

Аналитическое оборудование
для фармакопейного контроля
качества готовой продукции и
сырья

Виды проб сырья / компонентов ЛС

- Точечная проба — минимальное количество пробы, отобранное из каждой единицы продукции в установленном порядке за один прием для составления объединенной пробы
- Объединенная проба — совокупность точечных проб, предназначенная для выделения средней пробы.
- Средняя проба — количество пробы, отобранное методом квартования из объединенной пробы и предназначенное для выделения трех аналитических проб.

Виды проб сырья / компонентов ЛС

- Метод квартования (подготовка средней пробы). Препарат разравнивают на поверхности в виде квадрата тонким равномерным по толщине слоем и по диагонали делят на четыре треугольника. Два противоположных треугольника удаляют, а два оставшихся соединяют вместе и перемешивают. повторяют до тех пор, пока не останется количество сырья в двух противоположных треугольниках, соответствующее массе одной из заданных проб
- Аналитическая проба — часть анализируемой средней пробы, представительной отражающей качество сырья предложенной партии и предназначенной для дальнейшего анализа.

Взвешивание

- Осуществляется на аналитических весах, обладающих минимальной приборной погрешностью.
- Аналитические пробы должны быть взвешены с погрешностью \pm :
 - 0,01 — при массе пробы до 50 г;
 - 0,1 — при массе пробы от 100 до 500 г;
 - 1,0 — при массе пробы от 500 до 1000 г;
 - 5,0 — при массе пробы более 1000 г.

Определение влажности

- Производится измерение уменьшения массы пробы препарата после ее высушивания в течение заданного времени (напр., 1 ч) при заданной температуре (напр., 105 °С.)
- Оборудование: весы лабораторные, шкаф сушильный лабораторный, термометры ртутные, эксикатор, бюксы стеклянные, вазелин технический, кальций хлористый безводный

Ситовой анализ

- Определение гранулометрического, или фракционного состава измельченных сыпучих материалов
- Используются ручные или механические просеиватели
- Ситовой анализ применим для материалов с размерами частиц (зерен) 0,05-10 мм
- Фракции частиц обозначают номерами сит. После просеивания материала на ситах № 2 и №1, фракцию обозначают — 2+1 мм
- Результаты анализа представляют графически в виде т.н. характеристик крупности, или кривых распределения.

Тест на растворение

- Предназначен для определения количества лекарственного вещества, которое за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы.
- Применяются системы с ручным отбором проб, полуавтоматические и полностью автоматические.
- Анализ кинетики растворения, т.е. анализ концентраций растворенного ЛС в пробах может проводиться различными методами: как правило, используются ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрия
- Исследование образцов может осуществляться в двух режимах, «offline» и

Тест на распадаемость

- Распадаемость таблеток (твердых ЛФ) определяется по скорости их механического разрушения или растворения в воде, растворе хлористоводородной кислоты или искусственном желудочном (SGF) или кишечном (SIF) соке.
- Температура жидкости, при которой происходит определение распадаемости, варьирует от 35 до 40 °С
- По ГФ XI распадаемость таблеток определяют в воде при температуре 37 ± 2 °С, а ее время ограничивается 15 мин, за исключением таблеток, покрытых оболочками

Прочность и истираемость

Две группы методов:

- 1) определение механической прочности на сжатие при горизонтальном или вертикальном расположении таблетки
- 2) определение механической прочности по истираемости таблеток

Оборудование для проведения теста:

- автоматические тестеры твердости
- тестеры истираемости (истиратели, или «фриабилляторы» от англ. friable - крошащийся)

Хроматографические методы

анализа

- Хроматографические методы анализа основаны на разделении смеси веществ в хроматографических колонках и детектировании фракций смеси, вышедшей после колонки. Процесс разделения осуществляется за счет прохождения в колонке следующих процессов:
 - - связывание вещества на неподвижной фазе (сорбция)
 - - освобождение вещества с неподвижной фазы в подвижную фазу
 - - перенос вещества вдоль колонки.
- Результаты анализа фиксируются в виде хроматограммы, которая представляет собой функцию интенсивности пика от времени выхода.

