



О.Г. Корнилова¹
Е.А. Смирягин^{1,2}
В.Л. Багирова¹
М.А. Сумцов¹

Стандартизация метода определения остаточных органических растворителей (обзор)

¹ 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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева»,
ул. Героев Панфиловцев, д. 20, Москва, 125480, Российская Федерация

✉ Смирягин Егор Антонович; smiryaginea@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Одним из показателей качества лекарственных средств (ЛС) и вспомогательных веществ является содержание остаточных органических растворителей (ООР). В ОФС.1.1.0008 «Остаточные органические растворители» Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) отсутствуют методики идентификации, установления предельного содержания и количественного определения ООР, что не позволяет стандартизировать подходы к контролю качества по этому показателю.

ЦЕЛЬ. Анализ мировой фармакопейной практики и методологических подходов к контролю ООР для подготовки проекта общей фармакопейной статьи «Остаточные органические растворители».

ОБСУЖДЕНИЕ. В результате сравнительного анализа требований Европейской фармакопеи, Фармакопеи США, Фармакопеи Евразийского экономического союза и ГФ РФ к контролю ООР отмечено отсутствие описания хроматографических систем в действующей ОФС ГФ РФ и установлена необходимость их включения. Отмечено, что ни в одной из рассмотренных фармакопей требования к валидации соответствующих аналитических методик не устанавливают исчерпывающий перечень характеристик оборудования, необходимый и достаточный для воспроизведения всех условий выполнения анализа.

ВЫВОДЫ. Целесообразно гармонизировать ОФС «Остаточные органические растворители» ГФ РФ в соответствии с мировыми фармакопейными подходами к определению ООР методом газовой хроматографии. Рекомендовано дополнить проект ОФС «Остаточные органические растворители» описанием методик идентификации, установления предельного содержания и количественного определения ООР.

Ключевые слова: остаточные органические растворители; контроль качества; идентификация; предельное содержание; количественное определение; газовая хроматография; парофазные системы ввода

Для цитирования: Корнилова О.Г., Смирягин Е.А., Багирова В.Л., Сумцов М.А. Стандартизация метода определения остаточных органических растворителей (обзор). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2024;14(6):655–662. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-6-655-662>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200096-0).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Olga G. Kornilova¹ 
Egor A. Smiryagin^{1,2}  
Valeria L. Bagirova¹ 
Mikhail A. Sumtsov¹ 

Standardisation of the Method of Residual Organic Solvent Determination (Review)

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia,
20 Geroev Panfilovtsev St., Moscow 125480, Russian Federation

✉ Egor A. Smiryagin; smiryaginea@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. An important quality attribute of medicines and excipients is the content of residual organic solvents (ROS). The general chapter on ROS (1.1.0008) of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation (Ph. Rus.) does not provide analytical procedures for ROS identification, limit tests, and quantitative determination. This impedes the standardisation of approaches to the control of ROS.

AIM. This study aimed to analyse global pharmacopoeial practices for and methodological approaches to the control of ROS in order to prepare a draft general chapter on ROS.

DISCUSSION. According to the comparative analysis of the requirements for the control of ROS of the European Pharmacopoeia, the United States Pharmacopoeia, the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union, and the Ph. Rus., the current Ph. Rus. general chapter lacks a description of chromatographic systems, and this description should be provided. The validation requirements for the relevant test procedures in neither of the analysed pharmacopoeias include an exhaustive list of equipment characteristics that are necessary and sufficient to satisfy all analytical conditions.

CONCLUSIONS. It is reasonable to harmonise the Ph. Rus. general chapter on ROS (1.1.0008) with global pharmacopoeial approaches to ROS determination by gas chromatography. The authors recommend supplementing the draft general chapter on ROS with analytical procedures for ROS identification, limit tests, and quantitative determination.

