«Фармацевтична галузь», № 1 (106), березень 2026

ICP-MS, AET та HRAM-ідентифікація: практична реалізація нових підходів Європейської Фармакопеї до контролю E&L

Авторка: Марія Пасєкова, керівниця відділу хроматографії ТОВ «АЛТ Україна ЛТД»





Отримання безпеки пацієнтів у сучасній фармацевтичній індустрії вимагає безкомпромісного підходу до аналізу якості пакувальних систем, виробничого обладнання та пристроїв для доставки лікарських засобів. Визначення особливостей взаємодії препарату з контейнером є одним із найскладніших аналітичних завдань, яке передбачає дослідження речовин, що екстрагуються (extractables), та речовин, що вимиваються (leachables), — E&L.

Перехід від напівкількісного скринінгу до підходу zero unknowns сьогодні розглядають як логічний етап еволюції досліджень E&L. Такий підхід передбачає побудову цілісного аналітичного процесу — від відтворюваної пробопідготовки до надійної структурної ідентифікації домішок із використанням мас-спектрометрії високої роздільної здатності (HRAM).

Регуляторні органи в усьому світі, включаючи FDA та EMA, зміщують акцент на гармонізацію та науково обґрунтовану оцінку ризиків міграції домішок. Протягом 2025– 2027 рр. фармацевтичну галузь очікує масштабне впровадження нових стандартів.

Настанова ICH Q3E та її роль у глобальній гармонізації

Нове міжнародне керівництво ICH Q3E «Guideline for Extractables and Leachables» покликане створити цілісну структуру для оцінки та контролю домішок, що мігрують із упаковки. Цей документ доповнює чинні настанови щодо домішок (Q3A, Q3B) та елементних домішок (Q3D) і ґрунтується на принципах управління ризиками, викладених у ICH Q9. Фінальний підпис та адаптація ICH Q3E очікуються у червні 2027 р.

Європейська Фармакопея та перехід до ІЗП-МС

Європейська Фармакопея (Ph. Eur.) також упроваджує суттєві зміни, особливо в частині елементного аналізу. Офіційна публікація загальної глави 2.4.35 у вересні 2024 р. ознаменувала поетапний перехід до обов'язкового використання методу мас-спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою (ІЗП-МС) для аналізу екстрагованих елементів у пластикових матеріалах. З 1 квітня 2025 р. цей метод став офіційним для елементного аналізу, а з 1 січня 2026 р. — обов'язковим для інтеграції у специфічні розділи щодо циклоолефінових полімерів (3.1.16, 3.1.17) та стирольних блок-кополімерів (3.1.18).

Поняття AET і токсикологічні пороги

Центральним елементом аналітичного дизайну є розрахунок Ана-



Thermo Scientific EXTREVA ASE

літичного оціночного порогу (Analytical Evaluation Threshold — AET). Це концентрація, за якої або вище якої екстрагована речовина повинна бути ідентифікована та повідомлена для проведення токсикологічної оцінки. AET вираховують на основі порогу безпеки (Safety Concern Threshold — SCT), який визначає дозу, нижче якої ризик вважають незначним.

Розрахунок AET є специфічним для кожного продукту та враховує максимальну добову дозу препарату, кількість доз в упаковці та фактор невизначеності (UF). Фактор невизначеності визнано критично важливим, оскільки він компенсує різницю у відгуку детектора для невідомих сполук, створюючи необхідний запас безпеки.

Автоматизована підготовка зразків у дослідженнях E&L

Пробопідготовка традиційно залишається одним із найбільш критичних етапів у дослідженнях E&L. Застосування ручних методів екстракції і, зокрема, замочування, ультразвукової обробки або екстракції за Сокслетом часто призводить до значної варіабельності результатів, підвищеного споживання розчинників і ризику вторинної контамінації. Це обмежує відтворюваність результатів і ускладнює їхню подальшу інтерпретацію.

