

# Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2014

А. В. Толкачева<sup>1,2</sup>, Л. Н. Грушевская<sup>1</sup>, Н. И. Авдюнина<sup>1</sup>, Б. М. Пятин<sup>1</sup>,  
В. И. Прокофьева<sup>2</sup>, Л. М. Гаевая<sup>1</sup>, Н. М. Зайцева<sup>1</sup>

## РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В СУБСТАНЦИИ КЕМАНТАНА МЕТОДОМ ГАЗОЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

<sup>1</sup> ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”, Москва, Россия, 125315 Москва, ул. Балтийская, 8;

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; E-mail: otopharm@mail.ru

Задача настоящего исследования состояла в разработке и валидации методики количественного определения остаточных органических растворителей в субстанции кемантана (5-гидроксиадамantan-2-она) методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ-ПИД). Исследование выполняли на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором и автосамплером. Хроматографическое разделение проводили на кварцевой капиллярной колонке VF-624ms длиной 60 м, диаметром 0,32 мм, толщиной слоя нанесенной неподвижной фазы — 1,80 мкм. С целью улучшения извлечения летучих органических растворителей применяли парофазную экстракцию. Проведена валидация методики по основным характеристикам. Определены параметры пригодности хроматографической системы. Выполнен анализ серийных образцов субстанции кемантана.

**Ключевые слова:** кемантан; 5-гидроксиадамantan-2-он; фармацевтическая субстанция; остаточные органические растворители; парофазная экстракция; валидация; газожидкостная хроматография; ГЖХ.

Согласно формулировке, приведенной в ОФС 42-0057-07: “Остаточные органические растворители — это растворители, которые используются на любой стадии производства лекарственного средства и полностью не удаляются после завершения технологического процесса” [1]. Поскольку данные растворители не обладают терапевтическим действием, скорее наоборот, могут оказывать канцерогенное, тератогенное, генотоксическое воздействие на организм человека, а их повышенное содержание может негативно сказаться на качестве готовой продукции: физико-химических

показателях, сроках годности и т.д., то представляется целесообразным строгий контроль содержания остаточных органических растворителей (ООР) в фармацевтической продукции.

5-Гидроксиадамantan-2-он (I) (син.: 1-гидроксиадамantan-4-он; кемантан) — соединение, обладающее неспецифическим иммуностимулирующим действием. Ввиду перспективности применения I в качестве лекарственного средства в ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова” был разработан и запатентован усовершенствованный способ его получения [2]. Раз-

Т а б л и ц а 1

### Основные параметры пиков ООР

№	Соединение	RT, мин	RRT	$R_s$	ПО, мкг	ПКО, мкг
1	Ацетон (VI)	9,10 ± 0,10	—	—	—	—
2	Гексан** (II)	11,26 ± 0,05	1,23 ± 0,02	между 1 и 2: 21,0 ± 2,0	0,01	0,02
3	Хлороформ* (III)	13,33 ± 0,07	1,46 ± 0,02	между 2 и 3: 21,5 ± 1,0	0,1	0,2
4	Четыреххлористый углерод* (IV)	13,95 ± 0,05	1,54 ± 0,02	между 3 и 4: 6,7 ± 0,5	0,2	0,4
5	Толуол**(V)	18,35 ± 0,05	2,00 ± 0,03	между 4 и 5: 41,5 ± 1,5	0,1	0,2

RT — время удерживания пика вещества, мин; RRT — относительное время удерживания, рассчитанное по формуле:  $RRT = RT \text{ компонента} / RT \text{ ацетона}$ ;  $R_s$  — разрешение между пиками двух соседних компонентов смеси:  $R_s = 2x(t_2 - t_1) / (W_1 + W_2)$ , где  $t_1$  и  $t_2$  — времена удерживания пика 1 и 2 соответственно,  $W_1$  и  $W_2$  — ширина пика 1 и 2 соответственно у основания, ПО — предел обнаружения, ПКО — предел количественного обнаружения;

\* пробоподготовка проводилась по способу № 1;

\*\* пробоподготовка проводилась по способу № 2.