Keywords: residual organic solvents; ROS; quality control; identification; limit tests; quantitative determination; gas chromatography; head-space injection systems

For citation: Kornilova O.G., Smiryagin E.A., Bagirova V.L., Sumtsov M.A. Standardisation of the method of residual organic solvent determination (review). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2024;14(6):655–662. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2024-14-6-655-662>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022200096-0).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Органические растворители применяют при синтезе широкого спектра фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ или при производстве лекарственных препаратов. Присутствие растворителей в конечном продукте нежелательно, в основном из-за их токсичности, влияния на терапевтическую активность, запах и (или) вкус лекарственных средств. Для удаления органических растворителей используют различные технологические процессы. Однако даже после проведения таких процессов растворители в небольших количествах остаются в продуктах производства [1, 2].

Все фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества и лекарственные препараты, в производстве которых используются или образуются летучие вещества, не полностью удаляющиеся из конечного продукта, подлежат контролю на содержание остаточных органических растворителей (ООР).

Методы контроля примесей делят на две группы: биологические испытания и физико-химические методы. С помощью физико-химических методов определяют органические примеси, неорганические примеси и остаточные растворители. Для оценки фактического и (или) потенциального наличия органических примесей необходимо

проводить объемные работы: изучение процессов синтеза, очистки и хранения; разработку аналитических и экспериментальных методик для определения содержания, токсичности и фармакологического действия. Токсичность неорганических примесей и большинства остаточных растворителей установлена, поэтому возможно использование как фармакопейных, так и нефармакопейных валидированных методик. Таким образом, в соответствии с предписаниями фармакопей производитель обязан разрабатывать и валидировать методики определения ООР.

Лекарственные средства не должны содержать ООР больше, чем это предусмотрено данными по безопасности¹. Традиционно для контроля токсичности лекарственных средств, в том числе обусловленной присутствием ООР, проводят *in vivo* испытание на аномальную токсичность. Количественный *in vitro* контроль примесей современными физико-химическими методами может позволить исключить неспецифические испытания на животных, такие как «Аномальная токсичность». Тренд на исключение показателя «Аномальная токсичность» обусловлен такими недостатками метода, как: высокая вероятность ложноположительных результатов, низкая для рутинного контроля качества лекарственных препаратов эффективность, несоответствие международным требованиям к валидации методик и испытаний, необходимость использования в рутинном контроле большого количества животных [3].

Первым аналитическим методом определения ООР, введенным в фармакопеи, был метод «Потеря в массе при высушивании». Данный метод прост в исполнении и проводится при нормальном давлении, однако имеет ряд недостатков, включая отсутствие специфичности, высокий предел обнаружения (около 0,1%), необходимость в относительно большом количестве образца для проведения анализа (около 1–2 г); изменения атмосферной влажности также могут исказить результаты анализа [4].

На текущий момент основным методом определения ООР является газовая хроматография (ГХ) с использованием насадочных и капиллярных хроматографических колонок. Чаще для контроля ООР применяют капиллярные

колонок благодаря их высокой разделительной способности. Разработку и валидацию новых аналитических методик определения ООР методом ГХ в ряде лекарственных средств продолжают до сих пор² [5–7].

В случае использования в производстве лекарственных средств растворителей только третьего класса токсичности для контроля качества лекарственных средств может быть достаточно провести испытание «Потеря в массе при высушивании» или специфичное определение растворителя. Растворители первого и второго классов токсичности обычно определяют с применением ГХ.

В Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) включена ОФС.1.1.0008 «Остаточные органические растворители», которая не содержит описания хроматографических методик и нуждается в актуализации с учетом мировой фармакопейной практики.

Цель работы — анализ мировой фармакопейной практики и методологических подходов к контролю остаточных органических растворителей для подготовки проекта общей фармакопейной статьи «Остаточные органические растворители».

Задачи исследования:

- сравнительный анализ требований ведущих зарубежных фармакопей, Фармакопеи ЕАЭС и ГФ РФ к контролю ООР в лекарственных средствах и вспомогательных веществах;
- определение основных направлений разработки проекта ОФС «Остаточные органические растворители»;
- выявление требований к проведению хроматографического анализа содержания ООР, необходимых для включения в нормативные документы.

