

Новые возможности определения содержания действующих веществ в органических соединениях

Л. И. Митькина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 11.01.2016 г. Принята к печати 11.02.2016 г.

Резюме: В разработанной для Государственной фармакопеи Российской Федерации общей фармакопейной статье показана возможность применения прибора «элементный анализатор» для решения задач определения действующего вещества в лекарственных препаратах на основе определения элементов С, Н, N, S. Метод основан на высокотемпературном окислительном разложении в потоке гелия, либо в его смеси с кислородом в присутствии катализатора окисления до соответствующих этим элементам неорганических веществ, восстановлении окислов азота до молекулярного азота в присутствии катализатора восстановления и определении соответствующих продуктов разложения методом газовой хроматографии. Метод отличается быстротой определения и не требует использования стандартного образца действующего вещества.

Ключевые слова: количественное определение; элементный анализ; содержание.

Библиографическое описание: Митькина Л.И. Новые возможности определения содержания действующих веществ в органических соединениях. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (1): 19–21.

Контроль качества фармацевтической продукции, надежные методы контроля и отличия подлинных препаратов от фальсифицированных требуют наличия экспрессных и надежных аналитических методик, основанных на использовании современных инструментальных методов анализа.

Впервые в Государственную фармакопею Российской Федерации включена общая фармакопейная статья (ОФС) «Автоматический элементный анализ», предназначенная для определения действующих веществ в лекарственных средствах на основе определения элементов С, Н, N и S.

Метод автоматического определения содержания элементов С, Н, N, S в органических соединениях [3] основан на высокотемпературном (от 1100 до 1800°C) окислительном разложении в потоке гелия, либо в его смеси с кислородом в присутствии катализатора окисления до соответствующих этим элементам неорганических веществ, восстановлении окислов азота до молекулярного азота в присутствии катализатора восстановления и определении продуктов разложения (CO_2 , H_2O , N_2 , SO_2), соответствующих определяемым элементам, методом газовой хроматографии в приборе «элементный анализатор».

Метод элементного анализа может быть применен и для определения содержания активного вещества в лекарственных препаратах, в состав которых входит азотсодержащая фармацевтическая субстанция, при условии отсутствия азота в молекулах вспомогательных веществ. Вследствие присутствия наполнителей при окислительном разложении лекарственных препаратов образуется большое количество углерода диоксида (CO_2), оказывающего влияние на определение азота. В связи с этим газохроматографическое определение азота в лекарственных препаратах проводится после предварительного поглощения углерода диоксида (вместе с серы диоксидом) и воды.

В качестве катализатора окисления обычно используют меди(II) оксид (CuO) с добавкой вана-

дия(V) оксида (V_2O_5) или посеребренного кобальта(II, III) оксида (Co_3O_4). В качестве катализатора восстановления применяют электролитическую медь. Для поглощения диоксидов углерода и серы (CO_2 и SO_2) используют ловушки с натронной известью, воды — с ангидроном, или освобождаются от воды в соединительных трубках, стенки которых селективно проницаемы для воды.

Возможность применения автоматического элементного анализа для контроля лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций на содержание действующего вещества показана в работах [4–9]. В случае фармацевтических субстанций обычно метод используют для определения содержания элементов С, Н, N, S, а в случае лекарственных препаратов — только азота (N) по указанной выше причине. Навески проб вводят в капсулированном виде в реактор с помощью автодозатора. На основании полученных данных по количеству определяемого элемента в навеске анализируемого образца и процентного содержания элемента в молекуле действующего вещества рассчитывают количество вещества во взятой навеске. Для фармацевтических субстанций рассчитывают процентное содержание действующего вещества в исследуемом образце фармацевтической субстанции, для таблеток, зная среднюю массу, — содержание в таблетке. Метод может быть использован и для целей идентификации лекарственного вещества на основе установления его брутто-формулы.