рабочая технология синтеза субстанции I предусматривает применение органических растворителей, принадлежащих к первому и второму классам токсичности: гексана (II), хлороформа (III), четыреххлористого углерода (IV), толуола (V).

Контроль содержания ООР проводили методом газовой хроматографии. С целью улучшения извлечения летучих органических растворителей из исследуемой субстанции I использовали статическую парофазную экстракцию (СПЭ) или “хэдспейс” экстракцию (“headspace”). Преимущество парофазного ввода пробы перед непосредственным вводом жидкой пробы состоит в минимизации степени загрязнения ГЖХ-системы нелетучим остатком и снижении риска повреждения колонки [3, 4].

Цель работы — разработать методику определения содержания ООР в субстанции I методом газо-жидкостной хроматографии и ее валидация.

### Экспериментальная часть

Методика количественного определения была разработана и валидирована на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором Varian GC-450 (Нидерланды) и автосамплером Varian CombiPAL Autosampler (Нидерланды). Обработку сигнала и полученных результатов осуществляли при помощи программы Galaxie (Galaxie Chromatography Data System, версия 1.9.302.952). Исследование проведено на кварцевой капиллярной колонке VF-624ms 60 м, 0,32 мм, 1,8 мкм.

Объектами исследования являлись серийные образцы субстанции I, синтезированные в химико-технологической лаборатории ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”. В качестве внутреннего стандарта и свидетелей использовали органические растворители: ацетон (VI), II, III, IV, V (х.ч. для хроматографии, ОАО “Хромресурс”, РФ). В качестве растворителей использовали воду дистиллированную и диметилсульфоксид (ДМСО) (экстра чистый по Ph. Eur., USP. SU01511000 “Scharlau”, Испания).

### Результаты и их обсуждение

Для оптимизации процесса парофазной экстракции целевых соединений из субстанции I на основании физико-химических свойств органических растворителей было предложено применять несколько вариантов пробоподготовки: первый способ — для максимизации экстракции из конденсированной фазы и повышения точности определения хлорорганических растворителей III и IV; второй способ — для извлечения II и V.

В соответствии со способом пробоподготовки и с учетом физико-химических свойств применяемых растворителей и анализируемых веществ были выбраны следующие условия проведения анализа: температура испарителя — 210 °С, температура детектора — 230 °С, скорость газа-носителя (азот) — 1,6 мл/мин (12,5 пси), скорость газа-поддува (азот) — 28 мл/мин,

скорость водорода — 30 мл/мин, скорость воздуха — 300 мл/мин, деление потока — 1:5.

**Параметры парофазного отбора пробы для пробоподготовки по первому способу (№ 1):** температура шприца — 85 °С, температура испарителя — 80 °С, скорость введения пробы — 100 мкл/с, скорость отбора пробы шприцом — 500 мкл/с, объем пробы — 1 мл.

**Параметры парофазного отбора пробы для пробоподготовки по второму способу (№ 2):** температура шприца — 110 °С, температура испарителя — 105 °С, скорость введения пробы — 100 мкл/с, ско-