Исследование было проведено информационно-аналитическим методом. Литературная база источников состоит из научных статей (2003–2024 гг.), доступных для поиска в РИНЦ и Scopus. Ключевые слова поиска: примеси, остаточные органические растворители, газовая хроматография, парофазный анализ, дериватизация, методики контроля качества. Объектной базой исследования послужили фармакопеи: Европейская фармакопея (Ph. Eur.), Фармакопея

¹ Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 № 138 «Об утверждении Требований к проведению исследований (испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей».

² Климова Т.В. Разработка методики определения остаточных органических растворителей в фармацевтических субстанциях перспективных лекарственных средств из ряда азолоазинов методом газожидкостной хроматографии: выпускная квалификационная работа. Екатеринбург; 2020.

США (USP), Фармакопея Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и ГФ РФ³.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Ph. Eur., USP, Фармакопея ЕАЭС и ГФ РФ содержат информацию о классификации ООР по степени риска, пределах содержания ООР и методах их установления, допустимых суточных дозах и методах их установления. Оценка допустимого содержания ООР основана на максимальной суточной дозе действующего вещества. Также в фармакопеях (за исключением ГФ РФ) описаны методики и хроматографические системы, используемые для проведения идентификации, установления предельного содержания и количественного определения ООР. Монографии Фармакопеи ЕАЭС и Ph. Eur.⁴ гармонизированы между собой, между монографиями Ph. Eur. и USP⁵ существует ряд отличий.

1. Согласно Ph. Eur. оценка пригодности хроматографической системы А или хроматографических систем А и Б всегда проходит на этапе идентификации ООР классов 1 и 2. Для системы А отношение «сигнал/шум» для пика 1,1,1-трихлорэтана должно быть не менее 5, а разрешение между пиками ацетонитрила и дихлорметана не менее 1,0. Для системы Б отношение «сигнал/шум» для пика бензола должно быть не менее 5, а разрешение между пиками ацетонитрила и 1,1,2-трихлорэтилена не менее 1,0. В USP для проведения испытаний на предельное содержание, когда ООР уже идентифицированы, предложены другие критерии пригодности хроматографической системы. Для системы А в случае отсутствия 1,1,1-трихлорэтана отношение «сигнал/шум» для любого другого растворителя должно быть не менее 3. Если используют более одного растворителя, разрешение между интересующим пиком и любым соседним пиком должно быть не менее 1,0. Для системы Б в случае отсутствия бензола отношение «сигнал/шум» для любого другого растворителя должно быть не менее 3. Если используют более одного растворителя, разрешение между

интересующим пиком и любым соседним пиком должно быть не менее 1,0.

2. Стандартный образец (СО) для растворителей класса токсичности 2 в Ph. Eur. отсутствует, поэтому для приготовления стандартного раствора предлагают взять «соответствующие количества растворителей класса 2». На типичной хроматограмме такого стандартного раствора представлены пики 25 ООР. Согласно методике, представленной в монографии USP, используют два СО: смесь А (смесь 17 ООР класса 2 в диметилсульфоксиде (ДМСО))⁶ и смесь В (смесь 8 ООР класса 2 в ДМСО)⁷, получая в итоге две хроматограммы. При этом в соответствии с USP для испытаний на предельное содержание ООР в случае, если заранее известен возможный состав растворителей, при приготовлении стандартных растворов используют только СО этих растворителей.

3. В USP приведены методики количественного определения растворимых и не растворимых в воде ООР, также представлены формулы для вычисления содержания ООР (в ppm). В Ph. Eur. отсутствуют методики количественного определения ООР, но указана возможность использования метода стандартных добавок, если содержание ООР классов токсичности 2 или 3 составляет 0,1% и более.

4. В USP в перечне ООР класса токсичности 2 отсутствуют циклопентилметилловый эфир и трет-бутиловый спирт, а в перечне ООР класса токсичности 3 – 2-метилтетрагидрофуран. Данные растворители были включены в Ph. Eur. изд. 10.7 с целью приведения монографии в соответствие с руководством Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (ICH) Q3C (R8)⁸.

