

СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ИХ ПРИМЕСЕЙ



Предлагаемая **LGC Standards** коллекция стандартных образцов фармацевтических субстанций и их примесей – неоценимый ресурс для лабораторий, проводящих исследования фармацевтической продукции. У нас Вы найдете всесторонне охарактеризованные стандартные образцы многих примесей лекарственных веществ, не доступные у других источников.

Стандартные образцы производства LGC - отличное решение в случаях, когда:

- лаборатория ищет стандартные образцы с сертификатом анализа;
- внутренние процедуры требуют использования стандартных образцов с определенным сроком годности;
- ни одна из фармакопей не предлагает стандартные образцы примесей, которые необходимо определить в продукте;
- стандартный образец нужен лаборатории в бóльшем количестве.

В данной брошюре мы разместили пример сертификата анализа, а также ответы на часто задаваемые вопросы, касающиеся стандартных образцов производства LGC.

Универсальные стандартные образцы с сертификатом анализа

Все стандартные образцы фармацевтических веществ, производимые LGC, сопровождаются сертификатом, который содержит результаты анализов, а также различного рода дополнительную информацию, например, о сроке годности и условиях хранения стандартного образца.

Фактор, не связанный с качеством стандартного образца, но иногда очень важный для пользователя, - это величина упаковки: в зависимости от вещества, образцы поставляются в упаковках 50–500 мг, благодаря чему лаборатории располагают относительно большим количеством препарата.

В целом, предложение LGC по стандартным образцам включает более 2500 веществ, которые были исследованы в соответствии с оригинальными методиками, разработанными в LGC.

Стандартные образцы производства LGC - отличное решение в случаях, когда:

- лаборатория ищет стандартные образцы с сертификатом анализа;
- внутренние процедуры требуют использования стандартных образцов с определенным сроком годности;
- ни одна из фармакопей не предлагает стандартные образцы примесей, которые необходимо определить в продукте;
- стандартный образец нужен лаборатории в большем количестве.

Обладать коллекцией всех стандартных образцов, которые могут понадобиться в фармацевтических лабораториях по всему миру, невозможно. Поэтому LGC Standards предлагает также возможность синтеза стандартных образцов по специальному заказу.

Если Вы хотите получить более подробную информацию, просим обращаться:

- в отделение LGC Standards в Польше (говорим и пишем по-русски)

LGC Standards Sp. z o.o.

M. Konopnickiej 1
Dziekanów Leśny
05-092 Łomianki
Poland (Польша)
тел. +48 22 498 70 13
+48 22 498 70 14
+48 22 751 31 40
факс. +48 22 751 58 45
e-mail: pl@lgcstandards.com

- или в филиале в России:
e-mail: ru@lgcstandards.com

По Вашей просьбе мы можем предоставить Вам каталог фармацевтических стандартных образцов в печатной или электронной версии. Предлагаем Вам также ознакомиться с нашими веб-сайтами:

www.lgcstandards.com
www.lgcgermany.com



LGC
Setting standards
in analytical science

CERTIFICATE

Reference Substance

4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-ol



Molecular Formula: C₁₇H₁₇N₂O₄
Molecular Weight: 291.30
CAS Number: [60729-91-1]

Catalogue Number: 93.03
Lot Number: 93.03.08.07
Long Term Storage: 2 to 8 °C, dark
Appearance: light yellow solid
Melting Point: >280 °C (dec.)
Assay 'as is': 99.7 %

Date of shipment: 2010-01-18

This certificate is valid for two years from the date of shipment provided the substance is stored under the recommended conditions.

analysis • consultancy • validation • research

LGC GmbH, in Bismarckpark, 15215 9 14900 Ludwigsfelde, Germany
Tel: +49 3371 68 16 80 Fax: +49 3371 68 16 89 Web: www.lgc.co.uk

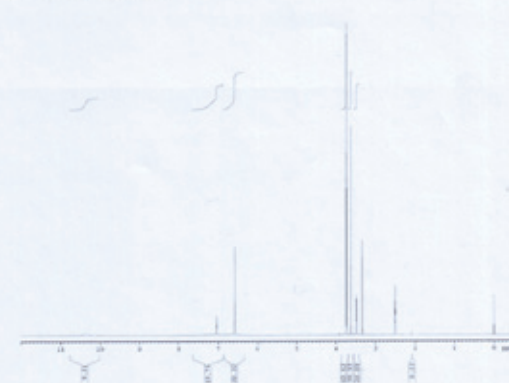
4 pages

LGC
Setting standards
in analytical science

I. Identity

The identity of the reference substance was established by ¹H-NMR spectroscopy. The structure is confirmed with the signals of the spectrum and their interpretation.