Таблица 2  
Результаты анализа модельных смесей ООР

Взято, мг/мл	Найдено, мг/мл	Абсолютная ошибка	Относительная ошибка, %	Найдено, %	Метрологические характеристики
<b>Четыреххлористый углерод (IV)</b>					
0,00044	0,00042	-0,00002	4,55	95,45	$\bar{X} = 102,66\%$
0,00080	0,00079	-0,00001	1,25	98,75	$S = 10,26266$
0,00080	0,00075	-0,00005	6,25	93,75	$S_{\bar{X}} = 3,42089$
0,00082	0,00092	0,00010	12,20	112,20	$\Delta\bar{X} = 7,9$
0,00082	0,00077	-0,00005	6,10	93,90	$RSD = 10,0$
0,00084	0,00101	0,00017	20,24	120,24	$t_{\text{выч}} = 0,78$
0,00086	0,00099	0,00013	15,12	115,12	$t_{\text{табл}} = 2,31$
0,00088	0,00087	-0,00001	1,14	98,86	$\varepsilon = 7,7\%$
0,00160	0,00153	-0,00007	4,38	95,63	
<b>Хлороформ (III)</b>					
0,00604	0,00582	-0,00022	3,64	96,36	$\bar{X} = 98,34\%$
0,00604	0,00594	-0,00010	1,66	98,34	$S = 4,81151$
0,01208	0,01201	-0,00007	0,58	99,42	$S_{\bar{X}} = 1,60384$
0,01206	0,01236	0,0003	2,49	102,49	$\Delta\bar{X} = 3,7$
0,01206	0,01163	-0,00043	3,57	96,43	$RSD = 4,89$
0,01206	0,01300	+0,00094	7,79	107,79	$t_{\text{выч}} = 1,04$
0,01206	0,01197	-0,00009	0,75	99,25	$t_{\text{табл}} = 2,31$
0,01206	0,01107	-0,00099	8,21	91,79	$\varepsilon = 3,76\%$
0,01210	0,01128	-0,00082	6,78	93,22	
<b>Гексан (II)</b>					
0,00296	0,00314	0,00018	6,08	106,08	$\bar{X} = 99,01\%$
0,00296	0,00310	0,00014	4,73	104,73	$S = 4,94891$
0,00570	0,00565	-0,00005	0,88	99,12	$S_{\bar{X}} = 1,64964$
0,00570	0,00566	-0,00004	0,70	99,30	$\Delta\bar{X} = 3,81$
0,00576	0,00545	0,00031	5,38	94,62	$RSD = 5,00$
0,00576	0,00558	-0,00018	3,13	96,88	$t_{\text{выч}} = 0,60$
0,00576	0,00589	0,00013	2,26	102,26	$t_{\text{табл}} = 2,31$
0,01124	0,01014	-0,00110	9,79	90,21	$\varepsilon = 3,85\%$
0,01124	0,01100	-0,00024	2,14	97,86	
<b>Толуол (V)</b>					
0,00866	0,00867	0,00001	0,12	100,12	$\bar{X} = 99,93\%$
0,00866	0,00859	-0,00007	0,81	99,19	$S = 1,22718$
0,00866	0,00851	-0,00015	1,73	98,27	$S_{\bar{X}} = 0,37$
0,01784	0,01780	0,00004	0,22	99,78	$\Delta\bar{X} = 0,83$
0,01784	0,01832	0,00048	2,69	102,69	$RSD = 1,23$
0,01798	0,01766	-0,00032	1,78	98,22	$t_{\text{выч}} = 0,19$
0,01798	0,01789	-0,00009	0,50	99,50	$t_{\text{табл}} = 2,31$
0,01798	0,01809	0,00011	0,61	100,61	$\varepsilon = 0,83\%$
0,03480	0,03479	0,00001	0,03	99,97	
0,03480	0,03493	0,00013	0,37	100,37	
0,03480	0,03497	0,00017	0,49	100,49	

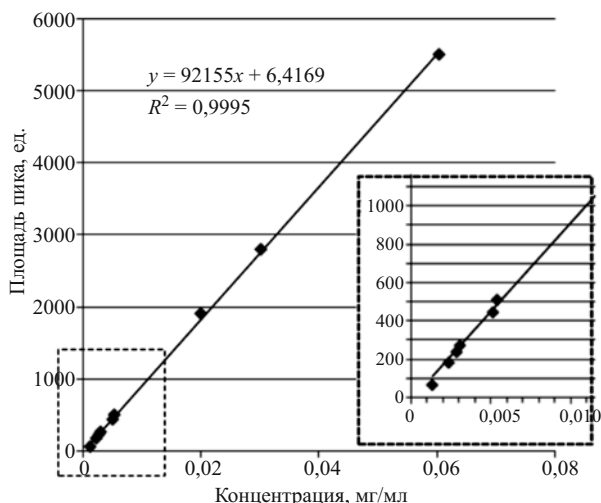


Рис. 1. Зависимость площади пика от концентрации VI в модельных растворах (вне зависимости от способа пробоподготовки).

рость отбора пробы шприцом — 500 мкл/с, объем пробы — 1 мл.

Нами была изучена зависимость площади пика от концентрации растворов II, III, IV, V и внутреннего стандарта — VI.