5. Несколько различаются предлагаемые рабочие параметры статического парового анализа. Температура линии подачи газовой пробы для методики пробоподготовки испытуемых образцов, в которых известно или предполагается присутствие N,N-диметилацетамида и (или)

³ European Pharmacopoeia. 11.6. Strasbourg: EDQM; 2024.
United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2024.
Фармакопея Евразийского экономического союза. М.; 2020.
Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023.

⁴ 2.3.2.0. Остаточные органические растворители. Фармакопея Евразийского экономического союза. М.; 2020.

2.1.4.19. Идентификация и контроль остаточных растворителей. Фармакопея Евразийского экономического союза. М.; 2020.

5.4. Residual solvents. European Pharmacopoeia. 11.6. Strasbourg: EDQM; 2024.

2.4.24. Identification and control of residual solvents. European Pharmacopoeia. 11.6. Strasbourg: EDQM; 2024.

⁵ 5.4. Residual solvents. European Pharmacopoeia. 11.6. Strasbourg: EDQM; 2024.

2.4.24. Identification and control of residual solvents. European Pharmacopoeia. 11.6. Strasbourg: EDQM; 2024.

<467> Residual solvents. United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2024.

⁶ <https://static.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/certificates/1601281-R08520.pdf>

⁷ <https://static.usp.org/pdf/EN/referenceStandards/certificates/1601292-R08960.pdf>

⁸ ICH Q3C (R8) Impurities guideline for residual solvents. EMA/CHMP/ICH/213867/2020.

N,N-диметилформамида, по Ph. Eur. составляет 105 °C, по USP — 80–90 °C; время пребывания под давлением — по Ph. Eur. 30 с, по USP — не менее 60 с.

В действующей ОФС.1.1.0008 «Остаточные органические растворители» ГФ РФ, в отличие от аналогичных монографий зарубежных фармакопей, отсутствуют методики идентификации, установления предельного содержания и количественного определения ООР. Отсутствие методик не позволяет унифицировать подходы к контролю ООР. Поэтому, ориентируясь на положения монографии Ph. Eur.⁹, в проект ОФС «Остаточные органические растворители» были включены хроматографические методики контроля ООР, в том числе указаны параметры хроматографических систем: температура и время уравнивания, температура линии передачи, время достижения требуемого давления, объем пробы. Для введения пробы предусмотрен метод статической парофазной экстракции (headspace), который имеет ряд преимуществ по сравнению с вводом жидкой пробы [8, 9].

Статический парофазный анализ состоит из нескольких этапов. Исходный образец помещают в виалу, которую термостатируют при определенной температуре. Летучие соединения переходят из образца в газовую фазу над ним в соответствии со значениями коэффициентов распределения в системе «пар — конденсированная фаза» для каждого конкретного соединения. Через некоторое время система переходит в состояние равновесия, при котором концентрация летучего анализа в газовой фазе остается постоянной. Затем аликвота газовой фазы с потоком газа-носителя попадает в хроматографическую колонку, где и происходит разделение. Такой подход позволяет минимизировать влияние матрицы, а также понизить предел обнаружения летучих соединений в составе исследуемого образца [10, 11].

Определяющими условиями проведения статического парофазного анализа являются растворитель испытуемого образца и способ переноса пробы. Растворитель влияет на чувствительность, температуру и время уравнивания. Наиболее часто используемыми растворителями при анализе газохроматографическим методом являются вода, ДМСО и их смесь. Использование

смеси вода–ДМСО позволяет увеличить растворимость многих соединений, а также повышает чувствительность метода за счет концентрирования целевых компонентов [12].

Перенос пробы в колонку может быть осуществлен вручную; с помощью газоплотного шприца; автоматически путем нагнетания давления во флакон с пробой и контролируемого по времени или объему переноса аликвоты в инжектор. Могут быть также использованы твердофазная микроэкстракция или дополнительные адсорбционные ловушки, служащие для очистки летучих анализов от избытка газа-носителя перед прохождением пробы через ГХ-колонку [13].

