

# اندازه گیری حلال های باقیمانده و ناخالصیهای فرار آلی (Residual Solvent)

تا چند سال قبل ناخالصی های فرار آلی (OVI - Organic Volatile Impurities) که شامل پنج ناخالصی فرار آلی به نامهای بنزن، کلروفرم، متیلن کلراید، 4 و 1 دی اکسان و تری کلرواتیلن بود توسط دستگاه GC اندازه گیری می شد. اما با افزایش مواد و محصولات دارویی، حلال های دیگری در پروسه ساخت مورد استفاده قرار گرفت و مجموعه جدیدی بنام حلالهای باقیمانده (Residual solvent) متولد شد. پس از آن OVI زیر مجموعه ای از Residual solvent شد.

در صنعت داروسازی ناخالصی ها به سه دسته تقسیم می شوند:

- ۱- ناخالصی های آلی
- ۲- ناخالصی های غیرآلی (معدنی)
- ۳- حلال های باقیمانده (Residual solvent)

به چه موادی حلال های باقیمانده می گویند؟

حلال های باقیمانده مواد شیمیایی آلی فراری می باشند که در فرآیند تهیه مواد مؤثره، اکسپانها و محصولات دارویی از آنها استفاده شده است و یا در پروسه ساخت ایجاد می شوند.

\* این حلال ها را نمی توان بطور کامل به وسیله تکنیکهای عملی موجود در هنگام ساخت خارج نمود زیرا عموماً مقداری از آنها باقی می ماند و چون هیچ اثر درمانی مفیدی از حلال های باقیمانده دیده نمی شود باید تا حد امکان حذف شوند تا ماده مؤثره و محصول نهایی به استاندارد خود در فارماکوپه برسد.

**نکته:** البته آزمایش حلال های باقیمانده شامل حلال هایی نمی باشد که عمداً بعنوان اکسپیان در ساخت محصول دارویی استفاده شده و فقط لازم است، حلال یا حلال هایی که در خلال ساخت یا خالص سازی ماده دارویی یا محصول دارویی مصرف شده و یا بوجود می آیند را آزمایش نمود (مندرج در آنالیز سازنده)



حلال های Class 2		
Solvent	*PDE(mg/day)	Limit(ppm)
استونیتریل	4.1	410
کلروفرم	0.6	60
سیکلو هگزان	38.8	3880
OVI: 1,4-دی اکسان	3.8	380
اتیلن گلیکول: PEG	6.2	620
1,2-Dichloroethene	18.7	1870

\*PDE (Permitted daily expotion): در تماس و مصرف روزانه قرار گرفتن یک دارو است. بعنوان مثال اگر دوز مصرف دارو را 10 g (default) در روز فرض کنیم در صورت استفاده استونیتریل در تهیه و ساخت، سمی بودن آن تا مصرف 4.1mg در روز است که از استفاده بیشتر آن در روز باید اجتناب کرد.

مهم: پس با توجه به جدول حلال های Class 2 و با توجه به concentration (ppm) حلال باقیمانده می توان PDE یا حداکثر دوز حلال را در دوز مصرفی روزانه دارو محاسبه نمود یا بالعکس، با استفاده از فرمول:

$$\text{Concentration(ppm)} = [1000 \times \text{PDE(mg/day)}] / \text{dose(g/day)}$$

وقتی بطور کلی دوز روزانه معلوم نبوده یا ثابت نباشد این فرمول قابل استفاده است.

حلال های Class 2 شامل بر ۲۶ حلال و حلال های Class 3 (Solvent with low toxic) شامل بر ۲۸ حلال هستند.

\* مهم: اگر در فارماکوپه مورد خاصی ذکر نشده باشد و PDE(mg/day) حداکثر ۵۰ میلی گرم در برابر دوز ۱۰ گرم باشد معادل ۵۰۰۰ ppm یا ۰/۵٪ در نظر می گیریم.



Test ساخت روش یا (DMSO) یا (Water) 250 mg → 25mL

در ویال مخصوص GC → 5 ml (RO water) + 1ml (test solution)

Std ساخت روش یا (DMSO) یا (Water) 205 mg → 100mL

در ویال مخصوص GC → 5 ml (RO water) + 1ml (STD solution)

نکته: برای موادی که در آب حل نمی شوند باید ابتدا آنها را در 10 mL از DMSO (دی متیل سولفوکساید) حل کنید سپس با آب به حجم برسانید.

ستونهای مورد استفاده Capillary GC:

G1-G2-G3-G7, G27, G43

### نتیجه گیری:

- ۱- انتخاب حلال مناسب برای سنتز ماده مؤثره ممکن است باعث بالا بردن راندمان شده یا خواصی مانند شکل کریستال، خلوص و حلالیت را بهتر کند.
- ۲- آزمایش حلال های باقیمانده شامل حلال هایی نمی باشند که عمداً به عنوان اکسیپان در ساخت محصول دارویی استفاده شده اند (مثلاً اتانول در الگزیرها)
- \* به هر حال مقدار حلال ها باید در چنین محصولاتی نیز اندازه گیری شوند.
- ۳- چون هیچ اثر درمانی مفیدی از حلال های باقیمانده دیده نمی شود لذا تا حد امکان باید تمامی آنها حذف شوند تا ماده مؤثره و محصول نهایی به استاندارد خود در فارماکوپه برسند.

نویسنده: فرحناز حدیدساز - کارشناس ارشد شیمی

\* در صورت نیاز می توانید از طریق شماره تلفن 021-65432812-14 با شرکت داروسازی ایران ناژو تماس حاصل فرمایید.