Линейная зависимость площади пика от концентрации растворов ацетона наблюдалась в интервале от 0,00127 до 0,06 мг/мл, значение коэффициента корреляции составляло 0,999 (рис. 1).

Линейная зависимость площади пика от концентрации растворов всех потенциальных ООР находилась в пределах интервалов:

для V в интервале от 0,00017 до 0,035 мг/мл, значение коэффициента корреляции составляло 0,999 (рис. 2);

для II в интервале от 0,00006 до 0,01 мг/мл, значение коэффициента корреляции составляло 0,999 (рис. 2);

для III в интервале от 0,0026 до 0,1 мг/мл, значение коэффициента корреляции составляло более 0,95 (что,

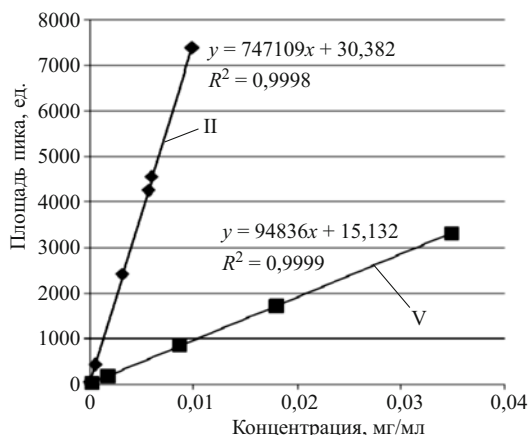


Рис. 2. Зависимость площади пика от концентрации II и V в модельных растворах.

в соответствии с рекомендациями руководства по валидации [6], приемлемо при анализе следовых количеств веществ) (рис. 3).

для IV в интервале от 0,00044 до 0,0016 мг/мл, значение коэффициента корреляции составляло более 0,95 (что, в соответствии с рекомендациями руководства по валидации [5], приемлемо при анализе следовых количеств веществ) (рис. 4).

На основании полученных данных в качестве оптимальной была выбрана рабочая концентрация внутреннего стандарта (VI) — 0,005 мг/мл.

Приготовление испытуемых растворов и их анализ проводили по описанной ниже методике.

### Пробоподготовка № 1. Контроль содержания в субстанции III и IV

#### Раствор внутреннего стандарта

**Раствор “А”:** 0,025 г (точная навеска) VI помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 20 мл воды дистиллированной, доводили объем до метки тем же растворителем. Тщательно перемешивали.

**Раствор “Б”:** 1 мл раствора “А” помещали в колбу на 100 мл, доводили до метки водой дистиллированной. Тщательно перемешивали.

**Испытуемый раствор.** Около 0,400 г (точная навеска) субстанции I помещали в вialу для хроматографического исследования, растворяли в 2 мл водного раствора внутреннего стандарта VI с концентрацией 0,005 мг/мл (раствор “Б”).

**Стандартный раствор.** Около 0,300 г III и около 0,020 г IV (точные навески) помещали в мерную колбу

Таблица 3  
Параметры пригодности хроматографической системы

Соединение	ООР/параметр пригодности		
	RRT	As	N
<b>для контроля содержания хлороформа (III) и четыреххлористого углерода (IV)</b>			
III	1,46 ± 0,02	1,0 ± 0,1	150000 ± 50000
IV	1,54 ± 0,02	1,0 ± 0,1	150000 ± 50000
<b>Критерии приемлемости:</b>			
III	1,46 ± 0,02	Не более 1,5	Не менее 100000
IV	1,54 ± 0,02		
<b>для контроля содержания гексана (II) и толуола (V)</b>			
II	1,23 ± 0,02	1,0 ± 0,1	90000 ± 40000
V	2,00 ± 0,03	1,0 ± 0,1	150000 ± 50000
<b>Критерии приемлемости:</b>			
II	1,23 ± 0,02	Не более 1,5	Не менее 50000
V	2,00 ± 0,03		

Таблица 4  
Результаты определения ООР в серийных образцах субстанции кемантана методом ГЖХ

№ опыта	ПДК, ppm	опыт 1	опыт 2	опыт 3	опыт 4	опыт 5
IV	4,0	4,0	3,0	3,3	4,0	4,0
III	60,0	60,0	56,9	60,0	60,0	50,0
II	290,0	18,6	-	5,8	25,8	228,0
V	890,0	278,0	423,0	90,7	115,0	279,0