Упомянутые в тексте статьи хроматографические системы и режимы парофазного анализа будут приведены в проекте ОФС и могут быть использованы:

- 1) для идентификации большинства ООР классов токсичности 1 и 2, если ООР неизвестны;
- 2) для проведения испытания на предельное содержание ООР класса 1 и класса 2;
- 3) для количественного определения ООР класса 2, если их предельные значения превышают 1000 ppm;
- 4) для количественного определения ООР класса 3, если их содержание превышает 0,5%.

В проекте ОФС будут представлены две хроматографические системы с делением потока: система А и система Б. Для каждой системы будут даны подробные характеристики хроматографической колонки и неподвижной фазы, указаны соотношение деления потоков, линейная скорость, газ-носитель, тип используемого детектора, а также температурные режимы колонки, инжектора и детектора соответственно. В конце раздела, посвященного аналитическим методикам, будет представлен алгоритм процедуры определения ООР и оценки соответствия их содержания допустимым пределам.

При валидации методик хроматографии необходимо провести оценку их устойчивости (робастности) — способности аналитической методики быть устойчивой к влиянию небольших задаваемых изменений в условиях проведения испытания, которая указывает на ее надежность при обычном (стандартном) использовании.

⁹ 2.4.24. Identification and control of residual solvents. European Pharmacopoeia. 11.0. Strasbourg: EDQM; 2024.

¹⁰ ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023.

2.3.14.0. Валидация аналитических методик. Фармакопея Евразийского экономического союза. М.; 2020.

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств».

В соответствии с ГФ РФ, Фармакопеей ЕАЭС, руководством по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств и USP¹⁰ типичными параметрами вариации для газовой хроматографии являются различные колонки (разные серии и поставщики); температура; скорость газа-носителя.

Ни в одной из рассмотренных фармакопей не определены четкие критерии критически важных изменений и изменений, не требующих контроля. Например, в разделе «Представление результатов валидации» ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик» ГФ РФ указано, что протокол валидации должен содержать полное описание методики, достаточное для воспроизведения и отражающее все условия, необходимые для выполнения анализа. В USP¹¹ указано, что типичным параметром вариации в том числе является использование различного оборудования. Такие формулировки не позволяют однозначно определить, какое описание оборудования, используемого в ГХ, будет необходимым и достаточным для воспроизведения и отражения всех условий выполнения анализа. Это может приводить к отказу производителя от исследования робастности на нескольких типах оборудования и обобщению вывода о воспроизводимости методики независимо от использованного оборудования.

Некорректный выбор оборудования, например типа системы ввода, может привести к изменению чувствительности и селективности методики и, как следствие, получению недостоверных результатов [14]. Таким образом, применение в испытательных лабораториях различных систем ввода пробы, отличающихся от тех, которые использовались производителем, может привести к трудностям при воспроизведении методики, основанной на применении метода headspace.

При разработке методик определения ООР, основанных на применении метода headspace, необходимо, по возможности, учитывать свойства определяемых компонентов и использовать способы пробоподготовки, позволяющие их нивелировать. Одним из таких способов, позволяющих улучшить воспроизводимость методик определения ООР методом ГХ, является дериватизация. Можно выделить несколько основных целей использования дериватизации в ГХ:

- снижение температуры кипения вещества. Замена активных (полярных) атомов водорода в анализируемом веществе может приводить к снижению его полярности и увеличению летучести;
- увеличение разрешения. В некоторых случаях дериватизированные аналиты, полученные добавлением специфических соединений к близким по химической природе веществам, могут существенно отличаться друг от друга по свойствам, что позволяет проводить разделение. Также дериватизация может создавать более существенные различия между аналитами и компонентами матрицы. Данный прием часто используют для разделения хиральных молекул [15, 16];
- улучшение формы пика аналита за счет минимизации вторичных взаимодействий хроматографической колонки с частью молекул аналита;
- повышение стабильности соединения путем защиты определенных групп в анализируемом веществе.

