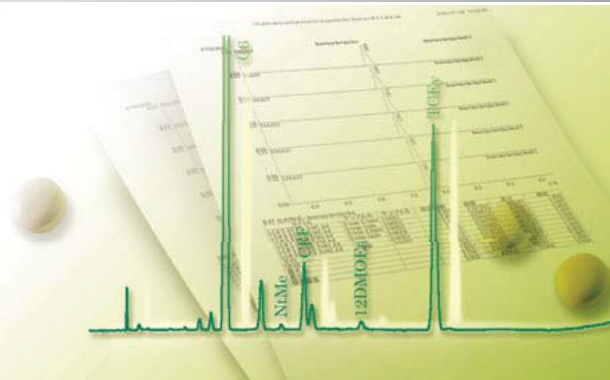


Решения компании Shimadzu для анализа примесей

Определение примесей в лекарственных препаратах и фармацевтических субстанциях

— Структурный анализ и количественное определение
генотоксичных и других следовых примесей —

Impurities in
Pharmaceuticals



Руководства ICH и FDA по содержанию примесей в лекарственных средствах

Международной конференцией по гармонизации (ICH) были согласованы и обнародованы три директивы по определению примесей в фармацевтических средствах. В этих документах описан анализ широкого диапазона примесей, от органических до неорганических.

- Примеси в новых фармацевтических субстанциях (ICH Q3A)
- Примеси в новых лекарственных препаратах (ICH Q3B)
- Руководство по остаточным растворителям (ICH Q3C)

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) опубликовало проект руководства для промышленности «Генотоксичные и канцерогенные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах: рекомендованные подходы». В нём приведены требования по проведению структурного анализа и осуществлению контроля качества меньших следовых количеств органических примесей, чем предписано в директивах ICH. Кроме того, в выпущенном FDA Руководстве «Остаточные растворители в лекарственных средствах, находящихся в обороте на территории Соединенных Штатов» отмечено введение новых мер по измерению содержания и удалению остаточных растворителей из лекарственных препаратов.

В данной брошюре разъясняются требования по анализу примесей, введённые Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США и, соответственно, аналитические решения Шимадзу для удовлетворения указанных требований.



Нормативные документы FDA по определению генотоксичных примесей в фармацевтических препаратах

Генотоксичность — это способность вещества оказывать необратимое действие на структуру и функции ДНК в клетках, тем самым вызывая гибель ДНК и ошибки в её репликации, мутации и хромосомные aberrации. Исключение генотоксичности является одним из важнейших моментов, касающихся безопасности вновь разрабатываемых лекарственных средств.

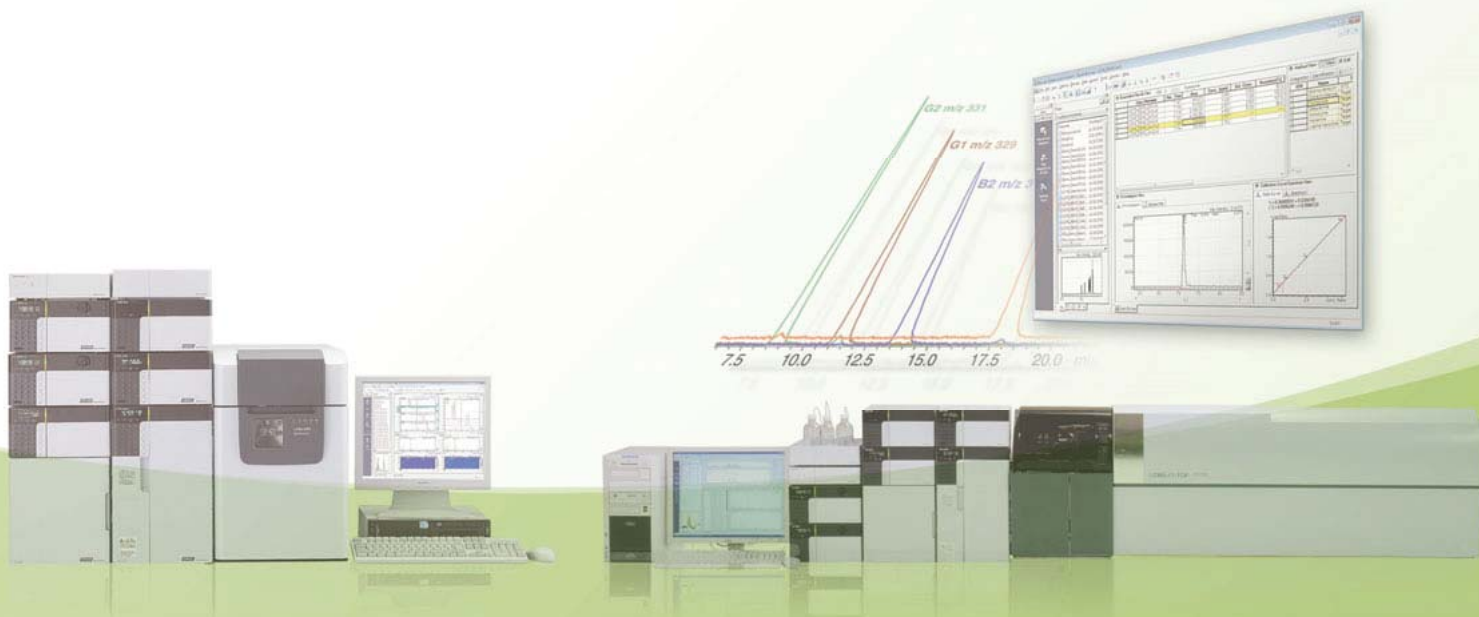
В директивах Международной конференции по гармонизации (ICH) приведены пороговые значения содержания примесей в общем случае. Однако в них не указываются числовые значения, касающиеся генотоксичности примесей, при этом стоит обратить внимание на комментарии наподобие «тем не менее, для потенциальных примесей, которые могут обладать особой активностью, выражающейся в токсическом или фармакологическом воздействии при содержании не выше (\leq) предела обнаружения, должны быть разработаны процедуры анализа» или «в случае, если примесь является особо токсичной, то нижние пороговые значения её содержания должны быть соответствующим образом снижены».

В конце 2008 года FDA опубликовало проект руководства «Генотоксичные и канцерогенные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных средствах: рекомендованные подходы». В этом руководстве было введено понятие порога токсикологической настороженности (ТТС — Threshold of Toxicological Concern) для генотоксичных примесей в фармацевтических субстанциях. Значение ТТС соответствует ежедневному максимальному содержанию примеси в препарате, которую можно принять без генетического вреда для пациента. Значения ТТС были рассчитаны исходя из вероятности (1 из 1000000) развития рака у пациента в течение всей его жизни. ТТС соответствует 1,5 мкг в случае, если пациент принимает лекарство в течение 12 месяцев (Табл. 1).

Например, при ежедневном приеме 30 мг активной фармацевтической субстанции концентрация примеси для допустимого ежедневного приема рассчитывается следующим образом:
 Предел концентрации (ppm) = ТТС (мкг/день)/Доза (г/день) =
 = 1,5 (мкг/день)/0,03 (г/день) = 50×10^{-6} (= 50 ppm).
 По сравнению с предельным содержанием примеси, указанным в директивах ICH, контроль примесей на таком уровне потребует большей чувствительности детектирования.

Таблица 1. Допустимые содержания генотоксичных и мутагенных примесей в соответствии с проектом руководства FDA

Продолжительность приёма препарата	Продолжительность приёма препарата и ежедневное максимальное содержание примеси					
	Менее 14 дней	От 14 дней до 1 месяца	От 1 до 3 месяцев	От 3 до 6 месяцев	От 6 до 12 месяцев	Больше 12 месяцев
Значение ТТС (мкг)	120	60	20	10	5	1,5



Требования FDA по определению остаточных растворителей в лекарственных средствах

В руководстве ICH по остаточным растворителям (ICH Q3C) отмечено, что при производстве фармацевтических средств рекомендуется использовать растворители с низкой токсичностью, а также в этом документе приведены значения порога токсичности для нескольких растворителей.

Остаточные растворители в фармацевтических средствах определяются как летучие органические соединения, которые используются или образуются в процессе производства фармацевтических субстанций, фармацевтических ингредиентов или добавок. По степени риска органические растворители подразделяются на три класса.

- **Растворители 1 класса: растворители, применения которых следует избегать**

К ним относятся соединения с доказанной канцерогенностью в отношении человека, соединения с потенциальной канцерогенностью, а также экологически токсичные вещества.

- **Растворители 2 класса: растворители, применение которых ограничено**

К ним относятся соединения, обладающие канцерогенным эффектом в отношении организмов животных и не обладающих генотоксичностью, а также вещества, обладающие другими видами необратимого токсического воздействия, например, нейротоксины или тератогены. Также к этой группе относят растворители, которые потенциально могут обладать другими видами опасной, но обратимой токсичности.

- **Растворители 3 класса: растворители с низкой токсичностью**

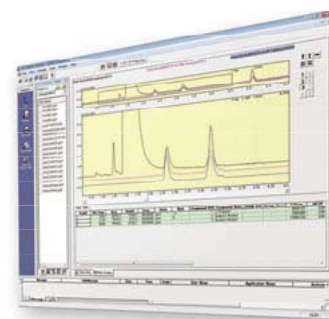
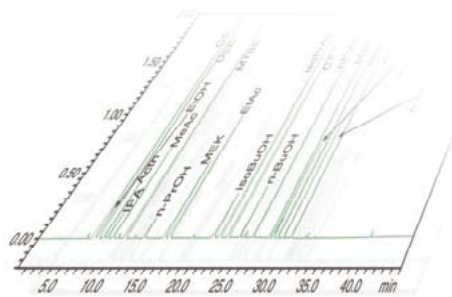
К ним относятся органические соединения, которые практически не токсичны для человека.

В 2008 году FDA опубликовало проект руководства для промышленности «Остаточные растворители в лекарственных средствах, находящихся в обороте на территории Соединенных Штатов», предписывающий выполнять анализ и испытания согласно методу определения остаточных растворителей, описанному в статье Американской Фармакопеи USP <467>.

В директивах ICH не определены детальные процедуры анализа, но указано следующее: «Остаточные растворители обычно определяют методом хроматографии, например, газовой. Если целесообразно, для определения уровня остаточных растворителей следует использовать согласованные методы, предписанные Фармакопеями. С другой стороны, производитель вправе на своё усмотрение выбрать аттестованную процедуру анализа, наиболее подходящую для решения конкретной аналитической задачи».

Однако новая статья USP <467> «Остаточные растворители» предписывает использование метода газовой хроматографии с парофазным дозированием в соответствии с Европейской фармакопеей (EP).