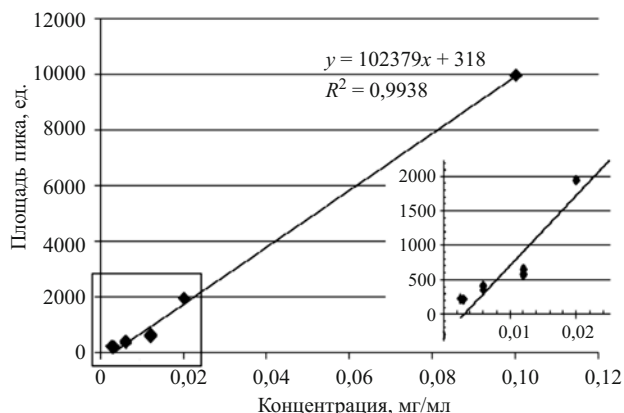


Рис. 3. Зависимость площади пика от концентрации III в модельных растворах.

вместимостью 50 мл, содержащую заранее отмеренные 20 мл ДМСО. Доводили объем раствора до метки тем же растворителем. Тщательно перемешивали.

1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 5 мл раствора внутреннего стандарта VI с концентрацией 0,5 мг/мл (раствор “А”), доводили объем раствора водой дистиллированной до метки. Тщательно перемешивали.

1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объем раствора водой дистиллированной до метки. Тщательно перемешивали.

Растворы должны быть свежеприготовленными.

## Пробоподготовка № 2. Контроль содержания в субстанции II и V

*Раствор внутреннего стандарта*

**Раствор “В”:** 0,025 г (точная навеска) VI помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли в 20 мл ДМСО, доводили объем до метки тем же растворителем. Тщательно перемешивали.

**Раствор “Г”:** 1 мл раствора “А” помещали в колбу на 100 мл, доводили до метки ДМСО. Тщательно перемешивали.

**Испытуемый раствор.** Около 0,040 г (точная навеска) субстанции I помещали в виалу для хроматографического исследования, растворяли в 2 мл раствора внутреннего стандарта VI в ДМСО с концентрацией 0,005 мг/мл (раствор “В”).

**Стандартный раствор.** Около 0,029 г II и 0,089 г V (точные навески) помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, содержащую заранее отмеренные 10 мл ДМСО. Доводили объем раствора до метки ДМСО.

5 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 5 мл раствора внутреннего стандарта VI с концентрацией 0,5 мг/мл (раствор “А”), доводили объем раствора водой дистиллированной до метки. Тщательно перемешивали.

1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объем раствора ДМСО. Тщательно перемешивали.

Растворы должны быть свежеприготовленными.

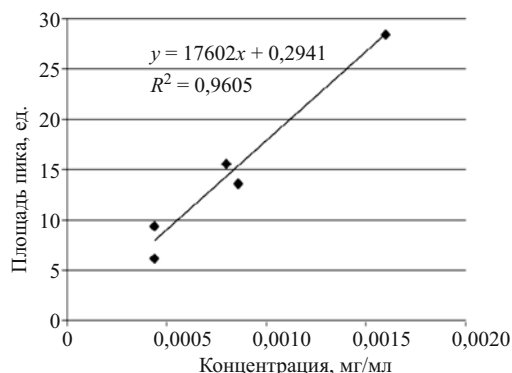


Рис. 4. Зависимость площади пика от концентрации IV в модельных растворах.

Хроматографировали испытуемые и стандартные растворы, получая не менее 3 хроматограмм. Усредняя результаты, рассчитывали поправочный коэффициент по каждому анализируемому органическому растворителю.

Валидацию разработанной методики проводили в соответствии с Руководством Q2(R1) Международной конференции по гармонизации [6].

**Специфичность** разработанной методики была доказана путем анализа модельных смесей, содержащих VI (50 ppm), IV (4 ppm), III (60 ppm), II (290 ppm) и V (890 ppm). Подготовку проб проводили по методике, представленной выше. Хроматограммы полученных модельных смесей представлены на рис. 5, 6. Разделение пиков ООР показано на примере анализа технического образца I, содержащего II, III, IV (пробоподготовка проведена по способу № 1) (рис. 7).