Застосування автоматизованих систем для прискореної екстракції дозволяє стандартизувати цей етап і зменшити вплив людського фактора. Підхід, реалізований у системах типу EXTREVA ASE, поєднує процес екстракції та контрольованого концентрування екстракту в єдиному робочому циклі.

Прискорена екстракція під тиском

Метод ASE ґрунтується на використанні підвищеної температури та тиску, що забезпечує утримання розчинника в рідкому стані за температур, вищих за температуру кипіння. За таких умов значно зростає швидкість масопереносу аналітів із полімерної матриці в екстрагент, що дозволяє скоротити тривалість екстракції одного зразка до 15–30 хв без втрати ефективності.

Ключові переваги системи типу EXTREVA ASE для E&L-лабораторій:

- **Паралельна обробка:** можливість одночасного екстрагування до 4 зразків, що суттєво підвищує пропускну здатність лабораторії.
- **Автоматизоване випаровування:** система дозволяє концентрувати екстракт безпосередньо у віали для ГХ- або РХ-аналізу без ручного переносу. Розумний датчик автоматично зупиняє випаровування за досягнення заданого об'єму.
- **Зменшення фонового забруднення:** компоненти системи розроблені для мінімізації впливу фонових домішок, зокрема ПФАС (PFAS), що є критичним для аналізу слідових кількостей.
- **Цілісність даних:** управління через програмне забезпечення Chromeleon CDS гарантує повний аудиторський слід (audit trail), фіксуючи кожен крок процесу підготовки.

Аналітичні методи: комплексний інструментальний підхід

Дослідження E&L потребують застосування комплексу взаємодоповнювальних (ортогональних) аналітичних методів, оскільки жоден окремий детектор не здатний охопити весь спектр хімічних сполук, що можуть мігрувати з матеріалів, які контактують з лікарським засобом. Тому ефективна стратегія E&L ґрунтується на поєднанні методів для аналізу летких, напівлетких, нелетких органічних та елементних домішок.

Аналіз летких та напівлетких сполук за допомогою методу ГХ-МС

Для визначення летких органічних сполук, зокрема залишкових розчинників або низькомолекулярних мономерів, загальновизнаним підходом є газова хроматографія з парофазним відбором проб у поєднанні з мас-спектрометрією (HS-GC-MS). Такий формат уведення зразка забезпечує стабільний і відтворюваний відбір аналітів, знижуючи ризик їхніх втрат і ефектів перенесення між



Thermo Scientific Orbitrap Exploris 120

аналізами. Використання автоматизованих парофазних пробовідбірників, зокрема TriPlus 500 HS, дозволяє реалізувати прямий інтерфейс із колонкою газового хроматографа та підтримувати контрольовані умови термостатування й уведення зразка, що є критичним для відтворюваності результатів у дослідженнях E&L.

У випадках, коли необхідна надійна ідентифікація невідомих домішок у складних матрицях, послуговуються мас-спектрометричними системами високої роздільної здатності, зокрема платформами класу Orbitrap Exploris GC. У цих системах поєднано високу чутливість із роздільною здатністю до 240 000 та точністю визначення маси на рівні <1 ppm, що дозволяє впевнено відокремлювати цільові сигнали від фонового шуму та проводити однозначну ідентифікацію сполук із близькими номінальними масами. Додаткову аналітичну гнучкість забезпечує можливість швидкого перемикання між електронною (EI) та хімічною (CI) іонізацією в межах одного аналітичного циклу, що дає змогу паралельно отримувати інформацію як про фрагментацію, так і про молекулярну масу невідомих компонентів без повторного аналізу зразка.

Аналіз нелетких сполук з використанням методу ВЕРХ-МС та мультидетекторного підходу

Нелеткі домішки потребують проведення рідинної хроматографії. Платформа Vanquish UHPLC у поєднанні з мас-спектрометром Orbitrap Exploris 120/240 є потужним інструментом для ідентифікації невидимих сполук.