Хроматографические методы

анализа

Применение хроматографических методов анализа при производстве лекарственных препаратов:

- анализ содержания основного вещества,
- анализ содержания примесей,
- содержание остаточных растворителей

Виды хроматографических методов анализа:

- газовая хроматография
- газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектором (GS-MS)
- высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)
- жидкостная хроматография низкого давления
- жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектором (LS-MS)
- хроматография в надкритических условиях

Газовая хроматография

Применяется в следующих видах анализа:

1. Определение этилового спирта в фармацевтических препаратах
2. Определение остаточных количеств растворителей

Газовый хроматограф должен быть оснащен следующими блоками:

- испаритель
- детектор
- термостат
- хроматографическая колонка
- источник газа-носителя
- генератор чистого водорода (для пламенно-ионизационного детектора)
- безмаслянный компрессор
- система управления и контроля (компьютер)

Жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

Применяется в следующих видах анализа:

1. Анализ профиля (идентификации и количественного определения) примесей органических веществ в фармацевтическом производстве
2. Применяется для определения средне- и малолетучих веществ
ВЭЖХ-хроматограф должен быть оснащен следующими блоками:
 - устройство ввода пробы
 - насос (с дегазатором)
 - термостат
 - хроматографическая колонка
 - детектор
1. система управления и контроля (компьютер)
2. система пробоподготовки
3. система дистилляции

Жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

Оценка содержания примесей в ЛС:

1. Полуколичественный метод - относительная оценка загрязнения препарата
2. Количественное определение производится в абсолютных единицах и требует наличия стандартных образцов (СО)
 - Официальный СО - фармакопейный стандарт. Это особая серия (партия) лекарственного вещества, приготовленная определенным образом.
 - Такое вещество является основой для создания рабочего стандартного образца (РО).
 - Рабочий стандартный образец - лекарственное вещество установленного качества и чистоты, полученное с помощью основного стандарта и используемое как стандартное вещество в анализе определенных серий, новых лекарственных веществ и новых лекарственных препаратов

Спектроскопические методы анализа

- Предназначены для проверки лекарственных средств на подлинность
- Испытания на подлинность ЛС - комплекс мероприятий, направленных на подтверждение наличия функциональных групп, характерных для данного лекарственного вещества.
- Идентификация указанных групп проводится в основном физико-химическими методами, чаще всего, спектральными

К ним относятся:

- - ИК-спектроскопия в средней области спектра
- - УФ-спектрофотометрия

ИК-спектроскопия

ИК-спектроскопия применяется для:

- определения состава смесей органических и неорганических компонентов (качественный анализ)
- для установления концентраций компонентов (количественный анализ).

Основные параметры ИК-спектра поглощения:

- число полос поглощения,
- их положение (определяемое волновым числом или длиной волны в максимуме поглощения),
- ширина и форма полос,
- величина поглощения в максимуме.

Эти параметры определяются химическим составом и структурой молекул поглощающего вещества

ИК-спектроскопия

- ИК-спектры могут быть записаны для газообразных, жидких и твердых веществ.
- Из твердых веществ приготавливают суспензию в вазелиновом масле, помещаемую между солевыми пластинками из материала, прозрачного в исследуемой области (например, KBr, NaCl).
- Также используется метод приготовления взвесей исследуемого вещества в KBr, называемый еще методом прессования таблеток.
- Жидкие соединения наносят в виде пленки на ИК-прозрачные пластинки.
- Для измерения спектров газообразных соединений используются специальные газовые кюветы.

УФ-спектрофотометрия

- Применение спектрофотометрии в УФ- и видимой областях спектра основано на поглощении электромагнитного излучения соединениями, содержащими хромофорные (например, C=C, C=O) и ауксохромные (OCH₃, OH, NH₂ и др.) группы.
- Поглощение излучения в этих областях связано с возбуждением электронов s-, p- и n-орбиталей и переходами молекул в возбужденные состояния: s : s*, n : s*, p : p*, n : p*.
- Спектр поглощения объекта зависит от его молекулярного состава, что дает широкие возможности для качественного и количественного определения веществ в фармакопейном анализе

УФ-спектрофотометрия

Элементы конструкции УФ-спектрофотометра:

- источник света (ртутные или галогеновые лампы)
- монохроматор - устройство для выделения из всего излучаемого спектра какой-то узкой его части (1-2 нм). Монохроматоры могут быть построены на основе разделяющих свет призм, либо на основе дифракционной решетки
- кюветное отделение с образцом (может быть оборудовано механизмами для термостатирования, перемешивания, добавления веществ непосредственно в ходе процесса измерения)
- регистрирующий детектор

Титриметрические методы анализа

- Титрование - процесс определения количества вещества или точной концентрации раствора объемно-аналитическим путем.
- В титриметрическом анализе определение количества вещества производится по объему раствора известной концентрации, затраченного на реакцию с определяемым веществом.
- При проведении титрования к исследуемому раствору приливают другой раствор точно известной концентрации до окончания реакции.