Conditions: 400 MHz, DMSO-d₆



II. Purity

The purity of the reference substance was analysed by high performance liquid chromatography (HPLC).

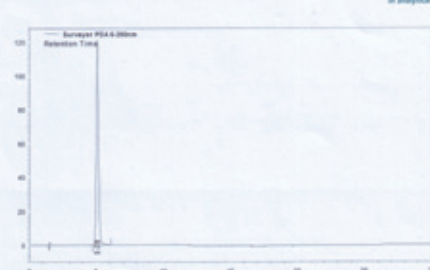
HPLC Conditions:

Column:	Conditions:	Detector:	Injector:
RP 60 Select B	1.0 min in, 40 °C	DAD	Auto
5 µm, 125 x 4 mm	0-5 min Water/Acetonitrile 90/10	280 nm	4 µl; 0.043 mg/ml in
	5-10 min Water/Acetonitrile to 80/20		Water/Acetonitrile 50/50 (v/v)
	10-15 min Water/Acetonitrile 80/20		
	15-20 min Water/Acetonitrile to 90/10		
	20-30 min Water/Acetonitrile 90/10 (v/v);		
	0.1 % H ₃ PO ₄		

4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-ol lot number 93.03.08.07

page 2/4

LGC
Setting standards
in analytical science



Area Percent Report - Sorted by Signal

PK #	Retention Time	Area	Area %
1	5.09	1400631	100.00
Totals		1400631	100.00

For the calculation the system peaks were ignored. The content of the analyte was determined as ratio of the peak area of the analyte and the cumulative areas of the purities, added up to 100 %.

Results:

Average	100 %
Number of results	n=6
Standard deviation	0.01 %

4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-ol lot number 93.03.08.07

page 3/4

LGC
Setting standards
in analytical science

III. Water Content

Method: Karl Fischer titration

Results:

Average	0.18 %
Number of results	n=3
Standard deviation	0.01 %

IV. Residual Solvents

Residual solvents were determined by ¹H-NMR.

Result: 0.11 % Acetone

V. Final Result

Total impurities (HPLC)	0.00 %
Water content	0.18 %
Residual solvents	0.11 %
Assay (100 % method)	99.71 %

The assay is assessed to be 99.7 % 'as is'

The assay 'as is' is equivalent to the assay based of the not anhydrous and not dried substance respectively.

Release Date: 2008-09-02

LGC GmbH
Dr. Sabine Schröder
Product Release
S. Schröder

4-Amino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin-2-ol lot number 93.03.08.07

page 4/4

Ответы на часто задаваемые вопросы

Кто является производителем стандартных образцов примесей?

Производитель – компания LGC GmbH, расположенная в Германии, является частью Холдинга LGC Ltd., научно-технологический отдел которого выполняет функции Национального метрологического института Великобритании в области химических и биохимических измерений. Компания LGC GmbH сертифицирована по ISO/IEC 9001 и ISO/IEC 17025 и следует требованиям Руководства ISO Guide 34, предъявляемым к производителям стандартных образцов.

Почему в фармацевтической лаборатории может понадобиться больше примесей, чем предлагается официальными фармакопеями?

Важность контроля примесей существенно возросла, и он стал основным инструментом обеспечения качества медицинских препаратов. Обычно в фармацевтической промышленности следуют указаниям фармстатей. Однако при обнаружении в активной фармсубстанции неописанной примеси, использующий вещество обязан проверить, могут ли примесь/содержание примеси быть определены. В случае недостаточного описания или отсутствия упоминания примесей в требованиях фармакопей (к примеру, вследствие применения неизвестной технологии производства), следует обратиться за разъяснениями к другим официальным руководствам – например, руководствам Международной конференции по гармонизации ICH.

Уточните, в чем разница между Вашими и фармакопейными стандартными образцами?

Наиболее важны следующие отличия:

- Фармакопейные стандартные образцы следует использовать в целях, описанных только в соответствующих фармакопеях. Если Вы пытаетесь модифицировать фармакопейную методику или применяете собственную, Вы теряете предоставляемую фармакопеей гарантию. LGC Standards, напротив, предлагает образцы «универсального» применения.
- Как правило, фармакопейные стандартные образцы не сопровождаются сертификатами анализа, и Вы не имеете порой необходимой информации о свойствах вещества (чистоте, содержании...). Образцы LGC Standards поставляются с сертификатами анализа.
- Нет однозначности по срокам годности фармакопейных стандартных образцов: информация о действительности лота доступна в интернете, но пользователь не имеет информации о том, как долго еще эта партия будет считаться действительной. В случае образцов LGC Standards срок годности четко указан в сертификате.