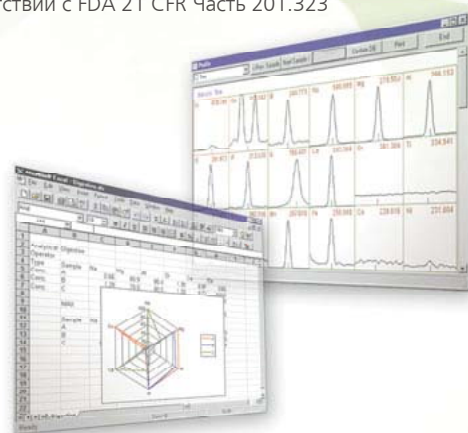
В этой статье предлагается вместо определения остаточных растворителей в готовых лекарственных формах суммировать результаты испытаний на содержание остаточных растворителей в фармацевтических субстанциях и вспомогательных веществах. Если суммарное содержание растворителей не превышает определённый порог, то проверять содержание остаточных растворителей в готовых лекарственных формах не требуется.



Требования FDA по контролю содержания неорганических примесей

Примером примесей в лекарственных средствах могут быть такие неорганические вещества как металлы, источником которых являются металлические катализаторы или технологическое оборудование, используемое для синтеза фармацевтических субстанций. Эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной

плазмой (ICP) и атомно-абсорбционный спектрофотометр являются подходящими приборами для определения алюминия в инфузионных растворах и металлических катализаторах, используемых при синтезе фармацевтических субстанций в соответствии с FDA 21 CFR Часть 201.323



Содержание

Статья	Описание	Прибор	Страница
Требования FDA по содержанию генотоксичных примесей	Структурный анализ ультраследовых примесей	Жидкостный хромато-масс-спектрометр (LCMS-IT-TOF®)	Стр. 6
		2D-LC/LCMS-IT-TOF®	Стр. 8
	Количественный анализ ультраследовых примесей	Жидкостный хромато-масс-спектрометр (LCMS-2020)	Стр. 10
		Система Co-Sense для примесного анализа	Стр. 12
Требования FDA по содержанию остаточных растворителей	Качественный и количественный анализ остаточных растворителей	Газовый хроматограф с парофазным дозированием пробы	Стр. 14
Требования FDA по содержанию неорганических примесей	Качественный и количественный анализ неорганических примесей	Спектрометр с индуктивно связанной плазмой	Стр. 16
		Атомно-абсорбционный спектрофотометр	Стр. 18
Поддержка от компании Shimadzu	Оценка пригодности приборно-аналитического комплекса Управление данными	CLASS-Agent	Стр. 20
			Стр. 22

Структурный анализ ультраследовых примесей

LCMS-IT-TOF®

■ Структурный анализ ультраследовых органических примесей с использованием жидкостного хромато-масс-спектрометра LCMS-IT-TOF®

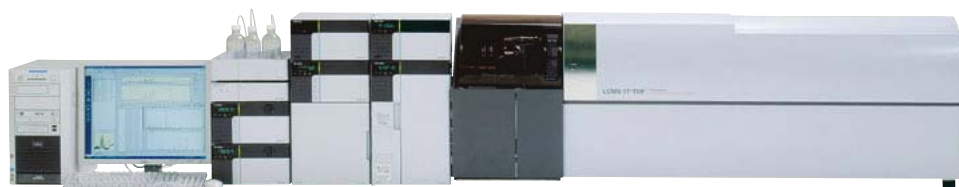
Областью действия проекта руководства FDA «Генотоксичные и канцерогенные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах: рекомендованные подходы» является осуществление контроля над генотоксичностью и канцерогенностью ультраследовых примесей, содержащихся в новых фармацевтических препаратах, исследуемых фармацевтических субстанциях и препаратах-дженериках путём выполнения структурного анализа. В соответствии с этим документом, требуется проведение структурного анализа ультраследовых примесей, если ежедневная доза приёма активной

фармацевтической субстанции составляет 200 мг, причём контролируемый уровень примесей примерно в 150 раз меньше, чем это предписано в директивах ICH. Традиционным методом структурного анализа органических соединений является метод ЯМР. Однако в случае анализа смесей при необходимости достижения высокой чувствительности эффективным методом анализа ультраследовых органических примесей является приборный комплекс LCMS-IT-TOF®, с помощью которого можно определять точную молекулярную массу и проводить анализа в режиме MSⁿ.

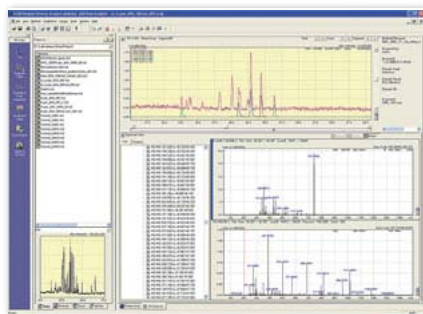
■ Приборный комплекс LCMS-IT-TOF® позволяет определять точную молекулярную массу путём высокоэффективного измерения в режиме MSⁿ

- LCMS-IT-TOF® является масс-спектрометром, объединяющим технологии QIT (ионную ловушку) и TOF (времяпролётный масс-спектрометр), что позволяет выполнять на нём измерения в режиме MSⁿ при помощи QIT и измерять массу ионов с высокой точностью и непревзойдённым разрешением при помощи TOF. Точное измерение массы в режиме MSⁿ, недоступное для классического ВЭЖХ/МС/МС анализа, стало реальностью.
- Компания Shimadzu предлагает разнообразное программное обеспечение для реализации детектирования ультраследовых примесей, а также предсказания состава и структуры. Программный

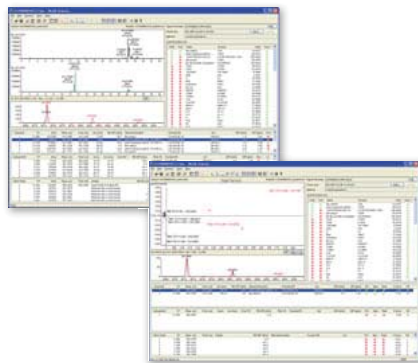
- продукт для структурного анализа метаболитов MetID Solution позволяет проводить автоматическое извлечение пика сходного по структуре соединения на основе подбора спектров MSⁿ. Программа предсказания брутто-формулы (Formula Predictor) выводит результат путём сочетания значения точной массы, подсчёта изотопного распределения, азотного правила и фильтра по MSⁿ.
- Если неизвестно, в каком режиме ионизации следует проводить измерения, то масс-спектрометрическую информацию можно получать в режиме высокоскоростного и стабильного переключения полярности ионов.



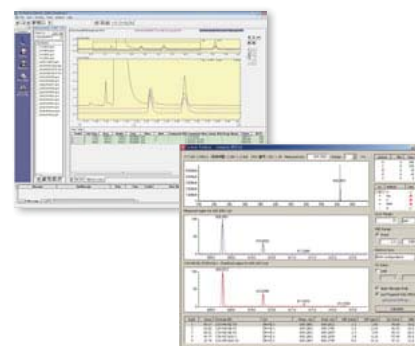
Приборный комплекс LCMS-IT-TOF®:
Жидкостный хромато-масс-спектрометр



LCMSsolution версии 3
Рабочая станция LCMS-IT-TOF®



MetID Solution
ПО для структурного анализа
метаболитов для LCMS-IT-TOF®



Formula Predictor
ПО для LCMS-IT-TOF®

Экспериментальные данные

Анализ следовых примесей в атропине

Ниже приведены результаты анализа коммерчески доступного атропина, к которому была добавлена следовая примесь 0,001% *l*-нитрофенола. На рис. 1 в увеличенном масштабе представлена полученная на ЖХ хроматограмма. Стрелкой указан пик добавленного *l*-нитрофенола. На рис. 2 показаны результаты анализа пика *l*-нитрофенола с использованием системы LCMS-IT-TOF®. На рис. 3 и рис. 4 показаны результаты, полученные при использовании программы предсказания брутто-формулы. В качестве возможного кандидата присутствует и брутто-формула добавленного *l*-нитрофенола.

Условия ЖХ-анализа

Колонка Shim-pack XR-ODS
2,0 мм (внутр.диам.) × 75 мм (дл.); 2,2 мкм
Подвижная фаза A: 0,1% муравьиная кислота – вода
B: 0,1% муравьиная кислота – ацетонитрил
10% B (0 мин) – 45% B (5 мин)
Градиент
Скорость потока 0,4 мл/мин
Объем пробы 10 мкл

Условия МС-анализа

Режим ионизации электроспрей (ESI) в режиме отрицательной ионизации
Поток газа-распылителя 1,5 л/мин
Температура линии десольватации 200 °C
Температура нагревательного блока 200 °C
Давление газа-осушителя 0,1 МПа
Диапазон сканирования MS: m/z 100 – 600
MS/MS: m/z 50 – 500
Программа МС-анализа на слив (1,0–3,8 мин)

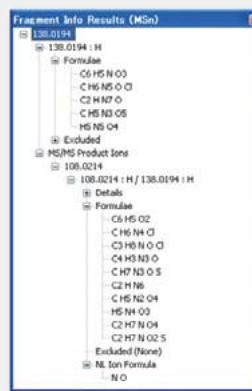
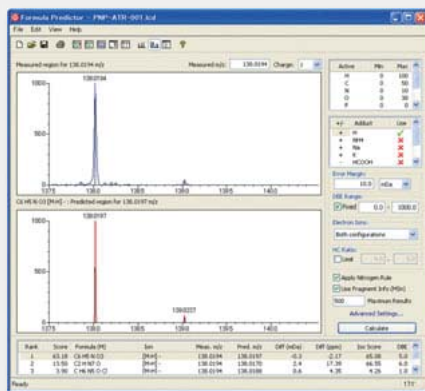
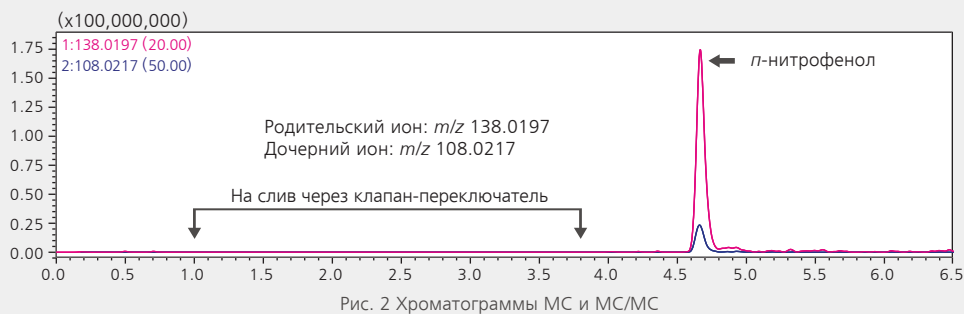
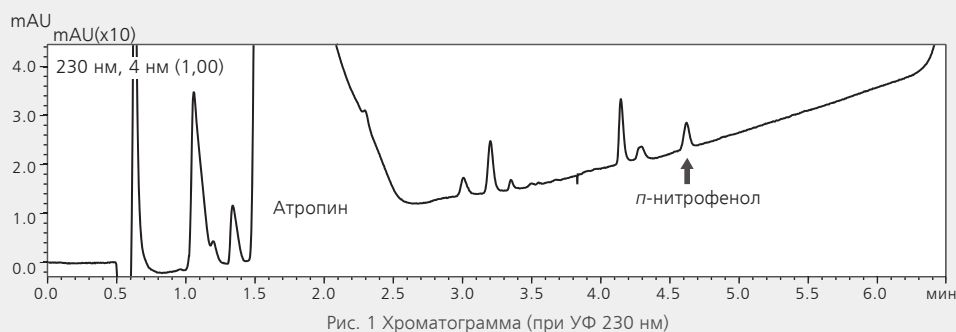


