарственным средством. Если необходимая навеска близка к номинальной массе содержимого, то сбор частиц образца со стенок флакона удлиняет процесс взятия навесок и потенциально ведет к ошибке из-за обводнения образца.

Отдельного внимания требует пробоподготовка для определения воды в лиофилизате, которая может быть проведена либо с экстракцией, либо с растворением образца перед титрованием.

¹ <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-370-372-suppl>

Если при внесении растворителя в контейнер с образцом образец растворяется полностью, то проводят определение с растворением. Если большая часть образца остается не растворена, то проводят определение с экстракцией. Далее определяют содержание воды в полученном растворе (надосадочной жидкости) и рассчитывают ее содержание в испытуемом образце с учетом содержания влаги в исходном растворителе.

Некоторые особенности техники работы с флаконами могут повлиять на результат анализа, поэтому их необходимо учитывать. Для корректного определения масс на разных этапах процедуры взвешивать флакон до добавления растворителя следует после выравнивания давления. Поскольку свободное пространство над лиофилизатом в зависимости от технологии производства препарата может быть заполнено воздухом или инертным газом с давлением ниже атмосферного (плотность воздуха при нормальных условиях ≈ 1 мг/мл), то взвешивание без выравнивания давления по сравнению с пустым отмытым флаконом будет иметь погрешность. Выравнивание давления и первое взвешивание рекомендуется проводить до удаления металлической обкатки с пробок.

Отмытые флаконы, как правило, высушивают при 100 °С, однако резиновые пробки следует высушивать при комнатной температуре. При нагреве пробки могут отдавать влагу, содержащуюся в материале, что приведет к завышению определения массы содержимого флакона и, как следствие, к неправильному результату анализа.

Следует внимательно относиться к обозначениям масс, необходимых для расчета результата, и убедиться, что в расшифровке множителей и в формулах указаны соответствующие величины.

Расчет результата. При проведении испытания без сложной пробоподготовки (прямое внесение образца в ячейку для титрования или определение с печью) для вычисления результата, как правило, достаточно средств встроенного программного обеспечения автотитратора, и данный раздел может быть пропущен. В случае определения с растворением или с экстракцией образца приводят формулу для расчета результата с расшифровкой множителей. Следует обратить внимание на разницу расчетных формул, используемых для методов с растворением образца и с экстракцией воды из образца.

Дополнительная информация. На сайте журнала «Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» размещены примеры оформления текста нормативной документации на лекарственные средства по разделу «Определение воды» (методом К. Фишера).

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-370-372-suppl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А.А. Натыкан — концепция работы, написание и оформление текста рукописи; О.А. Ваганова — утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Additional information. A sample template for the product specification file section on water determination (K. Fischer method) is posted on the website of *Regulatory Research and Medicine Evaluation*.

<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-3-370-372-suppl>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Alexey A. Nadykan elaborated the concept, drafted and formatted the manuscript. Olga V. Vaganova approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Ваганова Ольга Александровна, канд. фарм. наук / Olga A. Vaganova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4443-5441>

Натыкан Алексей Андреевич, канд. хим. наук / Alexey A. Nadykan, Cand. Sci. (Chem.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5904-8357>

Поступила 28.03.2024

После доработки 15.05.2024

Принята к публикации 18.06.2024

Received 28 March 2024

Revised 15 May 2024

Accepted 18 June 2024