Времена удерживания, пределы обнаружения и параметры разделения исследуемых соединений представлены в табл. 1.

Определение правильности и прецизионности проводили методом добавок на модельных смесях, состоящих из субстанции I, внутреннего стандарта VI и целевого органического растворителя, вносимого в концентрации от 50 до 200 % от номинального значения. В качестве номинального выбрали значение, соответствующее предельно допустимому содержанию ООР в субстанции, согласно ОФС 42-0057-07 [1].

Расчет содержания ООР в модельных смесях проводили по формуле:

$$X = \frac{KS'_{\text{оор}} C_{\text{ст}} \cdot 100\%}{S_{\text{ст}} C_{\text{кем}}} - X_{\text{оор}}, \%$$

где  $K$  — поправочный коэффициент;  $S'_{\text{оор}}$  — площадь пика ООР, мВ · мин;  $C_{\text{ст}}$  — концентрация внутреннего стандарта в испытуемом растворе, мг/мл;  $S_{\text{ст}}$  — площадь пика внутреннего стандарта, мВ · мин;  $C_{\text{кем}}$  — концентрация субстанции I в испытуемом растворе, мг/мл;  $X_{\text{оор}}$  — исходное содержание целевого ООР в субстанции, %

Поправочный коэффициент вычисляли по следующей формуле:

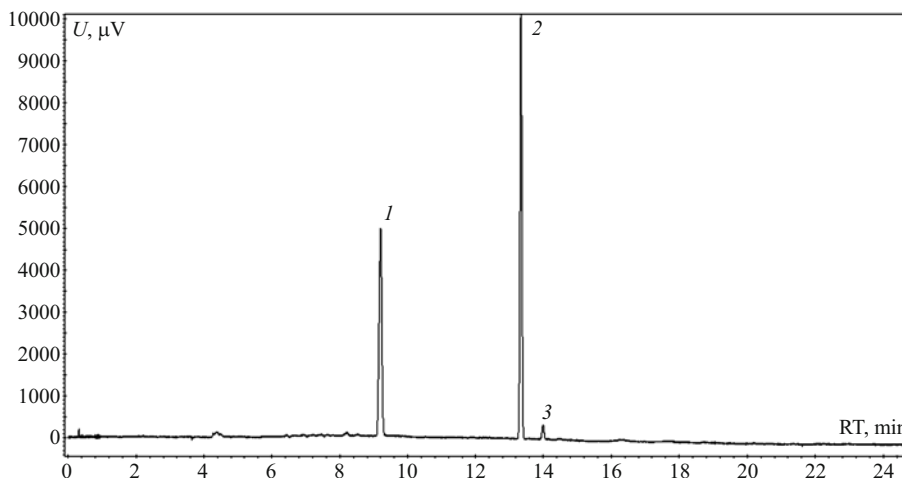


Рис. 5. Типичная хроматограмма модельной смеси: 1 — VI (50 ppm), 2 — III (60 ppm), 3 — IV (4 ppm).