Рис. 3 Результаты предсказания брутто-формулы

Рис. 4 Предсказанные брутто-формулы

Структурный анализ ультраследовых примесей

2D-LC/LCMS-IT-TOF®

Структурный анализ ультраследовых примесей с использованием системы Co-Sense для ЖХ/МС

Для осуществления контроля качества методом ВЭЖХ обычно используют нелетучие подвижные фазы на основе фосфатного буфера, однако для анализа методом ЖХ/МС с ионизацией при атмосферном давлении условия анализа требуется изменить, а именно — использовать летучую подвижную фазу. Внесение подобных изменений рискованно и может привести к изменению порядка элюирования компонентов или к элю-

ированию примесей в непосредственной близости от пика целевого вещества. Следовательно, при изменении существующих условий метода ВЭЖХ для оптимизации времени и ресурсов необходимо соблюдать особую осторожность, так как запросы по идентификации примесей, поступающие с производственных площадок, должны быть обработаны оперативно.

Особенности двумерной системы Co-Sense 2D-LC/LCMS-IT-TOF®

- Обессоливание и отделение ион-парного реагента в режиме он-лайн позволяет проводить структурный анализ пиков неидентифицированных примесей без учета условий ЖХ разделения.
- LCMS-IT-TOF® является масс-спектрометром, объединяющим технологии QIT (ионную ловушку) и TOF (времяпролетный масс-спектрометр), что позволяет выполнять на нём измерения в режиме MS^n при помощи QIT и измерять массу ионов с высокой точностью и непревзойдённым разрешением при помощи TOF. Точное измерение массы в режиме MS^n , недоступное для классического ВЭЖХ/МС/МС анализа, стало реальностью.
- Компания Shimadzu предлагает разнообразное программное обеспечение для реализации детектирования ультраследовых примесей, а также предсказания состава и структуры. Программный продукт для структурного анализа метаболитов MetID Solution позволяет проводить автоматическое извлечение пика сходного по структуре соединения на основе подбора спектров MS^n . Программа предсказания брутто-формулы (Formula Predictor) выводит результат путём сочетания значения точной массы, подсчёта изотопного распределения, азотного правила и фильтра по MS^n .
- Если неизвестно, в каком режиме ионизации следует проводить измерения, то масс-спектрометрическую информацию можно получать в режиме высокоскоростного и стабильного переключения полярности ионов.

Принцип работы системы

Система Co-Sense для ЖХ/МС состоит из трёх частей: в первом измерении происходит отделение примесей, затем целевые примеси концентрируются и обессоливаются в ловушке и далее попадают в анализатор второго измерения.

Содержащиеся в подвижной фазе на этапе первого измерения фосфат и прочие растворённые вещества удаляются на участке концентрирования и обессоливания в ловушке, а являющаяся целью анализа примесь выделяется на этапе второго измерения.

В случае, если для разделения на этапе первого измерения используется ион-парный раствор, являющаяся целью анализа примесь и ион-парный раствор разделяются на этапе второго измерения. Это позволяет проводить анализ целевой примеси без выбора условий анализа в первом измерении.

Последовательность работы клапана-переключателя



Экспериментальные данные

В качестве объекта исследования была подготовлена смесь сульфадиметоксина и четырёх сульфаниламидных соединений родственной структуры. Уровень концентрации основного компонента составил 500 мкг/л. Ниже показаны структурные формулы примесей и основного компонента. Результаты измерения приведены на рис. 1–3, присутствие каждой примеси было подтверждено. Система 2D-LC/LCMSIT-TOF® даёт исследователю возможность избежать сложного ЖХ/МС измерения с применением условий для летучей подвижной фазы. Состав примесей можно в этом случае подтвердить, сравнив полученные данные с результатами холостого анализа, что позволяет проводить уверенную идентификацию при осуществлении контроля качества на производстве.

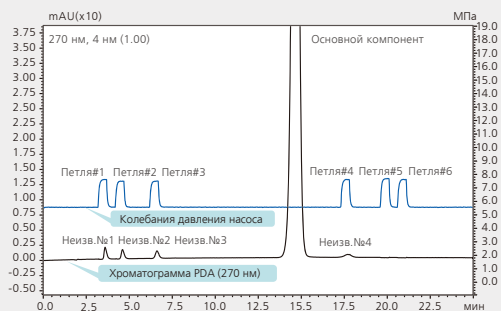
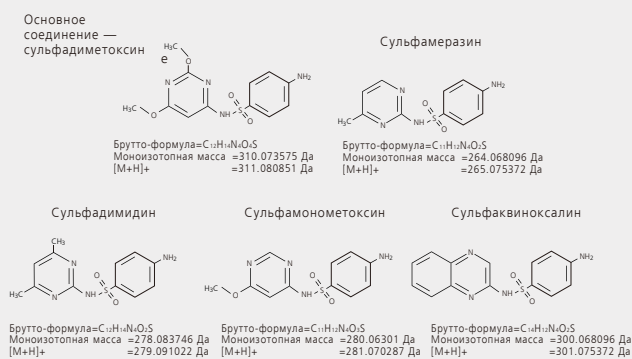


Рис.1 Хроматограмма, полученная на диодно-матричном детекторе в первом измерении

Синей линией показаны колебания давления в системе, черной линией — показания детектора при УФ 270 нм. Оба графика подтверждают друг друга, а элюированные пики заключены в петле.

Условия анализа <ЖХ первого измерения>

Колонка Shim-pack VP-ODS 4,6 мм (внутр.диам.) × 150 мм (дл.), 5 мкм
Подвижная фаза 0,01 моль/л Фосфатный буфер (рН 2,6)
Смесь с метанолом
Скорость потока п.ф. 1 мл/мин
Температура колонки 40 °С
Объем пробы 10 мкл
Длина волны детектирования на диодной матрице 200–350 нм (наблюдение при 270 нм)

Условия анализа <ЖХ второго измерения>

Колонка Shim-pack XR-ODS 2,0 мм (внутр.диам.) × 75мм (дл.); 2,2 мкм
Подвижная фаза А 0,1% раствор муравьиной кислоты
Подвижная фаза В Метанол
Соотношение п. фаз 10% В (0 мин)–50% В (10 мин)–10% В (10,01–20 мин)
Скорость потока п.ф. 0,3 мл/мин
Температура колонки 40 °С
Объем пробы 10 мкл (ёмкость петли)
Длина волны детектирования в УФ-диапазоне 270 нм

<Мас-спектрометрия>

Режим ионизации ESI+
Поток газа-распылителя 1,5 л/мин
Давление газа-осушителя 0,15 МПа
Приложенное напряжение 4,5 кВ
Температура линии десольватации 200 °С
Температура нагревательного блока 200 °С
Диапазон сканирования m/z 100–1000

ЖХ второго измерения неизвестного компонента №1

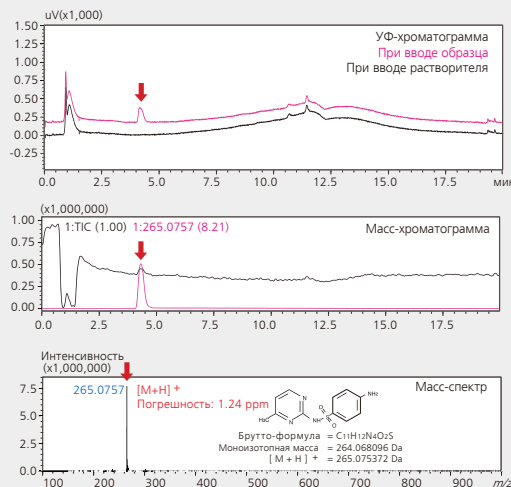


Рис.2. УФ-хроматограмма, масс-хроматограмма и масс-спектр неизвестного компонента №1
Розовая линия: при вводе образца
Чёрная линия: при вводе растворителя (холостая проба)
Красная стрелка: примесь

ЖХ второго измерения неизвестного компонента №2

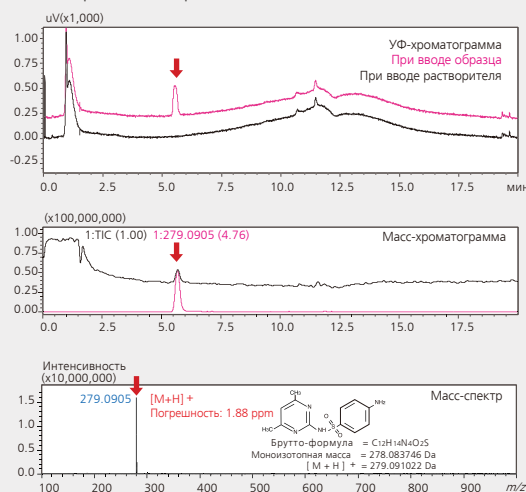


Рис.3. УФ-хроматограмма, масс-хроматограмма и масс-спектр неизвестного компонента №2

Ссылка: Technical Report (Improved Drug Impurity ID Efficiency under CMC using 2-D LC/MS) C 146-E149

Количественный анализ ультраследовых примесей

LCMS-2020

Количественный анализ ультраследовых органических примесей с использованием системы сверхбыстрой хромато-масс-спектрометрии на основе жидкостного хроматографа Prominence UFLC и масс-детектора LCMS-2020

Источниками органических примесей в лекарствах могут быть примеси активных фармацевтических субстанций, вещества, образующиеся в процессе производства лекарственной формы либо продукты разложения, образующиеся при хранении. Масс-спектрометр, пригодный и для общего детектирования, и для специфического анализа, эффективен для проведения полного и продуктивного количественного анализа ультраследовых примесей, предписанного в проекте руководства FDA по испытанию активных фармацевтических ингредиентов, испытаний в ходе

фармацевтического производственного процесса и испытаний стабильности «Генотоксичные и канцерогенные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах: рекомендованные подходы». Система сверхбыстрой хромато-масс-спектрометрии производства компании Shimadzu на основе жидкостного хроматографа Prominence UFLC и масс-детектора LCMS-2020, особенностью которой является применение сверхбыстрых технологий UF (Ultra-Fast), обеспечит выполнение сверхбыстрого анализа ультраследовых примесей.