Продаете ли Вы спектры отнесения в качестве стандартных образцов, по примеру EDQM?

Нет, не продаем, все образцы LGC Standards являются чистыми веществами.

Как официальные органы относятся к стандартным образцам (веществам) и сертификатам «нефармакопейных источников»?

Официальные органы не заверяют продукцию ни одного частного производителя стандартных образцов (материалов). Вы можете поинтересоваться у предполагаемого поставщика, как широко используется его продукция и есть ли примеры одобрения продукции проверяющими органами. Вы имеете право спросить производителя или поставщика о рекомендациях от постоянных клиентов. Стандартные образцы LGC активно используются в фармацевтических лабораториях всех

европейских стран, США и Канады, Австралии и многих азиатских и южно-американских стран.

Можно ли использовать стандартные образцы LGC вместо фармакопейных?

Да, можно. Следует, однако, различать два варианта. Первый, если Вы используете фармакопейные стандарты в, так сказать, неофициальных целях (к примеру, в неописанных в фармакопее методах), они теряют свой официальный статус и должны рассматриваться как высокочистые вещества, не более того. В этом случае, продукция более высокого качества из нефармакопейных источников гораздо более предпочтительна благодаря всесторонней характеристике нефармакопейных образцов, что не ограничивает их применение узкими рамками конкретных методов. Второй вариант, когда фармакопейные материалы используются, как и положено, в соответствии с методами, описанными в соответствующей фармакопее. Образцы из других источников могут заменить фармакопейные после сравнения с последними. В зависимости от исходного предназначения фармакопейного стандартного образца по фармакопее, такое сравнение может быть как качественным (идентификация, тесты пригодности системы), так и количественным.



В чем преимущество стандартных образцов примесей производства LGC по сравнению с фармакопейными образцами?

Зачастую фармакопейные стандартные образцы примесей разработаны только для целей идентификации, потому и охарактеризованы только для идентификации. Чистота/ содержание не проверены, и часто значительно отличаются от 100%.

Вычисления со 100% – поскольку содержание не указано – логично ведет к преувеличению содержания примесей в фармсубстанции и ГЛС, что, в свою очередь, может привести к несоответствию и выбраковыванию партии, которая в действительности будет нормальной. Это существенный риск со стороны производителя.

Более того, Вы не можете быть уверенными в поставке стандартных образцов примесей из фармакопейных источников. Часто возникают сложности с обеспечением достаточным количеством примесей, что ведет к изменению фармстатей и выпуску смесей примесей, которые не пригодны ни для какого-либо иного применения, кроме как согласно соответствующей фармстатье.

С другой стороны, стандартные образцы примесей LGC досконально охарактеризованы для количественного анализа и помогут получить наиболее аккуратный из возможных результат. Кроме того, мы можем Вас заверить, что Вы получите стандартные образцы примесей в необходимых количествах, поскольку на нас не влияют изменения в фармстатьях.

Можете ли Вы сравнить продукцию LGC Standards с так называемыми «аналитическими стандартами» конкурентов?

Если Вы посмотрите в сертификаты продукции конкурентов, то часто обнаружите информацию только о хроматографической чистоте (методами ТСХ, ГЖХ или ВЭЖХ), и более ничего. Но ни ТСХ, ни ГЖХ, ни даже ВЭЖХ не может определить содержание воды и остаточных растворителей, которые порой присутствуют в значительных количествах. Кроме того, конкуренты не дают информации об образовании солей. Так что чистота этих материалов будет преувеличена, что приведет к ненужному преувеличению содержания примесей.

Мы тестируем наши образцы на указанные дополнительные показатели, чтобы предоставить потребителю наиболее аккуратные стандартные образцы примесей из доступных.

Есть ли у Вас возможность предоставить образцы примесей, которых нет в действующем каталоге?

У нас разработан план развития, в соответствии с которым происходит расширение каталога за счет новых образцов, но мы приветствуем отзывы и пожелания наших партнеров. Если эти вещества внесены в план развития, синтез может быть осуществлен по согласованию. Обычно стандарт будет доступен через 12-16 недель.

Как поступить, если вещество не найдено в Вашем каталоге?

Свяжитесь, пожалуйста, с региональным офисом LGC Standards. Нужное вещество может значиться под другим именем. При контакте с нами, будет замечательно, если Вы назовете нам фармсубстанцию, примесь которой ищете, название, под которым Вы ищете примесь, а также дадите структурную формулу или CAS номер по возможности. Однако примите во внимание, что ряд наших образцов примесей, синтезированный нами впервые, не имеет CAS номера.

