

Методы и особенности
фармацевтического анализа
лекарственных форм

PhD, асс. Профессор Тургумбаева
А.А.

Методы оценки качества ГСО

- В Общих рекомендациях по разработке, производству и распределению Государственных стандартных образцов, применяемых для контроля качества лекарственных средств, разработанных на основе соответствующих рекомендаций ВОЗ, содержится исчерпывающая классификация методов оценки качества ГСО. В нее включены не только те методы, которые обычно применяются в фармакопейном анализе: ИК- и УФ-спектрофотометрия, хроматография, поляриметрия, определение воды методом Карла Фишера, титриметрия. Для оценки качества ГСО предлагаются различные, часто весьма дорогостоящие, методы анализа: ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеновская дифракционная кристаллография, элементный анализ, капиллярный электрофорез, дифференциальная сканирующая калориметрия, анализ фазовой растворимости.

Для установления чистоты лекарственных веществ используют различные физические, физико-химические, химические методы анализа или их сочетание. ГФ предлагает следующие физические и физико-химические методы:

- ✓ определение температур плавления и затвердевания, а также температурных пределов перегонки;
- ✓ определение плотности,
- ✓ определение показателей преломления (рефрактометрия),
- ✓ определение оптического вращения (поляриметрия);
- ✓ спектрофотометрия (ультрафиолетовая, инфракрасная);
- ✓ фотоколориметрия,
- ✓ эмиссионная и атомно-абсорбционная спектрометрия,
- ✓ флуориметрия,
- ✓ спектроскопия ядерного магнитного резонанса,
- ✓ масс-спектрометрия;
- ✓ хроматография (адсорбционная, распределительная, ионообменная, газовая, высокоэффективная жидкостная);
- ✓ электрофорез (фронтальный, зональный, капиллярный);
- ✓ электрометрические методы (потенциметрическое определение рН, потенциметрическое титрование, амперометрическое титрование, вольтамперометрия).

Химические методы. К ним относятся: качественные реакции на подлинность, растворимость, определение летучих веществ и воды, определение содержания азота в органических соединениях, титриметрические методы (кислотно-основное титрование, титрование в неводных растворителях, комплексонометрия), нитритометрия, кислотное число, число омыления, эфирное число, йодное число и др.

Биологические методы. Биологические методы контроля качества ЛС весьма разнообразны. Среди них испытания на токсичность, стерильность, микробиологическую чистоту.

Для проведения физико-химического анализа полупродуктов, субстанций лекарственных средств и готовых лекарственных форм при проверке их качества на соответствие требованиям ФС контрольно-аналитическая лаборатория должна быть оснащена следующим минимальным набором оборудования и приборов:

- ИК-спектрофотометр (для определения подлинности); спектрофотометр для спектрометрии в видимой и УФ-области (определение подлинности, количественное определение, однородность дозирования, растворимость);
- оборудование для тонкослойной хроматографии (ТСХ) (определение подлинности, родственных примесей);
- хроматограф для высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (определение подлинности, количественное определение, определение родственных примесей, однородности дозирования, растворимости);
- газожидкостной хроматограф (ГЖХ) (содержание примесей, определение однородности дозирования);
- поляриметр (определение подлинности, количественное определение);
- потенциометр (измерение рН, количественное определение);
- атомно-абсорбционный спектрофотометр (элементный анализ тяжелых металлов и неметаллов);
- титратор К. Фишера (определение содержания воды);
- дериватограф (определение потери массы при высушивании).

Качественный экспресс-анализ в условиях аптеки осуществляют не только химическими, но и физическими или физико-химическими методами.

Поляриметрия позволяет сделать заключение о подлинности лекарственного вещества в растворе по значению удельного вращения, *рефрактометрия* - по показателю преломления раствора определенной концентрации.

Доступным для использования во внутриаптечном контроле является *метод флуориметрии*. По характеру флуоресценции кристаллов или растворов можно, например, осуществить идентификацию препаратов некоторых алкалоидов, витаминов и др. Для возбуждения флуоресценции на растворы испытуемых веществ воздействуют ультрафиолетовым излучением с длиной волны 365-366 нм. Некоторые лекарственные вещества сами не флуоресцируют, но при взаимодействии с рядом реактивов образуют флуоресцирующие продукты.

Для выделения анализируемого лекарственного вещества из многокомпонентной лекарственной формы используют *хроматографию*. Особенно перспективно применение для экспресс-анализа распределительной хроматографии на бумаге и тонкослойной хроматографии. После выделения лекарственного вещества из лекарственной формы выполняют химические реакции на ионы или функциональные группы, причем эти реакции могут быть выполнены прямо на хроматограмме.