Сверхбыстрый анализ возможен с помощью Prominence UFLC и LCMS-2020

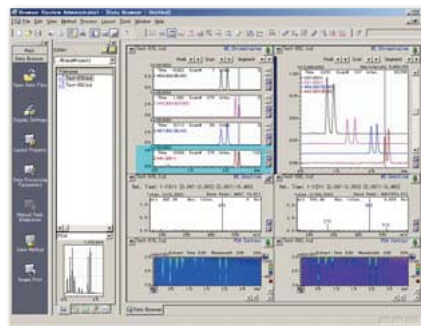
- Система сверхбыстрой хромато-масс-спектрометрии на основе Prominence UFLC и LCMS-2020 позволяет проводить ВЭЖХ анализ быстрее и точнее, тем самым повышая эффективность работы Вашей лаборатории.
- Чёткие пики, полученные с использованием сверхбыстрой хроматографии, можно детектировать при помощи трёх технологий «UF»: «UFswitching» для сверхбыстрого переключения полярности ионизации, «UFscanning» для сверхбыстрого сканирования диапазона масс и «UFsensitivity» для сохранения чувствительности прибора при повышении его быстродействия на основе вновь разработанной ионной оптики.
- Детектирование ультраследовых примесей в широком диапазоне концентраций требует наличия не только высокой чувствительности, но и широкого динамического диапазона. Вновь разработанная для LCMS-2020 система ионной оптики Qarray® позволяет достичь превосходной чувствительности, воспроизводимости и линейности.
- Работа с различными по свойствам примесями, (например, жирорастворимыми и водорастворимыми) требует наличия широкого ряда вариантов ионизации. Одним из методов ионизации для LCMS-2020 является двоянный источник ионизации DUIS-2020. В нём объединены методы ионизации электроспреем и химической ионизации при атмосферном давлении. Это гарантирует, что не будут пропущены примеси, обладающие даже самыми разными полярностями.



Принципиальная схема DUIS-2020



LCMS-2020
Жидкостный хромато-масс-спектрометр



LabSolutions LCMS Версия 5
Рабочая станция для LCMS-2020

Экспериментальные данные

Количественный анализ ультраследовых примесей в атропине

Ниже приведены результаты анализа микроследовой примеси в коммерчески доступном растворе атропина концентрацией 50 мг/мл, к которому был добавлен *p*-нитрофенол в количестве 50 нг/мл (0,0001%). На рис. 1 в увеличенном масштабе представлена полученная на ЖХ хроматограмма, а на рис. 2 показаны результаты анализа на LCMS-2020 в режиме SIM. Микроследовая примесь, которую невозможно определить методом детектирования в УФ-диапазоне, легко детектируется при времени удерживания около 4,7 минут в режиме SIM. На рис. 3 показана калибровочная кривая для *p*-нитрофенола. В табл. 1 приведены данные о воспроизводимости измерения. Количественное определение подтверждается при максимальном коэффициенте вариации 7% в диапазоне от 0,5 до 100 мг/л и минимальном $r^2 = 0.999$. LCMS-2020 позволяет проводить количественное определение соединений на уровне 0,5 нг/мл (что эквивалентно 0,000001%).

Условия ЖХ-анализа

Колонка	Shim-pack XR-ODS 2,0 мм (внутр.диам.) × 75 мм (дл.); 2,2 мкм
Подвижная фаза	A: 0,1% муравьиная кислота – вода B: 0,1% муравьиная кислота – ацетонитрил 10% B (0 мин) – 45% B (5 мин)
Градиент	
Скорость потока	0,4 мл/мин
Объем пробы	10 мкл
Программа времени	на слив (1,0–3,8 мин)

Условия МС-анализа

Метод ионизации	электроспрей (ESI) в отрицательных ионах
Поток газа-распылителя	1,5 л/мин
Температура линии десольватации	250 °C
Температура нагревательного блока	450 °C
Расход газа-осушителя	10 л/мин
Диапазон сканирования	<i>m/z</i> 50 – 1000
Время события	0,5 с / scan
Монитор ионов SIM	<i>m/z</i> 138,0, время события: 0,1 с

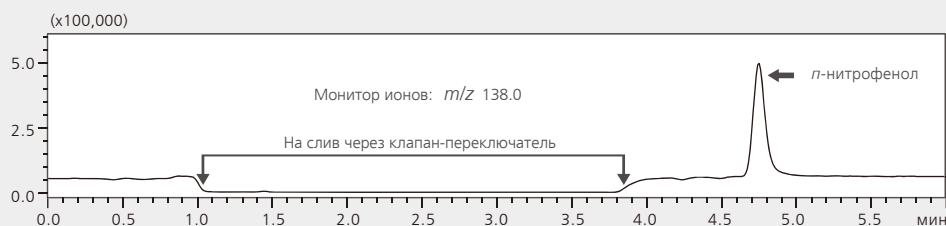
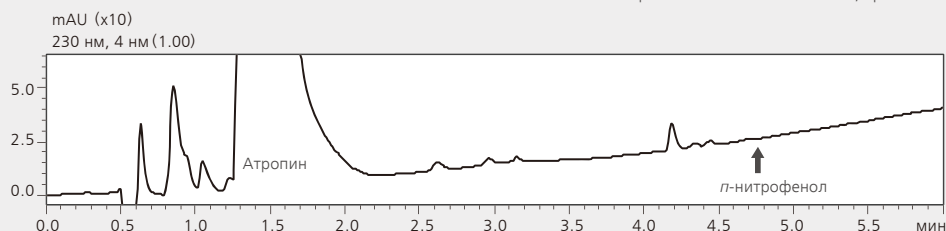
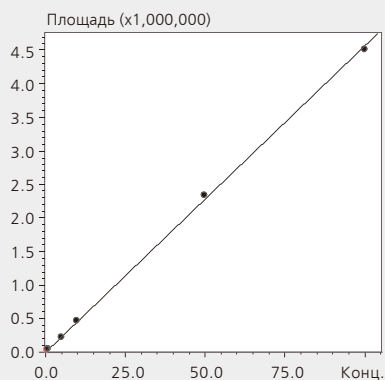
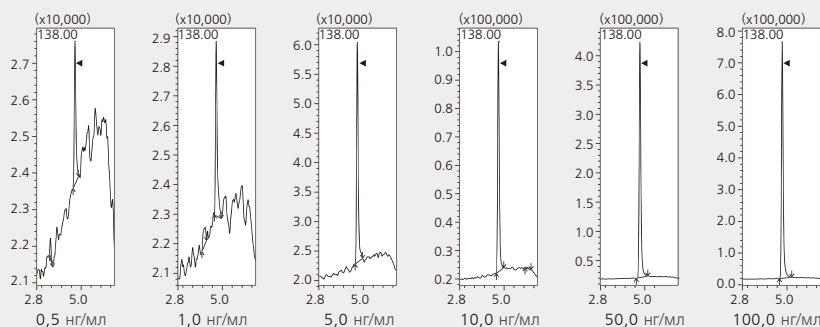


Таблица 1 Воспроизводимость количественного определения *p*-нитрофенола

	1	2	3	4	5	6	Mean	CV
0,5 нг/мл	21536	21759	22023	20519	24891	22562	22351	6.64%
1,0 нг/мл	41389	40039	39994	41014	44080	36917	40572	5.74%
5,0 нг/мл	192237	205172	219076	220101	219022	213284	211482	5.19%
10,0 нг/мл	470508	465121	464324	465414	472220	463030	466769	0.79%
50,0 нг/мл	2306458	2335840	2333257	2336193	2336409	2370186	2336391	0.87%
100,0 нг/мл	4563089	4487412	4514051	4502426	4509868	4503227	4513346	0.58%



$(Y = (45679.4)X + (-2474.38), r^2 = 0.9995126)$



Количественный анализ ультраследовых примесей

Система Co-Sense для анализа примесей

Количественный анализ ультраследовых примесей с использованием системы «Co-Sense для анализа примесей»

Другим методом количественного анализа ультраследовых примесей в соответствии с проектом руководства FDA «Генотоксичные и канцерогенные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах: рекомендованные подходы» является количественный анализ примесей с высокой чувствительностью с применением концентрации в ловушке, двумерного разделения и детектора поглощения.

При реализации этого метода для достижения разделения и количественного определения с высокой чувствительностью некоторых ультраследовых примесей можно в полной мере использовать такие различные условия анализа, как фосфатные буферы и ион-парные реагенты. Достигнуть этого можно при помощи системы Shimadzu Co-Sense для анализа примесей.

Особенности системы Co-Sense для анализа примесей

- Система Co-Sense для анализа примесей является комбинацией концентрирования в режиме он-лайн и двумерного разделения, в результате чего чувствительность повышается в 20 раз по сравнению с одномерным разделением. Это позволяет проводить анализ с высокой чувствительностью, прекрасной стабильностью и сниженными издержками даже при использовании традиционных детекторов, например, детектора поглощения.
- Ультраследовые примеси, недостаточно отделённые от основных компонентов или от других примесей на этапе разделения в первом измерении, могут быть выделены и определены количественно с высокой точностью, что достигается использованием колонок с различными удерживающими свойствами, а также при изменении состава подвижной фазы.
- Специализированное программное обеспечение с графическим пользовательским интерфейсом позволяет любому оператору с лёгкостью работать с системой на всех этапах, от задания условий анализа до промывки системы.

Этап 2: Концентрирование целевых примесей в ловушке

Элюированная на этапе разделения в первом измерении целевая примесь вводится в колонку-ловушку, где она надёжно удерживается и разбавляется.

Этап 3: Измерение целевых примесей

Сконцентрированные в колонке-ловушке целевые примеси вводятся в систему разделения на втором этапе и детектируются с высокой чувствительностью. Кроме того, задав для разделений в первом и втором измерении разные параметры, становится возможным отделение основных компонентов или других примесей, которые не удалось разделить на этапе первого измерения. Это позволяет одновременно с концентрированием достичь прекрасных результатов анализа ультраследовых примесей.

Схема анализа с использованием системы Co-Sense для анализа примесей

Этап 1: Отделение целевых примесей

Микроследовая примесь отделяется от основных компонентов и других примесей в полупрепаративном масштабе. После того, как время элюирования целевой примеси установлено, дальнейшее разделение производится путём изменения параметров на втором этапе разделения. В этом случае достижение полного разделения не требуется (см. анализ примесей в фармацевтических препаратах на странице 13).