Важливою особливістю підходу Thermo Scientific є інтеграція детектора зарядженого аерозолю (CAD) у робочий процес РХ-МС. CAD є майже універсальним детектором, відгук якого не залежить від наявності хромофорів або здатності сполуки до іонізації. У дослідженнях E&L це має вирішальне значення, оскільки у разі:

- **виявлення сполук без хромофорів** багато пластифікаторів та змащувальних речовин не поглинають в УФ-діапазоні та погано іонізуються в МС, але CAD їх упевнено детектує;
- **напівкількісного визначення** з огляду на те, що відгук CAD є рівномірним для різних сполук і майже не залежить від їхнього типу, він дозволяє проводити напівкількісну оцінку навіть за відсутності автентичного стандарту, що значно спрощує розрахунок АЕТ.

Елементний аналіз за допомогою методу ІЗП-МС

Згідно з новими вимогами Європейської Фармакопеї для аналізу важких металів і залишків каталізаторів (Pd, Pt, Ru тощо) у пластику необхідно застосовувати метод ІЗП-МС. Серія приладів iCAP MX (MSX та MTX) забезпечує високу стабільність та чутливість, необхідні для виявлення елементів на рівні частин на 1 трлн (ppt).

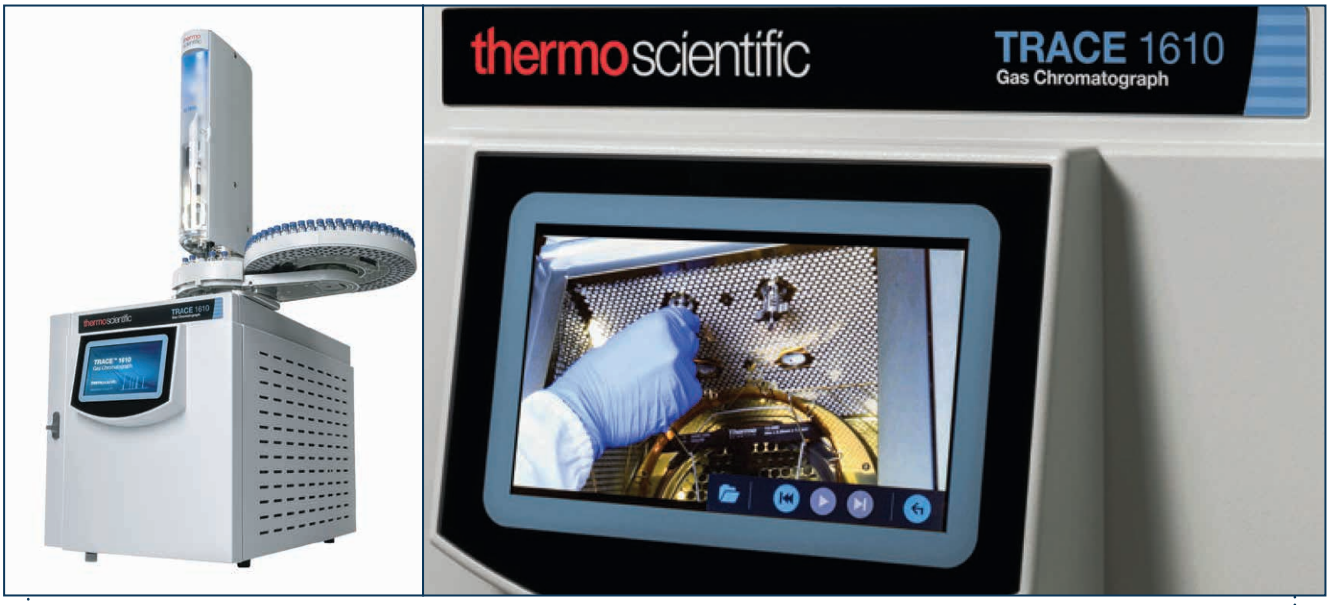
Системи iCAP MX оснащені унікальною коміркою QCell, яка динамічно усуває спектральні перешкоди за допомогою кінетичної енергетичної дискримінації (KED). Для найбільш складних задач (наприклад, визначення селену або арсену в матрицях із високим вмістом хлору) триквадрупольна модель iCAP MTX дозволяє використовувати реакційні гази (кисень, аміак) для повного видалення ізобарних перешкод і досягнення найвищої впевненості в отриманих результатах.