Титриметрические методы

анализа

- Известно, что объемы растворов, количественно реагирующих между собой, обратно пропорциональны концентрациям этих растворов.
- Чтобы определить концентрацию одного из растворов, надо знать точно объемы растворов, точную концентрацию другого раствора и момент, когда два вещества прореагируют.

Важнейшими моментами титриметрических определений являются:

- - точное измерение объемов реагирующих растворов
- - приготовление растворов точно известной концентрации, с помощью которых производится титрование, так называемых рабочих растворов

Гитриметрические методы

анализа

Исследуемая реакция должна удовлетворять ряду требований:

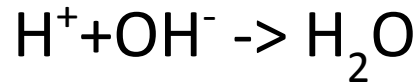
- Реакция должна проходить количественно по определенному уравнению без побочных реакций. Необходимо быть уверенным, что прибавляемый реактив расходуется исключительно на реакцию с определенным веществом.
- Окончание реакции необходимо точно фиксировать, так как количество реактива должно быть эквивалентно количеству определяемого вещества
- Реакция должна протекать с достаточной скоростью и быть практически необратимой, поскольку точно фиксировать точку эквивалентности при медленно идущих реакциях практически невозможно.

Титриметрические методы

анализа

Методы (реакции) титрования:

1. Методы нейтрализации, в основе которых лежит реакция нейтрализации:



Методом нейтрализации определяют количество кислот, оснований, а также некоторых солей.

2. Методы окисления-восстановления (оксидиметрия). Эти методы основаны на реакциях окисления-восстановления. При помощи растворов окислителей определяют количество веществ, являющихся восстановителями, и наоборот.

Титриметрические методы анализа

Методы (реакции) титрования:

3. Методы осаждения и комплексообразования, основанные на осаждении ионов в виде труднорастворимых соединений и на связывании ионов в малодиссоциированный комплекс.

4. Методы неводного титрования.

Приборы для титрования:

Автоматические титраторы, позволяющие определить точку эквивалентности реакции при помощи различных оптических и/или электрохимических датчиков

Титриметрические методы анализа

Способы титрования:

- прямое, когда при титровании происходит реакция между титруемым веществом и рабочим раствором
- обратное, когда к определяемому раствору добавляют заведомый избыток (точно отмеренное количество) раствора известной концентрации, и избыток этого количества оттитровывают рабочим раствором
- заместительное, когда рабочим раствором титруют продукт реакции определяемого вещества с каким-либо реактивом.

Вопросы для самоконтроля

1. Виды проб при аналитическом контроле качества. Метод квартования (подготовка средней пробы).
2. Взвешивание. Погрешность при взвешивании образцов.
3. Определение влажности. Оборудование и порядок проведения анализа.
4. Ситовой анализ. Оборудование, обозначение фракций частиц.
5. Понятие теста на растворение. Системы с ручным отбором проб, полуавтоматические и автоматические. «offline» и «online»- детектирование
6. Тест на распадаемость. Определение распадаемости по ГФ XI.
7. Тесты на прочность и истираемость, приборы для тестирования.
8. Основные методы хроматографического анализа.
9. Газовая хроматография. Использование ГХ при проведении анализа ЛС. Основные элементы в устройстве газового

Вопросы для самоконтроля

10. Жидкостная хроматография. Полуколичественный и количественный методы анализа. Стандартные образцы
11. Основные элементы в устройстве жидкостного хроматографа.
12. ИК-спектроскопия. Основные параметры ИК-спектров поглощения.
13. Подготовка жидких, твердых и газообразных веществ для ИК-анализа.
14. УФ-спектрофотометрия. Полосы поглощения для различных областей спектра.
15. Основные элементы конструкции УФ-спектрофотометра.
16. Титриметрический анализ. Требования к исследуемой реакции
17. Титриметрический анализ. Методы титриметрического анализа
18. Титриметрический анализ. Способы титрования.

Благодарю за внимание!