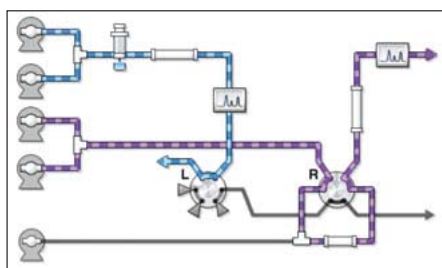
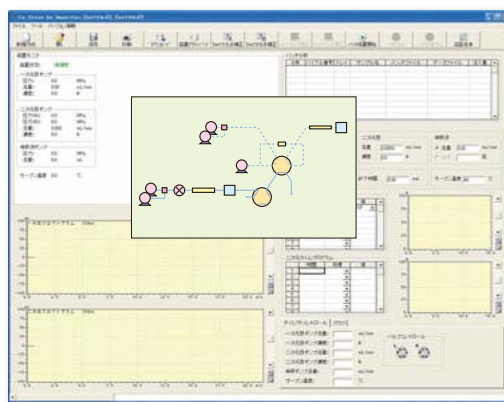


Схема системы



Специализированное программное обеспечение

Экспериментальные данные

Сравнение максимальных откликов при исследованиях тестового образца

Ниже приведено сравнение величины пиков после автоматического концентрирования путём применения системы Co-Sense. В качестве тестового образца использовали раствор метилпарабена в метаноле (1 нг/мл, вводимый объем 200 мкл).

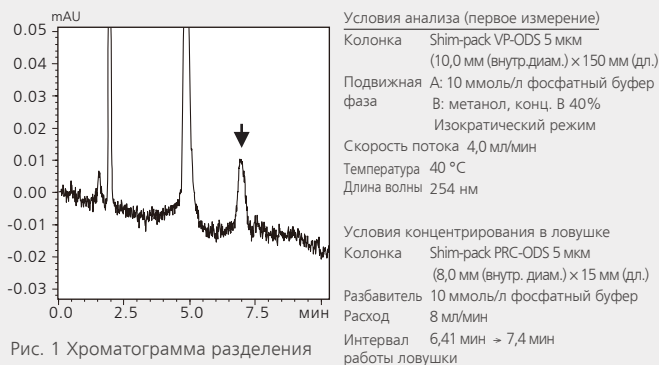


Рис. 1 Хроматограмма разделения в первом измерении (до концентрирования)



Рис. 2 Хроматограмма разделения во втором измерении (после автоматического концентрирования)

Воспроизводимость результатов анализа тестовых образцов

Раствор метилпарабена в метаноле (40 нг/мл, объем пробы 50 мкл) был проанализирован пять раз. Была достигнута прекрасная воспроизводимость (RSD = 0.45%).

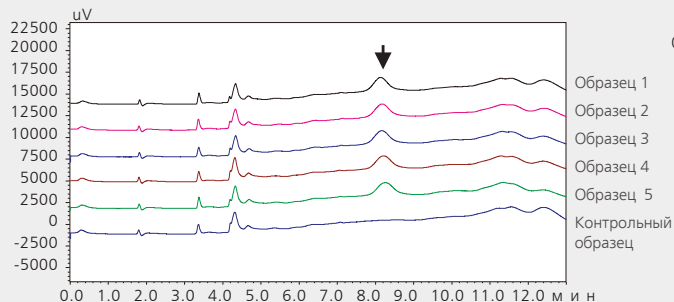


Рис. 3 Воспроизводимость согласно результатам анализа тестовых образцов

Таблица 1 Результаты воспроизводимости

	Площадь
1	44,911
2	44,657
3	44,464
4	44,616
5	44,937
Среднее значение	44,717
%RSD	0.45

Анализ примесей в фармацевтических препаратах

В качестве имитации примеси в фармацевтический препарат был добавлен кофеин в концентрации 0,0008%. До проведения концентрирования на пик кофеина накладывался пик другой примеси в фармацевтическом препарате. Концентрирование и оптимизация условий разделения позволяющая провести детектирование с высокой чувствительностью и высоким разрешением.

(Вводимый объем фармацевтического препарата: 1,5 мл при концентрации 0,5 мг/мл).

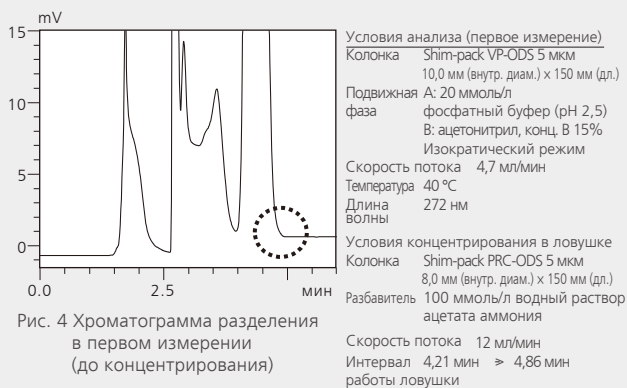


Рис. 4 Хроматограмма разделения в первом измерении (до концентрирования)

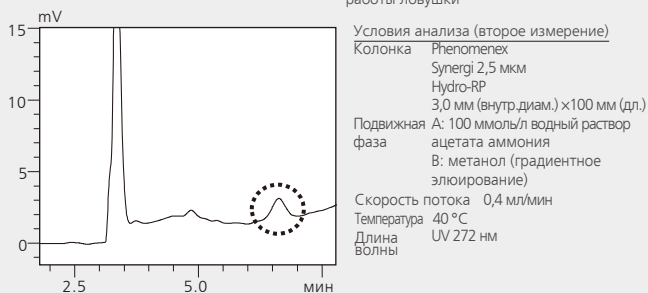


Рис. 5 Хроматограмма разделения во втором измерении (после автоматического концентрирования)

Качественный и количественный анализ остаточных растворителей

Газовый хроматограф с парофазным дозированием пробы

■ Определение содержания остаточных растворителей с использованием GC-2010 Plus и парофазного автодозатора

Решения Международной Конференции по Гармонизации (ICH) являются решающими для стандартизации аналитических методов Фармакопеи Японии, Фармакопеи США и Европейской фармакопеи. Например, метод определения содержания остаточных растворителей в фармацевтических продуктах, приведённый в статье USP <467> «Остаточные растворители» Фармакопеи США (USP 32), был изменён с обычного метода определения летучих органических примесей на метод определения остаточных растворителей в соответствии с Европейской фармакопеей. FDA включило в проект руководства для промышленности «Остаточные растворители в лекарственных средствах, находящихся в обороте на территории Соединённых Штатов» следующие рекомендации:

- Контроль качества фармацевтических препаратов, вне зависимости от варианта подачи на регистрацию (заявка на регистрацию нового фармацевтического препарата (NDA)

или сокращённая заявка (ANDA)), должен осуществляться в соответствии со статьёй USP <467> «Остаточные растворители».

- Вместо определения остаточных растворителей в готовых лекарственных формах можно проводить отдельные испытания активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных соединений.
- Наряду с методами анализа, перечисленными в методе USP <467>, допускается использовать другую аналитическую процедуру, должным образом зарегистрированную и проверенную в соответствии с требованиями cGMP (стандарты по контролю за производством фармацевтических препаратов и контролю их качества).

Газовый хроматограф Shimadzu GC-2010 Plus соответствует перечисленным требованиям и позволяет выполнять анализ остаточных растворителей.

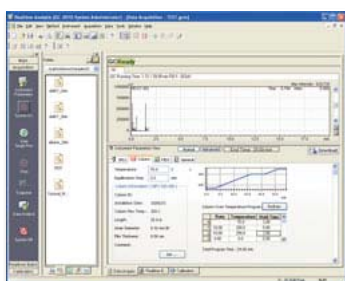
■ Особенности газового хроматографа GC-2010 Plus с парофазным автодозатором

- Газовый хроматограф GC-2010 Plus производства компании Shimadzu является прибором нового поколения, позволяющим выполнять определение веществ на следовых уровнях с высокой достоверностью и высокой скоростью, а также чрезвычайно удобен в использовании.
- Одни из лучших в своем классе высокочувствительные детекторы (ПФД и ПИД) позволяют получать результаты анализа с высокой точностью.

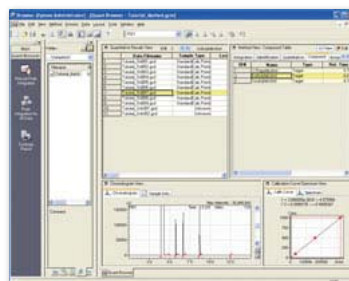
- В приборе реализованы разработанные компанией Shimadzu уникальные технологии для точнейшего управления расходом газа и переключения потоков, а также усовершенствованная технология управления потоками (Advanced Flow Technologies), что сокращает цикл анализа и повышает производительность.
- Исключительная простота в использовании сокращает временные затраты и снижает себестоимость анализа.



GC-2010 Plus с парофазным автодозатором HS-20 с технологией Advanced Flow Technology (Технология усовершенствованного управления потоками)



Рабочий экран



Экран идентификации и количественного анализа

LabSolution
Рабочая станция для ГХ

Требования FDA по содержанию генотоксичных примесей
Требования FDA по содержанию остаточных растворителей
Требования FDA по содержанию неорганических примесей
Поддержка от компании Shimadzu

Экспериментальные данные

Анализ с использованием GC-2010 Plus и парофазного автодозатора

Фармакопея США, Европейская фармакопея и «Требования по остаточным растворителям в лекарственных средствах», выпущенные Министерством Социальной Политики Японии, подразделяют растворители по их токсичности на Растворители 1 класса (растворители, применения которых следует избегать), Растворители 2 класса (растворители, применение которых ограничено) и Растворители 3 класса (растворители с низкой токсичностью).

Ниже представлены анализы водных растворов соединений Класса 1 и Класса 2.