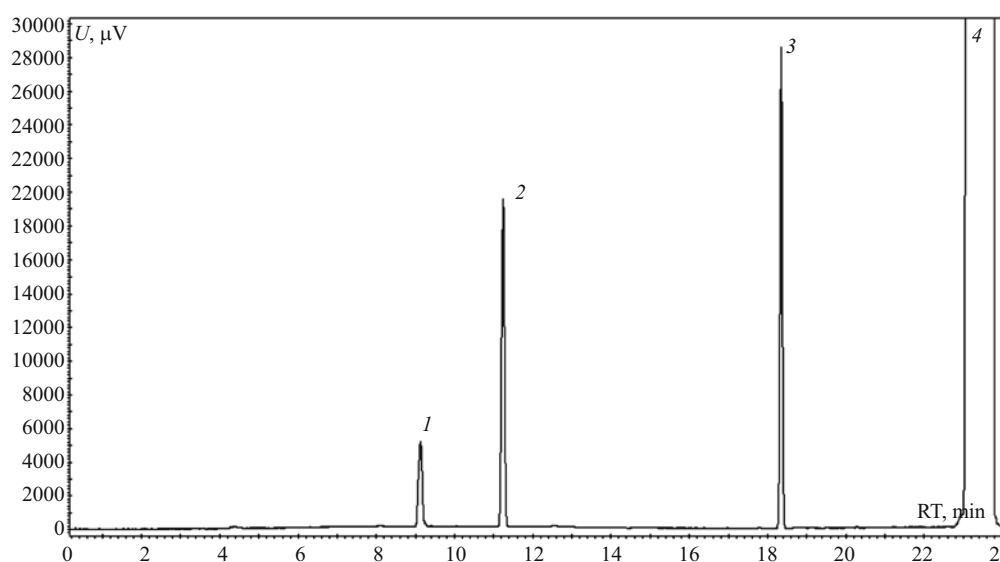


Рис. 6. Типичная хроматограмма модельной смеси: 1 — VI (50 ppm), 2 — II (290 ppm), 3 — V (890 ppm), 4 — пик растворителя (ДМСО).

$$K = \frac{S_{st} C_{oop}}{S_{oop} C_{st}}$$

где  $S_{st}$  — площадь пика внутреннего стандарта, мВ · мин;  $S_{oop}$  — площадь пика ООР, мВ · мин;  $C_{st}$  — концентрация внутреннего стандарта в растворе РСО, мг/мл;  $C_{oop}$  — концентрация ООР в растворе РСО, мг/мл.

Усредненные значения поправочных коэффициентов составили:  $3,30 \pm 1,00$  — для IV;  $1,70 \pm 0,45$  — для III;  $0,36 \pm 0,05$  — для II;  $1,0 \pm 0,10$  — для V.

**Оценка правильности методики.** Согласно полученным данным, максимальная относительная ошибка (%) определения составляла: для IV — 20,24 % (т.е.  $\pm 1$  ppm), для III — 8,21 %, для II — 9,79 %, для V — 2,69 %; относительная погрешность методики определения: 7,7 % — для IV; 3,76 % — для III; 3,85 % — для II; 0,83 % — для V.

**Оценка прецизионности методики.** Коэффициенты вариации: 10 % — для IV; 4,89 % — для III; 5 % — для II; 1,23 % — для V. Результаты, получаемые по данной методике, не отягощены систематической ошибкой, о чем свидетельствует неравенство:  $t_{выч} < t_{табл}$  (для каждого из искомым ООР).

**Проверку пригодности хроматографической системы** было предложено проводить по относительному времени удерживания целевых ООР относительно внутреннего стандарта ( $RRT$ ), а также по числу теоретических тарелок ( $N$ ), фактору асимметрии ( $As$ ) пиков ООР. Данные по пригодности хроматографической системы были получены на основе анализа модельных смесей, состоящих из модельных смесей, содержащих VI (50 ppm), III (60 ppm), IV (4 ppm), II (290 ppm) и V (890 ppm). Подготовку проб проводили по методике, представленной выше. Результаты расчета и критерии приемлемости указанных параметров представлены в табл. 3.