Химические реакции, используемые в дериватизации, могут быть классифицированы следующим образом:

- (1) реакции с образованием алкильных или арильных производных;
- (2) реакции силилирования;
- (3) реакции с образованием ацильных производных;
- (4) реакции присоединения к углерод-гетерократным связям;
- (5) реакции с образованием циклических соединений;
- (6) другие реакции, специфичные для определенного анализа.

Следует, однако, отметить, что все дополнительные операции, проводимые с испытуемым образцом или аналитом, в том числе и дериватизация, могут стать источником ошибок.

В фармацевтическом анализе дериватизацию при проведении ГХ обычно используют для повышения летучести анализируемых компонентов, например жирных кислот, однако также ее можно использовать для улучшения воспроизводимости методик определения некоторых ООР методом ГХ. Так, например, определяют муравьиную кислоту в виде этилформиата, получаемого методом предколоночной дериватизации этанолом в присутствии паратолуолсульфокислоты [17].

¹¹ <1225> Validation of compendial procedures. United States Pharmacopeia. USP-NF. Rockville, MD; 2024.

ВЫВОДЫ

1. Установлена необходимость включения в ГФ РФ методик определения ООР методом ГХ.
2. Установлено, что монографии ЕАЭС и Ph. Eur. гармонизированы между собой, а между монографиями Ph. Eur. и USP существует ряд отличий. Предложено для разработки положений ГФ РФ в части методик контроля ООР, в том числе описания хроматографических систем, исходить

из положений соответствующей монографии Фармакопеи ЕАЭС.