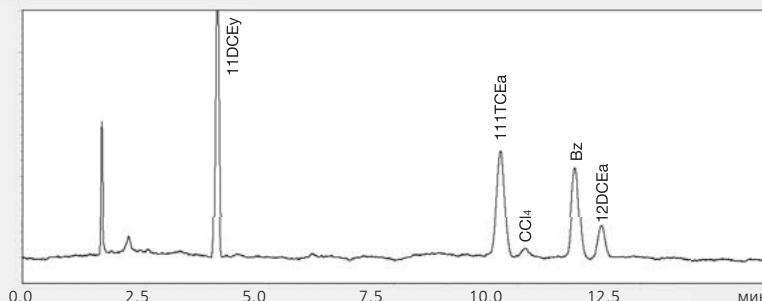


Рис. 1 Стандартный образец растворителей Класса 1 (водный раствор, Процедура А)

11DCEy	1,1-Дихлорэтилен
111TCEa	1,1,1-Трихлорэтан
CCl ₄	Четыреххлористый углерод
Bz	Бензол
12DCEa	1,2-Дихлорэтан

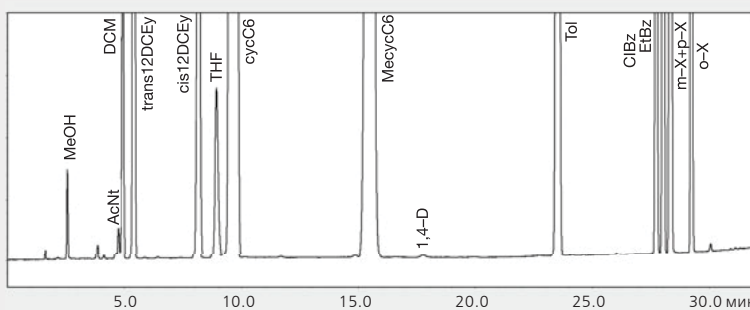


Рис. 2 Стандартный образец растворителей Класса 2 (водный раствор, Процедура А)

MeOH	Метанол
AcNt	Ацетонитрил
DCM	Хлористый метилен
trans12DCEy	транс-1,2-Дихлорэтилен
cis12DCEy	цис-1,2-Дихлорэтилен
THF	Тetraгидрофуран
cycC6	Циклогексан
MeCycC6	Метилциклогексан
1,4-D	1,4-Диоксан
Tol	Толуол
ClBz	Хлорбензол
EtBz	Этилбензол
m-X	m-Ксилол
p-X	p-Ксилол
o-X	o-Ксилол

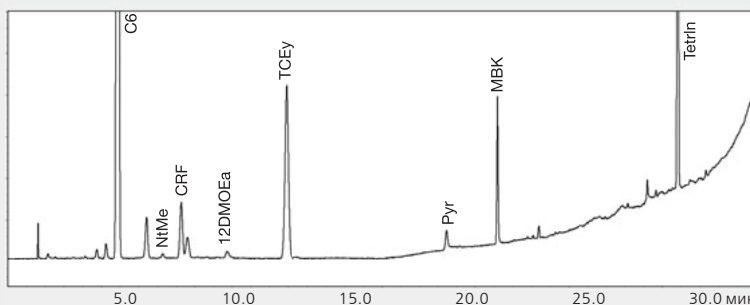


Рис. 3 Стандартный образец растворителей Класса 2 (водный раствор, Процедура В)

C6	Гексан
NtMe	Нитрометан
CRF	Хлороформ
12DMOEa	1,2-Диметоксиэтан
TCEy	Трихлорэтилен
Pyr	Пиридин
MBK	Метилбутилкетон
Tetrlin	Тетралин

Условия ГХ-анализа

Колонка	Rtx-624 30 м x 0,53 мм (внутр. диам.), 3 мкм
Газ-носитель	He, 35 см/с, деление потока 1:10
Детектор	ПИД
Температура инжектора	140 °C
Температура детектора	250 °C
Температура колонки	40 °C (20 мин) – (10 °C/мин) – 240 °C (20 мин)

Условия парофазного анализа

Температура уравнивания	80 °C
Время уравнивания	60 мин

Качественный и количественный анализ неорганических примесей

Спектрометр с индуктивно связанной плазмой

Тенденции в анализе неорганических примесей с использованием спектрометра с индуктивно связанной плазмой

В директивах ICH неорганические примеси выделены в отдельный класс примесей в фармацевтических продуктах. К неорганическим примесям относятся металлы, источником которых являются металлические катализаторы или оборудование, использующееся для синтеза фармацевтических субстанций.

Для анализа следовых количеств неорганических примесей, например, для определения алюминия в инфузионных растворах в соответствии с FDA 21 CFR Часть 201.323, эффективным является использование спектрометров с индуктивно связанной плазмой.

Отличительные особенности спектрометра с индуктивно связанной плазмой

- Одновременное определение всех элементов. Быстрый качественный и количественный анализ. Надёжный контроль отсутствия примесей металлов в конечном или промежуточных продуктах
- Высокая чувствительность и широкий диапазон линейности калибровочной кривой даёт возможность легко устанавливать условия анализа.
- Фосфор (P) и серу (S) можно измерять точно так же, как и другие элементы.

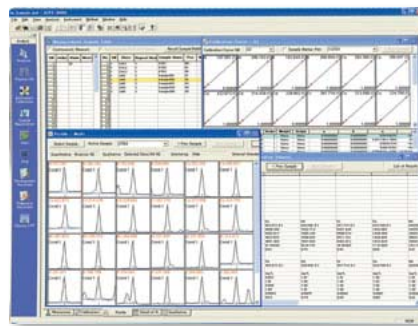


ICPE-9810

Атомно-эмиссионный спектрометр параллельного действия с индуктивно связанной плазмой

Отличительные особенности эмиссионных спектрометров серии ICPE-9800

- Укомплектованы эшелле-монохроматором для измерений с высокой скоростью и высоким разрешением, а также однодюймовым CCD-детектором.
- Разработанная компанией Shimadzu уникальная мини-горелка наполовину сокращает потребление аргона без потери чувствительности.
- Многочисленные функции *Помощника* позволяют любому оператору быстро выполнять анализ с высокой точностью. Кроме того, они упрощают такую важную процедуру, как выбор длины волны.



Окно с длинами волн и калибровочными зависимостями рабочей станции спектрометра

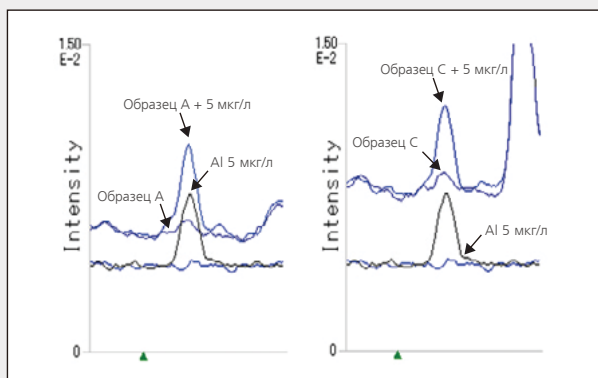
Экспериментальные данные

Определение алюминия в инфузионных растворах

Требованием FDA к внутривенным лекарственным средствам, используемым в значительных количествах для парентерального введения (мин. 100 мл), является ограничение содержания алюминия: не более 25 мкг/л.

Ниже приведен пример высокочувствительного анализа инфузионного раствора на содержание алюминия (введенного в образец до концентрации в 5 мкг/л) методом спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

Поскольку инфузионные лекарственные формы обычно содержат высокие концентрации (порядка граммов на литр) активных компонентов, включая такие органические вещества, как аминокислоты и сахара, и такие электролиты, как натрий и калий, то измерение содержания алюминия на уровне мкг/л (ppb) может вызвать определенные затруднения. На анализ при помощи эмиссионного ИСП-спектрометра не влияют подобные сопутствующие элементы, а следовательно, вполне возможно определять алюминий в образцах, содержащих такие инфузионные компоненты, как аминокислоты, электролиты и сахара.



(а) Наложенные профили спектральных линий образца А и стандарта

(б) Наложенные профили спектральных линий образца С и стандарта

Рис. 1 Профиль спектральной линии алюминия (167,079 нм)
Образец А: образец с высоким содержанием аминокислоты
Образец С: образец с высоким содержанием электролита, сахара и аминокислоты

Определение тяжелых металлов в лактозе

Особенностями спектрометрии с индуктивно связанной плазмой являются высокая чувствительность, широкий динамический диапазон, а также возможность одновременного определения множества элементов. Ниже приведен пример качественного определения тяжелых металлов в лактозе на уровне ppb.

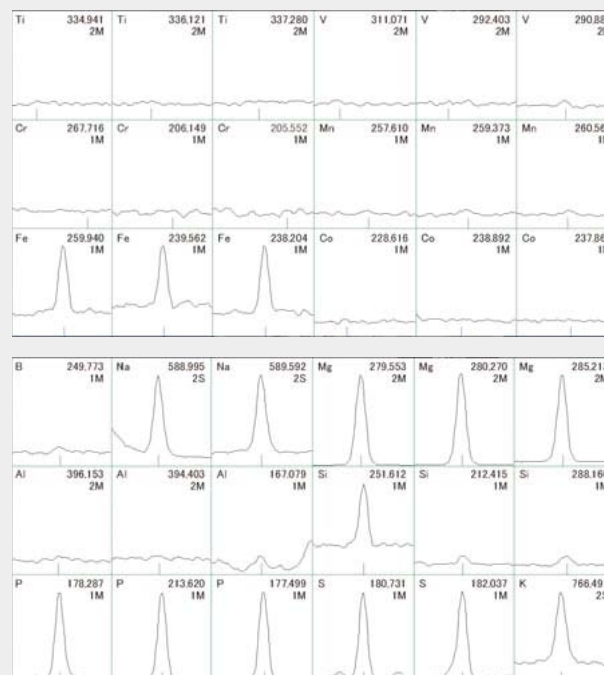


Рис. 2 Качественный анализ лактозы на спектрометре с индуктивно связанной плазмой

Таблица 1 Данные полуколичественного анализа лактозы на спектрометре с индуктивно связанной плазмой

1 ppm мин.	Na 1.6	P 4.4	S 3.1	K 7.2	Ca 1.9	
0.1 ppm мин.	Mg .23					
Менее	Li .0088	Be .0003	B .0047	Al .021	Si .058	Sc .0009
0.1 ppm	Ti .0020	V .0060	Cr .0016	Mn .0010	Fe .021	Co .0046
	Ni .0091	Cu .0077	Zn .0020	Ga .00038	Ge .0028	Sr .0028
	Y .00011	Zr .0020	Nb .00024	Mo .0015	Ru .00096	Rh .00030

Качественный и количественный анализ неорганических примесей

Атомно-абсорбционный спектрофотометр

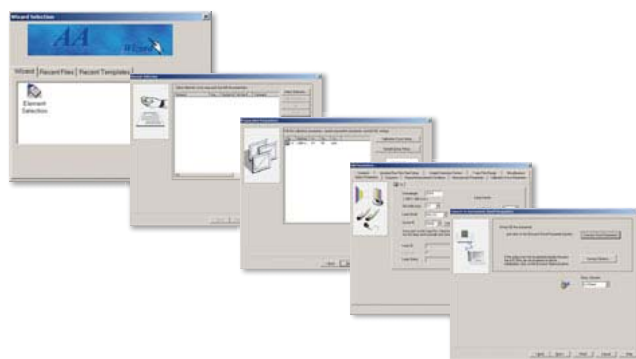
Анализ неорганических примесей с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра

В директивах ICH неорганические примеси выделены в отдельный класс примесей в фармацевтических продуктах. К неорганическим примесям относятся металлы, источником которых являются металлические катализаторы или оборудование, используемое для синтеза фармацевтических субстанций. Одним из методов количественного анализа неорганических

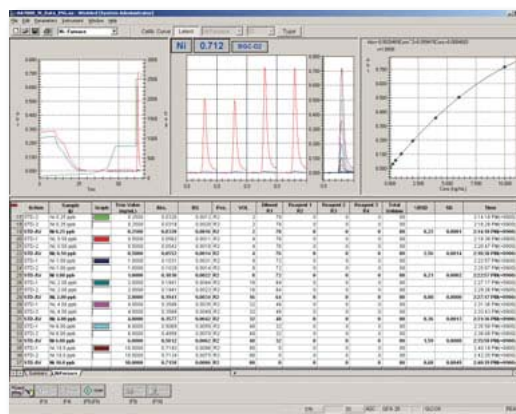
примесей в фармацевтических продуктах является атомно-абсорбционный анализ. Атомно-абсорбционный спектрофотометр AA-7000 эффективен для следового анализа таких опасных элементов, как кадмий и мышьяк. Типичным примером подобного анализа является определение свинца в сахаре-рафинаде.