В качестве стандартов используют высокоочищенные органические вещества, применяемые в стандартном элементном анализе (например, ацетанилид, метионин, цистеин — при анализе на С, Н, N, S), причем один и тот же стандарт используется для определения соответствующего элемента в субстанциях, радикально отличающихся по своему строению от вещества-стандарта, и в лекарственных препаратах, содержащих эту фармацевтическую субстанцию. Соответствующие условия высокотемпературного



Рис. 1. Внешний вид приборов «элементный анализатор»

окислительного либо пиролизного разложения и восстановления при определении С, Н, N, S одинаковы для всех анализируемых проб, независимо от строения молекул субстанций и состава соответствующих лекарственных средств; стандартные образцы определяемых действующих веществ не требуются, тогда как определение известными фармакопейными методами требует конкретного оборудования и конкретных условий проведения анализа и наличия стандартных образцов для каждого вещества. При использовании элементного анализатора можно без изменения условий анализа проводить одновременное определение содержания многих действующих веществ, отличающихся по своим физико-химическим свойствам, и таким образом значительно повысить возможности оперативного контроля качества фармацевтической продукции, что имеет большое значение как на производстве, так и при проведении выборочного контроля качества лекарственных средств, находящихся в обращении на фармацевтическом рынке.

Применение элементного анализа наиболее перспективно для быстрого скрининга на содержание действующего вещества представительной группы азотсодержащих лекарственных веществ, количество которых составляет более 70 % всех фармацевтических субстанций. Предлагаемый для фармакопейного анализа новый метод хорошо дополняет описанный в предыдущих изданиях Государственной фармакопеи достаточно трудоемкий химический метод определения азота в органических соединениях — метод Кьельдаля [1, 2]. Титриметрический метод определения серы после сжигания в колбе с кислородом [2] также может быть заменен экспресс-методом с использованием элементного анализатора.

Прибор. Определение проводят на приборе «автоматический элементный анализатор». Прибор работает по принципу «динамической вспышки»: проба в оловянном контейнере сбрасывается в зону реактора, одновременно туда попадает порция кислорода. Температура быстро повышается до 1800 °С. Газообразные продукты сгорания пробы проходят через систему восстановительных реакторов и ловушек, разделяются на хроматографической колонке и детектируются катарометром. Основными составными частями прибора являются: ультрамикровесы, узел ввода пробы — автодозатор капсулированных (запечатанных в контейнеры из оловянной фольги) проб анализируемых образцов, окислительный и восста-

новительный реакторы, помещенные в электропечь, ловушки (поглотители), хроматографическая колонка, детектор по теплопроводности и система для обработки данных и управления прибором. Может комплектоваться универсальной системой ввода проб в контейнерах и/или портом ввода жидких проб.

Внешний вид различных моделей элементных анализаторов приведен на рис. 1.

Современные модели элементных анализаторов соединяют в себе самый высокий уровень автоматизации процесса анализа с возможностью получения надежных данных благодаря применению высокочувствительных датчиков, детекторов и высококачественных реагентов. Они удобны в работе, позволяют свести процесс подготовки пробы к анализу к минимуму. Пользователь должен только взвесить образец, а остальные операции проводятся автоматически. Результаты анализа через считанные минуты выводятся на принтер в виде процентного содержания элементов, отношения содержания углерода к водороду или в виде эмпирической формулы.

Метод применим для анализа как твердых, так и жидких лекарственных средств, может использоваться для анализа углерода в воде (ТОС) и азота/белка в лекарственных препаратах и пищевых продуктах.

Применение данного метода позволит обеспечить резкое увеличение производительности определения содержания действующего вещества за счет универсальности определения и отсутствия необходимых стандартных образцов определяемых действующих веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. Москва; 1968.
2. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1. Москва; 1998.
3. Pella E. Elemental Organic Analysis. American Lab. 1990; 22: 116–25.
4. Revelsky IA, Luzianin BP, Chernetsova ES, Kapinus EN, Avtamonova MI, Revelsky AI, Glazkov IN. New approach to fast pharmaceutical authenticity/quality control based on elemental analysis of dosage forms. In: Abstracts of the 1st BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, Siofok, Hungary, September 26–29, 2005. P. 24–25.
5. Гильдеева ГН, Багирова ВА, Косенко ВВ, Митькина ЛИ, Ревельский ИА, Соловьева ОВ. Новый подход к контролю качества лекарственных средств. Ремедиум 2006; (9): 26–27.
6. Gildeeva GN, Bagirova VL, Kosenko VV, Mitkina LI, Revelsky IA. New Approach to Detection of Counterfeited Pharmaceuticals. In: Europe against Counterfeit Medicines International Conference, Abstracts of Speakers Presentations, Moscow, The Russian Federation, 23–24 October. P. 72–73.
7. Ревельский ИА, Чернецова ЕС, Лузянин БП, Шнайдер АА, Глазков ИН. Быстрый контроль качества фармацевтических препаратов, основанный на определении азота. Заводская лаборатория 2007; 73(7): 20–25.
8. Ревельский ИА, Косенко ВВ, Чернецова ЕС, Федосеева МВ, Митькина ЛИ, Лузянин БП, Ревельский АИ. Быстрый скрининг проб лекарственных средств на содержание активного вещества. Вестник Росздравнадзора 2009; (3): 27–31.
9. Трескунова ТС. Применение автоматизированного элементного анализатора в анализе синтетических лекарственных средств. II. Гарантия качества по показателю «Количественное содержание» и официальные требования. В кн.: Проблемы стандартизации и контроля качества лекарственных средств. Т. 2, часть 1. Физико-химические методы стандартизации и контроля качества лекарственных средств и средств медицинского микроанализа. М.; 1991. С. 103–105.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
Митькина Лидия Ивановна. Начальник управления экспертизы № 2 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Митькина Лидия Ивановна; Mitkina@expmed.ru