Для качественного экспресс-анализа настоек, экстрактов, настоев и отваров может быть применено сочетание *адсорбционной хроматографии* и *люминесцентного анализа*. Вначале используют различие в адсорбционной способности, компоненты лекарственных форм разделяют на отдельные зоны в колонках из оксида алюминия. Полученные хроматограммы идентифицируют в ультрафиолетовом излучении или с помощью групповых реакций на алкалоиды, гликозиды, сапонины, дубильные и другие вещества

Рефрактометрию применяют для количественного экспресс-анализа глюкозы, кислот (борной, аскорбиновой, никотиновой); солей неорганических и органических кислот (калия и натрия бромиды, хлориды, йодиды; кальция хлорид и глюконат, калия ацетат, натрия тетраборат, тиосульфат, гидрокарбонат, цитрат, бензоат, салицилат); водорастворимых натриевых солей сульфаниламидов (стрептоцида, норсульфазола, этазола, сульфацила). Более точные результаты достигаются, если концентрация лекарственного вещества выше 5 %. Иногда при анализе многокомпонентных смесей рефрактометрию сочетают с титриметрическими методами.

Значения показателей преломления и факторов для различных концентраций лекарственных веществ приведены в таблицах, которые имеются в руководствах по внутриаптечному контролю. Использование таблиц значительно упрощает расчеты.

Концентрацию веществ в однокомпонентных растворах (C) вычисляют по формуле:

$$C_x = \frac{(n - n_0)}{F}$$

В двух- и трехкомпонентных смесях одно или два лекарственных вещества определяют титриметрическим методом, а содержание третьего компонента (C_x) устанавливают измерением n раствора смеси. Расчет проводят по формуле:

$$C_x = \frac{[(n - n_0) - CF - C_1F_1]}{F_2}$$

Для определения небольших (0,1-2 %) концентраций препаратов в лекарственных формах используют *интерферометрический метод*, отличающийся от титриметрических небольшим расходом испытуемого объекта. Интерферометрия основана на измерении показателей преломления растворов, но, в отличие от рефрактометрии, измеряется разность показателей преломления и испытуемого вещества и эталона с известной величиной n_0 .

Расчет концентраций C_x в интерферометрическом анализе выполняют по калибровочным графикам по формуле:

$$C_x = \frac{(n - p)}{K}$$

Интерферометрию применяют для количественного экспресс-анализа неорганических веществ (натрия хлорид, цинка сульфат, борная кислота), гидрохлоридов алкалоидов (пилокарпина, эфедрина, папаверина) и органических оснований (новокаина, дикаина, димедрола, дибазола) и др.

Для определения концентрации веществ, обладающих флуоресценцией, используют количественное *флуориметрическое определение*. Оно включает такие операции, как подготовка анализируемой пробы и стандартного раствора; измерение интенсивности флуоресценции стандартного раствора, анализируемого раствора и контрольной пробы (если она имеет флуоресценцию).

Флуориметрию применяют для количественного экспресс-анализа лекарственных форм, включающих витамины, алкалоиды, антибиотики и др. Содержание (концентрацию) лекарственного вещества в одном порошке или таблетке (C_x) можно вычислить по формуле:

$$C_x = \frac{[C_0(A - A_1)b]}{[(A_2 - A_1)a \cdot 100]}$$

Для количественного экспресс-анализа могут быть использованы фотометрические методы.

Фотоколориметрию или *визуальную колориметрию* применяют для количественного определения аптечных концентрированных растворов (концентратов). Фотоколориметрическое определение 0,02 %-ного раствора фурацилина основано на цветной реакции с раствором гидроксида натрия, а 0,1% -ного раствора этакридина лактата - на образовании окрашенного диазосоединения.

Особенно перспективен *дифференциальный фотометрический метод* с использованием заменителей растворов сравнения. При разработке методик дифференциального анализа вместо раствора сравнения, содержащего стандартный образец, можно использовать нейтральные светофильтры, матовые стекла, целлофановые пленки, имеющие стабильную оптическую плотность.

Предварительно по калибровочному графику, построенному с помощью стандартного образца, необходимо установить, какой концентрации анализируемого лекарственного вещества соответствует по своей оптической плотности заменитель раствора сравнения. В последующем, пользуясь этим заменителем как стандартным образцом, можно экспресс-методом на том же приборе определять концентрацию данного лекарственного вещества в различных лекарственных формах.

Исходя из сказанного выше, следует, что при количественном анализе нужно не только выбирать наиболее точный и удобный метод, исходя из индивидуальных свойств анализируемого вещества, но и учитывать вид лекарственной формы, установить, позволят ли сопутствующие ингредиенты обеспечить необходимую точность, учесть реакцию среды, наличие электролитов, веществ, анализируемых аналогично, и т.д. Поэтому знание альтернативных вариантов определения различными титриметрическими и другими методами, особенностей взаимодействия индикаторов, титрованных растворов при анализе смесей приобретает особое значение.