Переваги технології Orbitrap HRAM

Мас-спектрометрія високої роздільної здатності (HRAM) стала стандартом для ідентифікації невідомих сполук. Технологія Orbitrap на відміну від час-пролітних аналізаторів (TOF) забезпечує набагато вищу роздільну здатність без збільшення фізичних габаритів приладу і одночасно надзвичайно високу чутливість, характерну для триквадрупольних приладів. Це дозволяє ефективно ідентифікувати навіть найнижчі концентрації токсичних домішок.

Як працює Orbitrap?

Orbitrap — це іонна пастка, де іони утримуються в орбітальному русі навколо центрального електрода за допомогою електростатичного поля. Частота їхніх коливань вздовж осі пастки безпосередньо залежить від їхньої маси. За допомогою перетворення Фур'є цей частотний сигнал трансформується у мас-спектр із надзвичайно високою точністю.



Thermo Scientific TRACE 1610

Чому світові лідери обирають Orbitrap для E&L?

- **Роздільна здатність до 480 000** дозволяє розділити сполуки, що мають ідентичну номінальну масу, але різний елементний склад.
- **Точність маси <1 ppm** дає змогу програмному забезпеченню автоматично пропонувати обмежений перелік молекулярних формул, що відповідають знайденому піку.
- **Динамічний діапазон.** Orbitrap надає можливість виявляти слідові кількості домішок на фоні дуже інтенсивних сигналів основного препарату або розчинника.
- **Ретроспективний аналіз.** Дані збираються у режимі повного сканування (Full Scan), що дозволяє через місяці або роки повернутися до файлів і знайти сполуки, які на момент проведення аналізу не були цільовими, без необхідності повторювати експеримент.

Програмне забезпечення для пошуку невідомих: ідентифікація з Compound Discoverer

Отримання якісних даних є лише першим етапом досліджень E&L; ключовий виклик полягає в інтерпретації великої кількості піків. Для системної обробки таких даних застосовують спеціалізовані програмні рішення, зокрема Compound Discoverer 3.3, інтегроване з провідними спектральними базами. Хмарна бібліотека mzCloud містить понад 21 000 сполук із повними схемами фрагментації, тоді як спеціалізована база E&L Mass List охоплює понад 2000 структур типових компонентів пакувальних матеріалів.

Алгоритми ідентифікації:

- **mzLogic** — порівнює фрагментаційні патерни невідомої сполуки з бібліотечними даними про схожі структури, пропонуючи найбільш імовірні варіанти навіть за відсутності прямого збігу.
- **FISh Scoring (Fragment Ion Search)** — автоматично анотує фрагменти мас-спектра на основі теоретичної деградації запропонованої структури, підтверджуючи або спростовуючи гіпотезу ідентифікації.

Завдяки використанню обладнання Thermo Fisher Scientific реалізується концепція інтегрованого робочого процесу.

1. Автоматизована екстракція (EXTREVA ASE): швидка та відтворювана підготовка без ризику деградації.
2. ГХ та ВЕРХ із мультидетекторним підходом: охоплення 100% летких домішок.
3. Orbitrap HRAM: беззаперечна ідентифікація та визначення елементного складу невідомих сполук.
4. Інтелектуальне програмне забезпечення: автоматизація обробки даних та відповідність вимогам щодо їхньої цілісності (21 CFR Part 11).

Компанія «АЛТ Україна» як офіційний партнер Thermo Fisher Scientific надає повний спектр підтримки: від методичних консультацій на етапі вибору рішення до навчання персоналу та сервісного обслуговування. ◘

ALT UKRAINE

Тел.: (044) 492-72-70
E-mail: info@alt.ua

www.alt.ua