Особенности спектрофотометра AA-7000

- Прибор характеризуется вновь разработанной трёхмерной оптической схемой. Для измерений в пламени автоматически применяется двухлучевая оптическая схема, а для измерений в печи — высокопроизводительная однолучевая. Оптическая схема спектрофотометра с использованием цифровых оптических элементов, сокращающих потери излучения, позволяет достичь максимальной эффективности определения элементов, как в пламени, так и в печи.
- Новшества в конструкции оптической схемы и обновлённая графитовая печь позволяют улучшить пределы обнаружения (по сравнению с другими продуктами производства компании Shimadzu).
- Цифровой контроль температуры и газовой среды повышают воспроизводимость, в результате чего достигается превосходная эффективность анализа во многих областях применения. Выберите идеальную модель для целевого приложения: измерение только в пламени для выполнения быстрого анализа, или измерение только в печи для следового анализа, или систему с двойной атомизацией с устройством автоматической смены атомизаторов.
- Единый автодозатор для работы и в пламени, и в печи.



ПО для настройки условий анализа



Рабочий экран



AA-7000
Атомно-абсорбционный спектрофотометр

WizAArd
Рабочая станция для AA

Требования FDA по содержанию неорганических примесей

Требования FDA по содержанию остаточных растворителей

Требования FDA по содержанию неорганических примесей

Поддержка от компании Shimadzu

Экспериментальные данные

Анализ свинца в сахаре-рафинаде с использованием AA-7000 и GFA-7000

Фармакопея Японии предписывает выполнять анализ сахара-рафинада на содержание свинца. Для измерения используется метод электротермической атомизации (в печи). Он характеризуется высокой чувствительностью и пригоден для анализа образцов малого объема. Ниже приведен пример анализа модельного образца на основе коммерчески доступного гранулированного сахара, пробоподготовка которого была выполнена в соответствии с требованиями фармакопеи в лабораторном автоклаве высокого давления.

Для определения тяжелых металлов точную навеску (0,05 г) образца помещали в тefлоновый внутренний сосуд автоклава и добавляли 0,5 мл концентрированной азотной кислоты. Внутренний сосуд помещали в камеру высокого давления, а затем в термостате автоклава поддерживали температуру 150 °С в течение пяти часов, после чего давали термостату остыть.

Объем образца доводили очищенной водой до 5 мл. Полученный образец использовали для проведения измерений. Количественный анализ выполняли методом стандартных добавок с использованием автодозатора. Условия анализа приведены в таблицах 1–3.

Результаты измерения лежат ниже предела количественного определения. На рис. 1 показаны наложенные друг на друга типичные профили пиков.

Таблица 1 Параметры монохроматора

Режим поджига	BGC-D2
Ток лампы	Низкий (величина пика) (мА): 10
Длина волны (нм)	283,3
ширина щели (нм)	0,7

Таблица 2 Добавки стандартного раствора

Концентрация добавки	Образец	Разбавитель	Стандарт Pb: 20 ppb	Общий дозируемый объем
0 ppb	14	6	0	2
1 ppb	14	4	2	20
2 ppb	14	2	4	20
3 ppb	14	0	6	20

Таблица 3 Температурная программа

	Температура (°C)	Время (с)	Режим нагрева	Чувствительность	Расход газа л/мин
1	60	3	RAMP	REGULAR	0.10
2	120	20	RAMP	REGULAR	0.10
3	250	10	RAMP	REGULAR	0.10
4	600	10	RAMP	REGULAR	1.00
5	600	10	STEP	REGULAR	1.00
6	600	3	STEP	HIGH	0.00
7*	2200	3	STEP	HIGH	0.00
8	2500	2	STEP	REGULAR	1.00

Графитовые кюветы с пиропокрытием

* Стадия атомизации

На рис. 2 показана калибровочная кривая (метод стандартных добавок). Проведенные измерения демонстрируют возможность количественного определения до 0,3 ppb свинца в растворе, что составляет 0,05 ppm в пересчете на твердое вещество. А это соответствует стандарту с концентрацией 0,5 ppm.

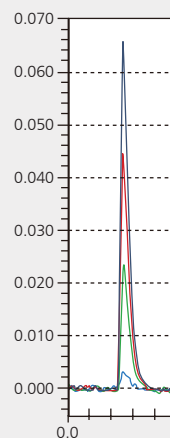


Рис. 1 Профили пиков

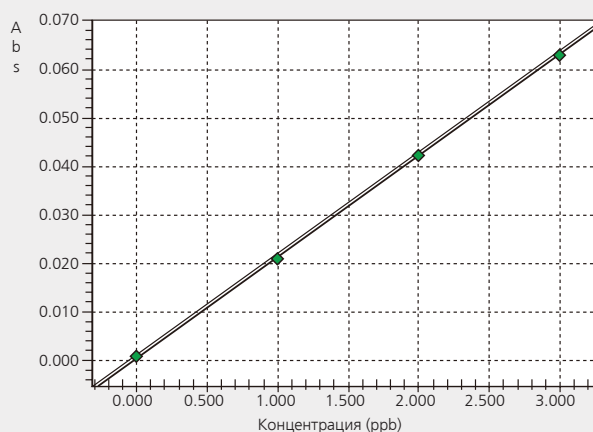


Рис. 2 Калибровочная кривая

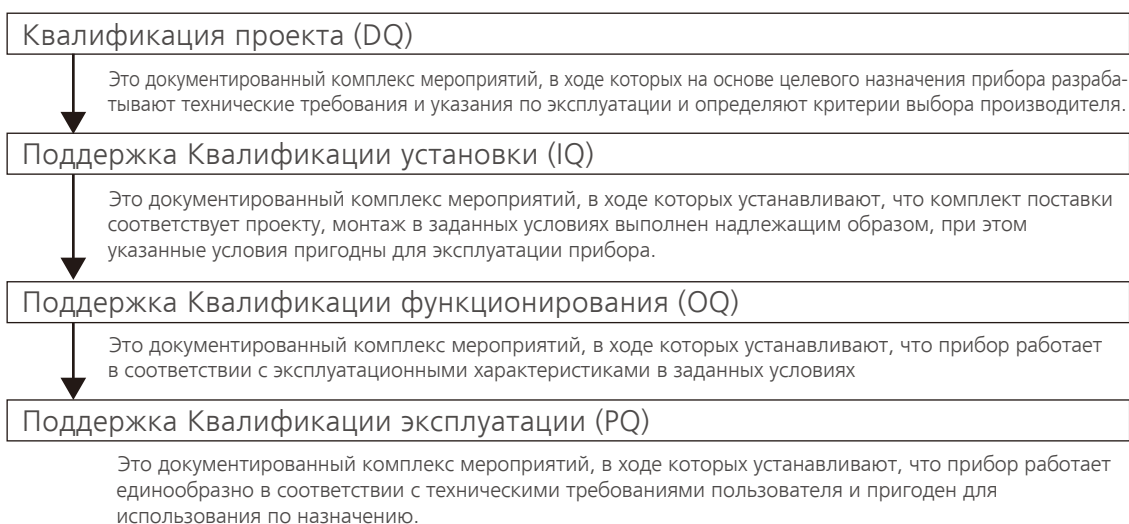
Квалификация аналитического оборудования

Тенденции в квалификации аналитического оборудования

В приложении USP31 Фармакопеи США описана процедура квалификации аналитического оборудования. Это понятие включает в себя выполнение квалификации и технического обслуживания аналитических приборов в течение всего

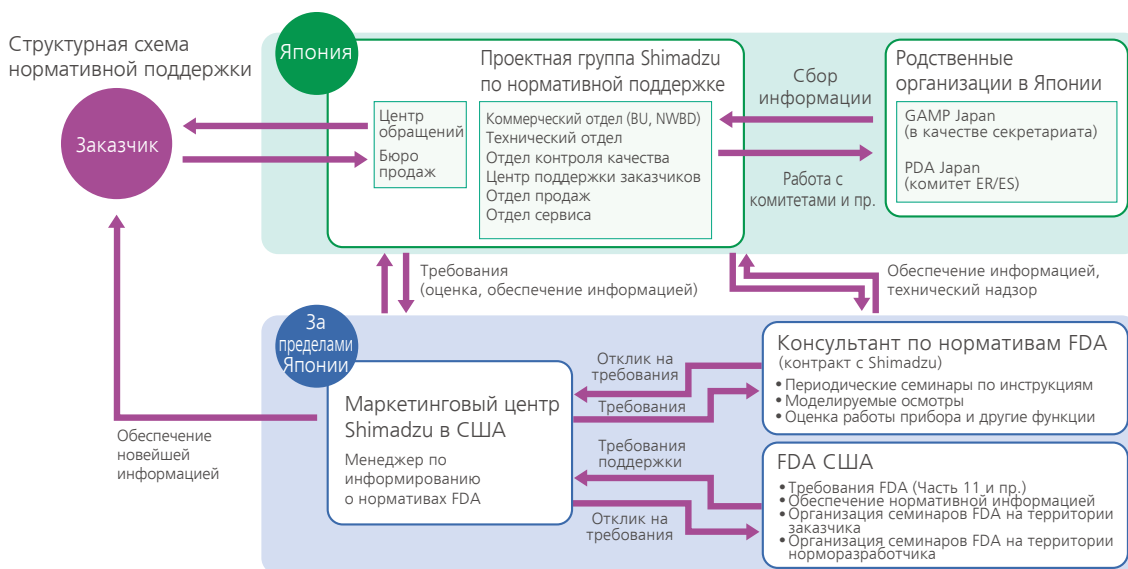
жизненного цикла, начиная от Квалификации проекта (DQ) на стадии их проектирования, Квалификации эксплуатации (PQ) при начале действительной их работы и заканчивая поддержанием их эффективности в процессе работы.

Осуществляемая компанией Shimadzu поддержка Квалификации аналитических приборов



Поддержка квалификации аналитического оборудования на примере США

Компания Shimadzu обеспечивает полную специализированную поддержку в течение всего срока службы прибора — от консультаций перед началом его установки до периодической проверки установленного оборудования. Сотрудники Shimadzu оперативно реагируют на изменения в государственном регулировании и стараются максимально помочь заказчику.



Поддержка квалификации аналитического оборудования от компании Shimadzu

В соответствии с требованиями GxP по квалификации аналитических приборов и компьютеризованных систем, компания Shimadzu вместе с приборами и программными продуктами предоставляет заказчику такие документы как: IQ/OQ, верификационный сертификат и отчёты о проверке оборудования в соответствии с ISO 9001. Более того, наши сертифицированные сервис-инженеры помогают заказчикам в выполнении квалификации оборудования.

