

Методы атомной спектроскопии в фармацевтическом анализе: опыт НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины

Беликов К.Н., и.о. заместителя генерального директора по научной работе НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины

Артемьева И.Н., директор Представительства Intertech Corporation в Украине

Внедрение в практику фармацевтического анализа методов атомной спектроскопии следует считать важным этапом в создании качественно новых в плане безопасности лекарственных препаратов. В условиях глобального рынка большинство фармацевтических компаний при производстве лекарственных препаратов используют активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) и вспомогательные вещества, поставляемые сторонними компаниями. Одним из важных показателей качества исходного сырья является уровень содержания примесей элементов, наиболее опасной категорией которых являются тяжелые металлы. Несмотря на то, что риск загрязнения фармацевтической продукции тяжелыми металлами в последние десятилетия значительно возрос, для контроля их содержания все еще широко используют методы «мокрой» химии и колориметрии, основы которых были разработаны более 100 лет назад. Вследствие этого в большинстве случаев установленные нормы содержания примесей элементов определялись не токсикологическими показателями, а возможностями метода анализа.

Современные требования к контролю содержания примесей элементов в новых лекарственных препаратах изложены в руководстве по примесям элементов ICH Q3D. Согласно данному документу примесные элементы делятся на три группы в соответствии с их токсичностью. Так, нормы содержания элементов, относящихся к первой группе (As, Cd, Pb и Hg), определяются исключительно уровнем их токсичности. В целом рекомендуемый в ICH Q3D список примесей, которые необходимо учитывать при оценке рисков, состоит из 24 элементов. Вероятными источниками загрязнения фармацевтической продукции такими примесями могут быть:

- специально вводимые на стадии синтеза фарм субстанций элементы (например, катализаторы);
- неконтролируемые примеси в АФИ, воде, наполнителях и пр., используемых при производстве фармпрепаратов;
- примеси, потенциально мигрирующие в компоненты и / или ко-

нечный продукт из промышленного оборудования;

- примеси, способные мигрировать в фарм субстанции или препараты из упаковки.

Фармацевтические предприятия США и компании, работающие на рынке этой страны, с 1 января 2018 г. должны будут контролировать токсичные элементы по ICH Q3D в соответствии с требованиями, внесенными в Фармакопею США (USP) вместо Главы 231 General Chapter for Heavy Metals:

<232> Примеси элементов – Пределы (Elemental Impurities – Limits)
<233> Примеси элементов – Процедуры (Elemental Impurities – Procedure)
<2232> Загрязнения элементами в диетических добавках (Elemental Contaminants in Dietary Supplements).

При этом рекомендованы такие современные методы спектрального анализа, как атомно-эмиссионная с индуктивно-связанной плазмой (ICP-AES) и атомно-абсорбционная спектроскопия (AAS).

В отделе аналитической химии НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины (НТК ИМК) на протяжении более 30 лет успешно используются методы атомной спектроскопии для определения микропримесей элементов в различных объектах. НТК ИМК был первой академической организацией в Украине, внедрившей (в 1998 г.) в практику своей работы метод ICP-AES. В настоящее время отдел аналитической химии аттестован Государственной службой Украины по лекарственным средствам и контролю за наркотиками и успешно сотрудничает со многими фармацевтическими компаниями Украины, выполняя задачи контроля качества фарм субстанций и фармпрепаратов, разработки и валидации методик анализа. Специалисты организации проводят обучающие семинары, а также оказывают консультационные услуги фармацевтическим компаниям.

Методы AAS и ICP-AES в НТК ИМК представлены современными спектрометрами iCE 3500 и iCAP 6300 Duo производства концерна **Thermo Fisher Scientific**. Отметим, что выбор производителя был основан на опыте успешного использования первого ICP-спектрометра Thermo Scientific, приобретенного в 1998 г. у компании **Intertech Corporation**.

Атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно-связанной плазмой Thermo Scientific iCAP 6300 Duo

Во втором издании Государственной Фармакопеи Украины данный метод уже представлен отдельной статьей (ГФУ 2.2.57), хотя в практике фармацевтического анализа все еще используется не так широко, как метод атомной абсорбции. К несомненным достоинствам ICP-AES следует отнести высочайшую производительность, возможность одновременного определения большого числа эле-

ментов, хорошую воспроизводимость результатов анализа, широкий линейный динамический диапазон, высокую чувствительность и гораздо более слабое влияние матричных элементов в сравнении с AAS.