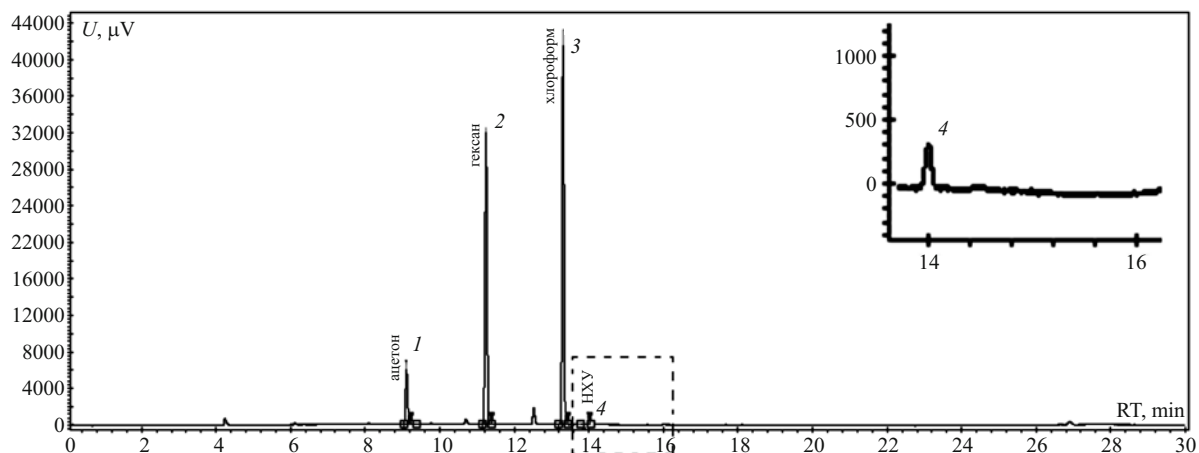


Рис. 7. Хроматограмма раствора, содержащего внутренний стандарт (ацетон) и технический образец кемантана. 1 — VI, 2 — II, 3 — III, 4 — IV.

С помощью описанной методики был проведен анализ нескольких образцов субстанции I. Результаты определения ООР методом ГЖХ представлены в табл. 4.

Как видно из данных табл. 4, во всех проанализированных образцах очищенной субстанции I содержание каждого из ООР не превышало норму допустимого содержания [1].

Таким образом, нами разработана методика определения ООР в субстанции I методом ГЖХ с применением СПЭ. Проведена валидация в соответствии с требованиями Руководства международной конференции по гармонизации ICH Q2(R1) [6]. Методика специфична, чувствительна, точна и достоверна. Предложены параметры оценки пригодности хроматографической системы. Показано, что содержание ООР в серийных образцах очищенной субстанции I не превышает допустимых норм, согласно требованиям ОФС [1].

Разработанная методика ГЖХ может применяться в рутинном анализе определения ООР в субстанции I и включена в проект ФСП на субстанцию I.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XII издания, 1 часть, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва (2008), сс. 115 – 118.
2. Н. В. Климова, Н. И. Авдюнина, Б. М. Пятин и др., Патент РФ № 2104994; *Бюл. изобрет.*, № 3 (1998).
3. К. С. Сычев, *Подготовка пробы в газовой и жидкостной хроматографии*, КОКОРО, Москва (2012), сс. 33 – 37.
4. А. Г. Витенберг, *Рос. хим. ж.*, Т. XLVII, Ж. *Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева*, № 1, 7 – 22 (2003).
5. В. В. Береговых (ред.), *Валидация аналитических методик для производителей лекарств: Типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств*, Литтерра, Москва (2008), сс. 1 – 132.
6. *ICH Harmonized Tripartite Guideline, Validation of analytical procedures: text and methodology. Q2(R1)* (2005).

Поступила 22.10.14

#### DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE RESIDUAL SOLVENT ASSAY TECHNIQUE IN KEMANTANE SUBSTANCE BY GAS – LIQUID CHROMATOGRAPHY

A. V. Tolkacheva<sup>1,2\*</sup>, L. N. Grushevskaya<sup>1</sup>, N. I. Avdyunina<sup>1</sup>, B. M. Pyatin<sup>1</sup>, V. I. Prokof'eva<sup>2</sup>, L. M. Gaevaya<sup>1</sup>, and N. M. Zaitseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315 Russia;

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia;

\* e-mail: otopharm@mail.ru

The study was aimed at developing and validating a quantitative method for the determination of residual solvents in kemantane (5-hydroxyadamantan-2-one) substance by means of the gas-liquid chromatography (GC-FID) method. The study was performed using a gas chromatograph with a flame-ionization detector (FID) and an autosampler. Chromatographic separation was carried out in a fused silica capillary column (VF-624 ms) of 60 m length, 0.32 mm diameter, and 1.8-mm-thick stationary phase layer. The “headspace” technique was used to improve the extraction of volatile organic solvents. The proposed method was validated with respect to the main characteristics. The chromatographic system suitability parameters were determined. Several series of kemantane substance were analyzed.

**Keywords:** kemantane; 5-hydroxyadamantan-2-one; pharmaceutical substance; residual organic solvents; vapor phase extraction; validation; gas – liquid chromatography (GLC).