Можете ли Вы посоветовать, что нам лучше всего подходит?

Очень жаль, не можем. Мы дадим всю доступную информацию о стандартных образцах и сопровождающей их документации, но никто, кроме сотрудников лаборатории, не может сделать выбор.

Мы приобрели стандартный образец, не пригодный для наших целей. Можно ли его вернуть?

К сожалению, нельзя. Если Вы приобрели материал, который не подходит для Ваших целей, но не имеет претензий по качеству, невозможно отослать его обратно и вернуть деньги. Во избежание подобных ситуаций, всегда запрашивайте копию сертификата анализа перед оформлением заказа (предоставляется бесплатно).

Можно ли ознакомиться с информацией о веществе и сертификате анализа до оформления заказа?

Да, можно, обычно производители и дистрибьюторы рады предоставить их по запросу бесплатно.

Можете ли Вы назвать свои стандартные образцы первичными?

Сложный вопрос, потому что существует множество определений «первичных стандартов» или «первичных стандартных образцов». В соответствии с определением ВОЗ («первичные стандарты» используются без необходимости сравнения с другими стандартными образцами того же вещества), наши стандартные образцы можно назвать «первичными». Образцы LGC Standards, по определению, не являются вторичными, поскольку не проходят сравнения с другими материалами. Следует различать два случая.

Случай 1:

Когда наши вещества используются в качестве стандартов примесей, Вы можете считать их первичными стандартами. Вещества охарактеризованы на основе самого современного подхода, и нет иной организации, обладающей большими возможностями для описания стандартных образцов примесей. Однако термин «первичные стандарты примесей» не имеет распространения в фармацевтическом сообществе, поэтому и мы не называем так наши образцы.

Случай 2:

Некоторые из предлагаемых нами веществ – образцы фармсубстанций (API). Для целей контроля качества и других заявленных целей применения образцов фармсубстанций, вещества из обычного каталога не соответствуют определению «первичного стандарта», поскольку не проводится второй, независимый тест на определение содержания, который требуется большинством Руководств.

Можно ли продолжать пользоваться образцами через некоторое время после вскрытия упаковки?

Если не указано иное, наши вещества не подвержены воздействию влаги и воздуха. В таких случаях вскрытие флакона не влияет на образец и заявленные значения. Однако мы даем гарантию лишь до первого вскрытия упаковки. Далее, в соответствии с правилами GLP, обязанность по обеспечению сохранности образца переходит к потребителю.

В каких условиях следует хранить образцы и каков их срок годности?

Все поставляемые материалы имеют срок годности, по крайней мере, 12 месяцев. Обычно мы рекомендуем хранить образцы в холодильнике при 4–8°C. Некоторые образцы следует хранить в морозильнике. Требуемые условия хранения указаны в сертификате анализа.

Нужно ли нам проводить дополнительные анализы перед использованием стандартных образцов производства LGC?

Не нужно, образцы готовы к использованию для целей количественного анализа.

У нас есть сертификаты двух образцов одной партии с разными сроками годности – как такое возможно?

Мы считаем срок годности от даты отгрузки. Если у Вас на руках два сертификата для образцов одной партии с разными сроками годности, это означает, что Вы заказали образцы в разное время, следовательно, и получили их в разное время. В промежутке между Вашими двумя заказами, нашей внутренней службой качества были проведены необходимые процедуры (программы мониторинга стабильности), чтобы удостовериться, что образцы из партии, заказанные Вами в первый раз, всё так же соответствуют спецификациям на момент Вашего второго заказа. Мы отсчитываем срок годности от момента отгрузки, поскольку после того, как образцы покинули наши хранилища, мы не имеем возможности контролировать условия хранения и обращения с ними. Поэтому мы можем гарантировать сохранность образцов в течение только определенного периода. Вам нужно связать образец, купленный первым, с сертификатом, полученным первым. Это легко сделать, записав даты получения сертификатов и обоих образцов. В принципе, постоянный мониторинг – подход, не отличающийся от того, что применяют фармакопеи. Только фармакопеи не дают четкой информации о сроках годности действующей партии, что может привести к ситуации, когда пользователь окажется не оповещен о смене партии и продолжит использовать образцы из уже недействительной партии.





LGC Standards Sp. z o.o.

M. Konopnickiej 1, Dziekanów Leśny
05-092 Łomianki, Poland (Польша)

тел. +48 22 498 70 13
+48 22 498 70 14
+48 22 751 31 40

факс. +48 22 751 58 45
e-mail: pl@lgcstandards.com

Филиал LGC Standards в России

e-mail: ru@lgcstandards.com



Excellence through measurement