3. При разработке методик определения ООР необходимо предусмотреть учет влияния конфигурации системы ввода проб на воспроизводимость. Предложено включение дериватизации пробы в качестве одного из способов улучшения воспроизводимости методик определения некоторых ООР.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Матвеева ОА. Контроль остаточных количеств органических растворителей в фармацевтических субстанциях. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(3):241–3.
Matveeva OA. Control of residual organic solvents in active substances. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(3):241–3 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-241-243>
2. B'Hymer C. Residual solvent testing: a review of gas-chromatographic and alternative techniques. *Pharm Res*. 2003;20(3):337–44.
<https://doi.org/10.1023/A:1022693516409>
3. Неугодова НП, Степанюк ЕО, Сапожникова ГА, Саканян ЕИ, Рябцева МС. Современные подходы к введению показателя «Аномальная токсичность». *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2020;10(2):82–8.
Neugodova NP, Stepanyuk EO, Sapozhnikova GA, Sakanyan EI, Ryabtseva MS. Current approaches to the abnormal toxicity test. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2020;10(2):82–8 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2020-10-2-82-88>
4. Grodowska K, Parczewski A. Analytical methods for residual solvents determination in pharmaceutical products. *Acta Pol Pharm*. 2010;67(1):13–26.
PMID: 20210075.
5. Rao SS, Vijayalakshmi A. Analytical method development and validation of glipizide to determine residual solvents by head space-gas chromatography. *Res J Pharm Technol*. 2021;14(5):2440–4.
<https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.00429>
6. Noorbasha K, Shaik AR. Determination of residual solvents in paclitaxel by headspace gas chromatography. *Futur J Pharm Sci*. 2021;7:40.
<https://doi.org/10.1186/s43094-021-00186-7>
7. Zou L, Guo X, McElderry JD. Platform headspace gas chromatography method for high-throughput determination of residual solvents in pharmaceutical materials. *J Pharm Biomed Anal*. 2023;229:115349.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115349>
8. Родинков ОВ, Бугайченко АС, Москвин ЛН. Статический паровый анализ и его современное состояние. *Журнал аналитической химии*. 2020;75(1):3–23.
<https://doi.org/10.31857/S0044450220010132>
Rodinkov OV, Bugaichenko AS, Moskvina LN. Static headspace analysis and its current status. *J Anal Chem*. 2020;75(1):1–17.
<https://doi.org/10.1134/S106193482001013X>
9. Родинков ОВ. Современные тенденции развития парового газохроматографического анализа. *Аналитика*. 2021;11(1):30–9.
Rodinkov OV. Current trends in the development of head-space gas chromatography analysis. *Analytics*. 2021;11(1):30–9 (In Russ.).
<https://doi.org/10.22184/2227-572X.2021.11.1.30.39>
10. Витенберг АГ, Конопелько ЛА. Паровый газохроматографический анализ: метрологические приложения. *Журнал аналитической химии*. 2011;66(5):452–72.
EDN: [NWCPUH](https://doi.org/10.1002/0471914584)
Vitenberg AG, Konopelko LA. Gas-chromatographic headspace analysis: metrological aspects. *J Anal Chem*. 2011;66(5):438–57.
<https://doi.org/10.1134/S106193481103018X>
11. Kolb B, Ettre LS. *Static headspace – gas chromatography: theory and practice*. John Wiley & Sons; 2006.
<https://doi.org/10.1002/0471914584>
12. Sithersingh MJ, Snow NH. Headspace gas chromatography. In: *Gas chromatography*. Elsevier; 2021. P. 251–65.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820675-1.00012-5>
13. Cheng C, Liu S, Mueller BJ, Yan Z. A generic static headspace gas chromatography method for determination of residual solvents in drug substance. *J Chromatography A*. 2010;1217(41):6413–21.
<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.08.016>
14. Швець АА, Сумцов МА. Влияние конфигурации системы ввода на результаты испытаний методом парового газовой хроматографии (сравнительное исследование). *Журнал прикладной химии*. 2024;97(4):268–76.
Shvets AA, Sumtsov MA. Influence of the injection system configuration on head-space gas chromatography test results (comparative study). *Journal of Applied Chemistry*. 2024;97(4):268–76 (In Russ.).
<https://doi.org/10.31857/S0044461824040017>
15. Schurig V. Use of derivatized cyclodextrins as chiral selectors for the separation of enantiomers by gas chromatography. *Ann Pharm Fr*. 2010;68(2):82–98.
<https://doi.org/10.1016/j.pharma.2009.11.004>
16. Betzenbichler G, Huber L, Kräh S, Morkos ML, Siegle A, Trapp O. Chiral stationary phases and applications in gas chromatography. *Chirality*. 2022;34(5):732–59.
<https://doi.org/10.1002/chir.23427>
17. del Barrio MA, Hu J, Zhou P, Cauchon N. Simultaneous determination of formic acid and formaldehyde in pharmaceutical excipients using headspace GC/MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2006;41(3):738–43.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.12.033>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *О.Г. Корнилова* — концепция работы, редактирование текста рукописи; *Е.А. Смирягин* — написание текста рукописи, формулировка выводов и поиск литературных источников; *В.Л. Багирова* — утверждение окончательной версии рукописи для публикации; *М.А. Сумцов* — критический пересмотр текста рукописи, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Olga G. Kornilova* conceptualised the study and edited the manuscript. *Egor A. Smiryagin* drafted the manuscript, formulated the conclusions, and conducted literature search. *Valeria L. Bagirova* approved the final version of the manuscript for publication. *Mikhail A. Sumtsov* critically revised the manuscript and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Корнилова Ольга Геннадьевна, д-р фарм. наук / **Olga G. Kornilova**, Dr. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1439-2052>

Смирягин Егор Антонович / **Egor A. Smiryagin**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9584-0777>

Багирова Валерия Леонидовна, д-р фарм. наук, профессор / **Valeria L. Bagirova**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0379-6158>

Сумцов Михаил Александрович, канд. фарм. наук / **Mikhail A. Sumtsov**, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8483-8788>

Поступила 22.10.2024

После доработки 05.11.2024

Принята к публикации 04.12.2024

Received 22 October 2024

Revised 5 November 2024

Accepted 4 December 2024