Рис. 1. Старший научный сотрудник отдела аналитической химии, канд. хим. наук Брылева Е.Ю. за работой на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой Thermo Scientific iCAP 6300 Duo

ICP-спектрометр iCAP 6300 Duo (рис. 1) относится к приборам последнего поколения с Эшелле-оптикой высокого разрешения и двойным обзором плазмы. Это позволяет анализировать материалы со сложными спектрами, проводить прямое определение высоких концентраций элементов без необходимости разбавления пробы, выполнять быстрый скрининг на наличие нескольких десятков элементов в пробе. Метод ICP-AES во многих случаях обеспечивает лучшую воспроизводимость результатов анализа, чем AAS.

В НТК ИМК данный метод широко используется для определения основных и примесных элементов в твердых и мягких формах лекарственных препаратов. В отношении контроля примесного состава возможности метода полностью соответствуют требованиям руководства ICH Q3D. Кроме того, в НТК ИМК данный метод успешно применяют и для контроля примесного состава растительных материалов и биологических объектов, на которые данное руководство не распространяется.

Получение информации о профиле примесей в субстанциях по-

зволяет сделать обоснованный выбор поставщика продукции и контролировать соблюдение им технологии производства. Также проводятся исследования по выявлению источников загрязнения фармпрепаратов, скорости миграции примесей элементов из упаковки в готовую форму.

Атомно-абсорбционный спектрометр Thermo Scientific iCE 3500

Метод AAS уже достаточно долгое время используется в фармацевтическом анализе (ДФУ 2.2.23). Его метрологические характеристики зависят от способа атомизации пробы. При определении большинства элементов на уровне ppm и выше целесообразно использовать пламенный атомизатор, для более низких концентраций – электротермический. При этом наилучшая сходимость результатов измерений отмечена при использовании пламенного атомизатора (обычно 1 – 5 %). В АА-спектрометре iCE 3500 (рис. 2) реализованы оба способа атомизации пробы, что значительно расширяет круг решаемых задач. Отличительной особенностью данного спектрометра является фиксированное положение атомизаторов, что положительно сказывается на стабильности работы оптической системы. Спектрометр позволяет проводить последовательный многоэлементный анализ с переходом от пламенного режима к электротермическому в автоматическом режиме без участия оператора.

АА-спектрометр с пламенной атомизацией пробы успешно используется в НТК ИМК для контро-



Рис. 2. Атомно-абсорбционный спектрометр Thermo Scientific iCE 3500

ля качества фармпрепаратов, содержащих соединения щелочных металлов, Ca, Mg, Fe, Ni, Al и других элементов. Для контроля содержания примесей элементов в растительном сырье, изучения миграции примесей из упаковочного материала, для решения задач, где требуется определение элементов на уровне ниже ppm, используют вариант метода с электротермической атомизацией пробы. Так, разработана и валидирована методика контроля гидролитической стойкости стекла по показателю Арсен, которая не требует использования приставки для генерации гидридов.

Важным аспектом использования оборудования концерна Thermo Fisher Scientific для фармацевтического анализа является наличие соответствующих пакетов для квалификации оборудования и его полная совместимость с системой управления лабораторной информацией, разработанной данной компанией.

Область аттестации отдела аналитической химии, помимо методов атомной спектроскопии, включает в себя хроматографические и электрохимические методы, флуориметрию, рентгенофлуоресцентную спектроскопию и UV / VIS / IR-спектрофотометрию. Кроме того, в области аттестации (отдела) присутствуют уникальные для Украины методы ЯМР-спектроскопии и рентгеновской дифракции, позволяющие исследовать структуру вещества и полиморфизм фармацевтических субстанций. Имеющийся в НТК ИМК комплекс аналитических методов позволяет успешно решать задачи как контроля качества фармацевтических субстанций и препаратов, так и выполнять исследовательские задачи, связанные с разработкой новых фармпрепаратов. ■

Контактная информация:

НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины

Украина, 61001, г. Харьков, просп. Науки, 60
Тел.: +38 (057) 341–03–57
lab@isc.kharkov.com

Intertech Corporation

Представитель Thermo Fisher Scientific и TA Instruments в Украине
Украина, г. Киев, ул. Рыбальская, 2, оф. 304,
Тел.: (044) 230-23-73
info@intertech-corp.com.ua