NEW OPPORTUNITIES FOR THE DETERMINATION OF ACTIVE SUBSTANCES IN ORGANIC COMPOUNDS

L. I. Mitkina

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The general monograph developed for the Russian State Pharmacopoeia describes the opportunity for using special equipment called «elemental analyzer» to solve the problem of determining active ingredients in pharmaceuticals by determining the elements C, H, N, S. The method is based on the high-temperature oxidative decomposition in a stream of helium, or in its mixture with oxygen in the presence of an catalyst of oxidation to inorganic substances corresponding the mentioned elements, reduction of nitrogen oxides to molecular nitrogen in the presence of the respective reduction catalyst and determining the corresponding decomposition products by gas chromatography. This method is fast and does not require the analysis of a sample of an active substance.

Key words: assay; elemental analysis; content.

For citation: Mitkina LI. New opportunities for the determination of active substances in organic compounds. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2016; (1): 19–21.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the USSR. 10th edition. Moscow; 1968 (in Russian).
2. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th edition. V. 1. Moscow; 1998 (in Russian).
3. Pella E. Elemental Organic Analysis. American Lab. 1990; 22: 116–25.
4. Revelsky IA, Luzianin BP, Chernetsova ES, Kapinus EN, Avtamonova MI, Revelsky AI, Glazkov IN. New approach to fast pharmaceutical authenticity/quality control based on elemental analysis of dosage forms. In: Abstracts of the 1st BBBB Conference on Pharmaceutical Sciences, Siofok, Hungary, September 26–29, 2005. P. 24–25.
5. Gildeeva GN, Bagirova VA, Kosenko VV, Mitkina LI, Revelsky IA, Solovieva OV. A new approach to control the quality of medicines. Remedium 2006; (9): 26–27 (in Russian).
6. Gildeeva GN, Bagirova VL, Kosenko VV, Mitkina LI, Revelsky IA. New Approach to Detection of Counterfeited Pharmaceuticals. In: Europe against Counterfeit Medicines International Conference, Abstracts of Speakers Presentations, Moscow, The Russian Federation, 23–24 October. P. 72–73.
7. Revelsky IA, Chernetsova ES, Luzianin BP, Shnayder AA, Glazkov IN. Fast quality control of pharmaceutical products, based on determination of nitrogen. Zavodskaya laboratoriya 2007; **73**(7): 20–25 (in Russian).
8. Revelsky IA, Kosenko VV, Chernetsova ES, Fedoseeva MV, Mitkina LI, Luzianin BP, Revelsky AI. Quick screening of medicines trials for active substances. Vestnik Roszdravnadzora 2009; (3): 27–31 (in Russian).
9. Treskunova TS. Use of an automated analyzer in elemental analysis of synthetic medicines. II. Quality assurance in terms of «quantitative content» and official requirements. In: Problems of standardization and quality control of medicines. V. 2, Part 1. Physical and chemical methods of standardization and quality control of medicines and medical microanalysis. Moscow; 1991. P. 103–105 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard, 8–2, Moscow, 127051, Russian Federation.

Mitkina LI. Head of expertise office № 2 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products.
Doctor of Pharmaceutical Sciences.