Поддержка Квалификации проекта (DQ)

При выборе аналитических приборов необходимо организовать Квалификацию проекта (DQ). Факторами, вызвавшими необходимость DQ, являются иногда встречающаяся низкая квалификация поставщиков, а также необходимость соответствия характеристик прибора требованиям пользователя.

Для проведения эффективного процесса DQ требуется тесное сотрудничество пользователя и поставщика. Компания Shimadzu широко поддерживает DQ заказчика для оценки поставщика и активно работает с заказчиками, чтобы характеристики прибора обязательно соответствовали всем заявленным требованиям.

Поддержка Квалификации установки (IQ)

При выполнении Квалификации установки (IQ) требуется, чтобы аналитические приборы были установлены надлежащим образом в соответствии с запроектированными для них условиями и чтобы установка приборов была документально зафиксирована.

Компания Shimadzu не только предоставляет руководство по проведению IQ и необходимые для этого документы, но и предоставляет для выполнения IQ специально обученных сервис-инженеров.

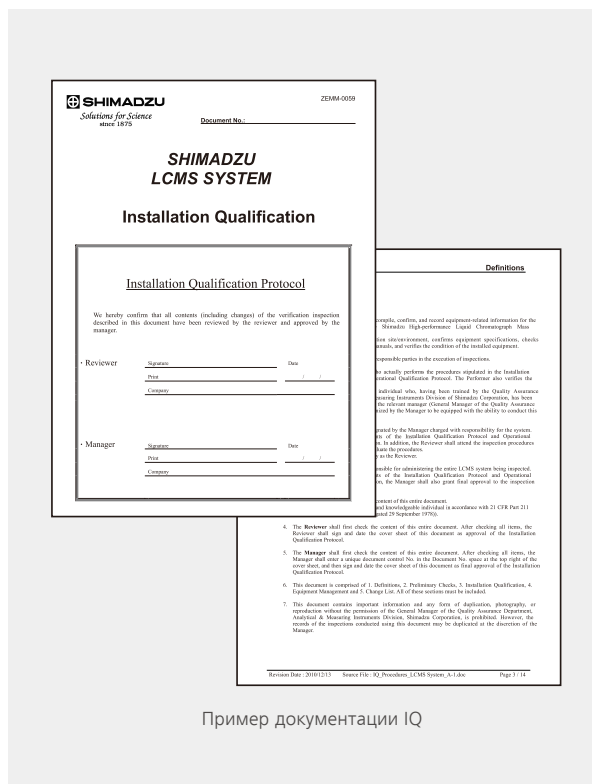
Поддержка Квалификации функционирования (OQ)

При выполнении Квалификации функционирования (OQ) требуется проверить, что аналитические приборы работают в соответствии с заявленными для них характеристиками. Компания Shimadzu не только предоставляет руководство по проведению OQ и необходимые для этого документы, но и предоставляет для выполнения OQ специально обученных сервис-инженеров.

В случае необходимости также предоставляются стандартные образцы и необходимое дополнительное оборудование. Кроме того, можно заказать профилактическое техническое обслуживание и профилактическую квалификацию приборов.

Полная поддержка по контракту на консультации и техническое обслуживание

Shimadzu предлагает заключение контрактов на консультационную поддержку и техническое обслуживание. Такая всесторонняя поддержка поможет улучшить работу лаборатории, а также вывести на новый уровень достоверность получаемых данных.



Пример документации IQ

Управление данными

Квалификация аналитического
оборудования

Требования к электронным документам и электронным подписям

Политика FDA 21 CFR Часть 11 и Министерства здравоохранения, труда и социальной политики Японии, касающаяся электронных документов и электронных подписей, выдвигает требования по переходу от записей на обычных бумажных носителях к электронным записям. Программное обеспечение при этом должно надёжно обеспечивать безопасность и целостность данных, то есть данные должны быть воспроизводимы в любой момент, а перезапись, редактирование или удаление первичных данных запрещены. Кроме того, должна быть обеспечена прослеживаемость получения аналитических данных, из которой должно быть ясно, кто и когда произвел определенную операцию.

Особенности ПО CLASS-Agent

Программное обеспечение CLASS-Agent безопасно и в полном объеме управляет данными, полученными на аналитическом приборе и хранящимися в базе данных. Зарегистрированные данные легко найти и отредактировать, а также при необходимости приложить к ним электронную подпись.

Соответствие ПО CLASS-Agent требованиям к электронным документам и электронным подписям

Компания Shimadzu обеспечивает соответствие требованиям к электронным документам и электронным подписям для всего аналитического оборудования лаборатории, включая хроматографы (ЖХ, ГХ, ЖХ-МС, ГХ-МС и т.п.), спектрофотометры (УФ, ИК-Фурье, АА и т.п.), анализаторы общего органического углерода (ТОС), термоанализаторы и электронные весы. Весомый вклад в это направление вносит платформа Class Agent.

- Полученные на аналитических приборах данные можно отредактировать, приложить к ним электронную подпись, а также создать их резервную копию при помощи лишь одного запущенного экземпляра приложения CLASS-Agent Manager, обеспечивающего эффективное управление электронными данными во всей лаборатории.
- Кроме того, приложение CLASS-Agent Report упрощает создание отчетов и позволяет достичь соответствия требованиям путём исключения необходимости ввода данных вручную в приложение Microsoft Excel® и предоставляя возможность управления электронными документами в соответствии с предписаниями.



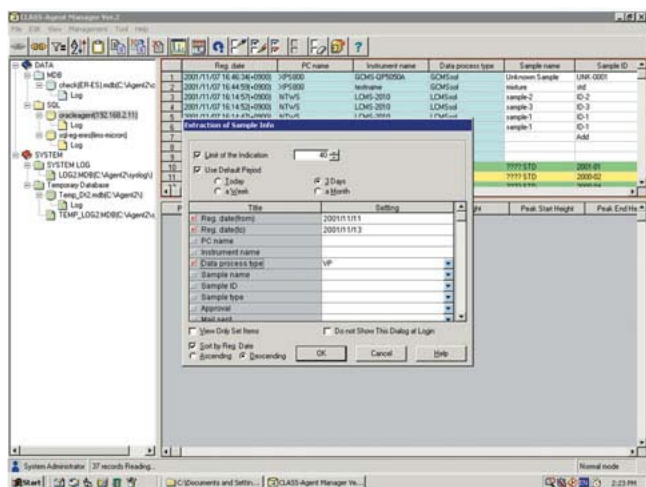
Усовершенствованный CLASS-Agent

Соответствующая нормативам сетевая система с использованием CLASS-Agent (пример)

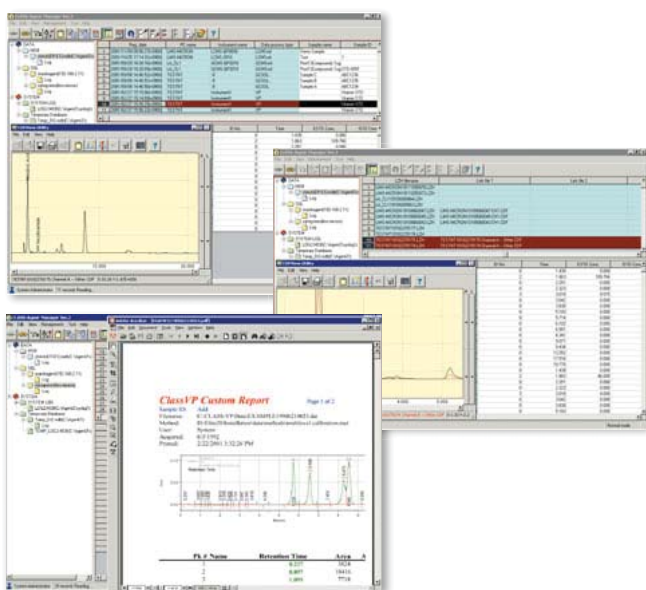
Управление данными и их просмотр в CLASS-Agent

В базу данных CLASS-Agent автоматически записываются помимо данных анализа ещё и время и дата анализа, имя оператора, название прибора, название образца и прочая информация. Данные никогда, даже при обработке данных, не перезаписываются с целью обеспечения прослеживаемости записей.

Более того, полученные на каждом приборе данные можно просмотреть только в CLASS-Agent Manager. Данные анализа легко найти при помощи функций поиска и сортировки, что значительно повышает эффективность управления данными и их просмотра.



Поиск данных



Просмотр хроматограммы, спектра и информации из отчёта

Электронная подпись

Приложение CLASS-Agent Manager одновременно с данными анализа может сохранять в базе данных электронную подпись (имя подписавшегося, дата и время, причина) на записанных в электронном виде данных анализа. Кроме того, порядок проставки электронной подписи можно определять в соответствии со схемой рабочего процесса.

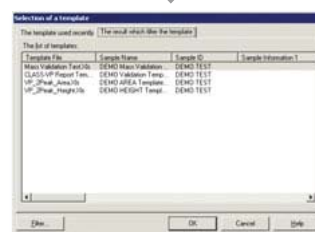
Создание отчета, содержащего разные данные при помощи приложения CLASS-Agent Report

Приложение CLASS-Agent Report позволяет превратить CLASSAgent в систему создания отчётов, содержащих разные данные. Это позволяет создавать отчёты, собирающие воедино полученные на разных приборах данные, например на весах и ВЭЖХ, в единый отчёт без необходимости сбора данных вручную. Создание отчётов не представляет затруднений с использованием существующих шаблонов отчёта Microsoft Excel, при этом созданный отчёт надёжно сохраняется в базе данных CLASS-Agent.



ЭТАП 1

Выберите данные анализа и запустите приложение Agent Report



ЭТАП 2 Выбор шаблона



ЭТАП 3

Автоматическое создание отчёта и его регистрация



Shimadzu Corporation

www.shimadzu.com/an/

Использованные в данной публикации названия компаний, продуктов и сервисов являются торговыми марками и торговыми наименованиями Корпорации Shimadzu или её дочерних компаний, независимо от того, отмечены они символами «ТМ» или «®» или нет. В данной публикации могут быть использованы торговые марки и торговые наименования, принадлежащие третьим сторонам, для обозначения либо этих организаций, либо для предоставляемых ими продуктов и сервисов. Корпорация Shimadzu отрицает любую финансовую заинтересованность в не принадлежащих ей торговых марках и торговых наименованиях.

Только для исследовательских целей. Не использовать для проведения диагностических процедур. Содержащаяся здесь информация представлена без гарантии качества в любом виде, в том числе без ограничений гарантии по качеству и полноте. Компания Shimadzu не принимает на себя ответственность за любой ущерб, прямой или косвенный, связанный с использованием данной публикации.