

ПОДБОР СТАНДАРТНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ КВАЛИФИКАЦИИ ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКОГО ОБОРУДОВАНИЯ

Бевз Е. В.^{1,2}, Леонтьев Д. А.^{1,2}, Воловик Н. В.¹, Ващенко О. В.³, Будьянская Л. В.³

¹Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», г. Харьков, Украина

²Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

³ Институт сцинтилляционных материалов НАНУ, г. Харьков, Украина

Методы термогравиметрического анализа (ТГА) позволяют решать ряд задач при аттестации стандартных образцов (СО), в том числе фармацевтических (ФармСО). Важной особенностью ТГА является то, что он позволяет работать с очень маленькой навеской материала для аттестации СО (МдА) – примерно до 1.5 мг.

Эффективность применения ТГА для определенной задачи во многом определяется наличием СО для квалификации используемого оборудования. СО используют для калибровки или верификации оборудования, при этом в любом случае – для подтверждения пригодности этого оборудования для решения конкретной задачи.

Типичными задачами, которые решает ТГА при аттестации ФармСО, является определение суммы летучих примесей (для установления аттестованного значения методом массового баланса) и изучение однородности СО (для случаев, когда летучие примеси являются маркерным компонентом для неоднородности СО).

Важной задачей применения СО для квалификации оборудования является демонстрация предельных метрологических характеристик измерительного оборудования для определенной задачи. В случае неудовлетворительных или сомнительных результатов, полученных при анализе МдА, наличие таких СО позволяет принимать обоснованное решение о том, были ли они связаны со спецификой объекта анализа (например, его неоднородность) или с плохой работой прибора (например, плохая сходимостью результатов по техническим причинам, не связанным со свойствами тестируемого образца). Во втором случае проводится ремонт или профилактическое обслуживание оборудования.

При аттестации ФармСО проблемой подбора СО для квалификации оборудования являются высокие метрологические требования к ФармСО, а значит и к СО для квалификации. СО должен содержать летучие примеси (обычно воду) в большом количестве, чтобы обеспечить высокое соотношение сигнал/шум (потеря в массе по отношению к взятой навеске).

Таковыми свойствами обладают кристаллогидраты. ФармСО считаются однородными, если доверительный интервал для индивидуальных значений содержания летучих примесей не превышает 0.5%. При этом эффекты неоднородности для фармацевтических субстанций (органических веществ – кристаллогидратов) начинают проявляться при навеске менее 0.5 г. Увеличение навески в 2 раза эквивалентно усреднению двух независимых результатов анализа, т.е. может приводить к уменьшению варьирования от неоднородности в $\sqrt{2}$ раз. Поэтому достаточно сложно подобрать МдА, который бы содержал много воды и при этом был достаточно однородным на уровне минимально используемых навесок ФармСО (менее 50 мг и вплоть до 5 мг).

Европейская фармакопея (Ph.Eur.) аттестовала СО амоксициллина тригидрата, в том числе предназначенного для квалификации ТГА, для задачи определения летучих примесей при контроле качества лекарственных средств. Однако данный СО непригоден для квалификации ТГА для задач определения однородности ФармСО, предназначенных для количественного определения. Для СО амоксициллина тригидрата для метода ТГА нормируется характеристика $RSD = 0.85\%$ содержания летучих примесей для навески около 130 мг. Другие СО,

используемые для квалификации ТГА, которые предлагают производители оборудования, не предусматривают количественную стандартизацию таких характеристик.

В связи с этим актуальной является аттестация СО, которые позволяют получать предельные метрологические характеристики приборов ТГА для задач аттестации ФармСО.

Поэтому целью нашей работы являлся подбор МДА СО для квалификации ТГА для определения предельных метрологических характеристик в условиях решения задач аттестации ФармСО. МДА должен отвечать следующим требованиям:

- быть достаточно однородным, чтобы определять метрологические характеристики прибора для реальных навесок, используемых для аттестации ФармСО;
- иметь высокое содержание летучих примесей по отношению к массе основного вещества;
- потеря в массе при высушивании должна происходить в диапазоне температур, характерном для фармацевтических субстанций;
- быть нелетучим, стабильным и т.д., чтобы обеспечивать отсутствие мешающих влияний, т.е. обеспечивать получение предельных метрологических характеристик, обусловленных исключительно качеством работы прибора.

Помимо наличия обязательных функциональных характеристик, желательно, чтобы МДА отвечал требованиям «идеального» СО – быть безопасным в работе для персонала, простым и недорогим в изготовлении, безопасным для окружающей среды. Дополнительным преимуществом МДА является возможность его повторного использования после регидратации в стандартизованных условиях.

Исходя из сформулированных требований были выбраны следующие кандидаты – МДА СО для верификации ТГА для задачи определения содержания летучих примесей: метилцеллюлоза; ампициллина тригидрат и магния стеарата дигидрат. Предварительно образцы были искусственно гидратированы в условиях 100% влажности до достижения постоянной массы.

Термические свойства МДА исследовали методом термогравиметрического анализа (ТГА) с помощью термоаналитической установки Mettler TA 3000 (Mettler, Швейцария).

Данные термического анализа показали, что метилцеллюлоза не подходит для поставленной задачи, так как не является однородной на уровне навески 50 мг. Попытка гомогенизации МДА не привела к желаемому результату.

Ампициллина тригидрат может служить потенциальным стандартом, так как полученные результаты определения стабильны (дегидратация происходит при 107 °С, потеря массы соответствует десорбции сразу всех 3-х молекул воды). Однако ампициллина тригидрат – антибиотик пенициллинового ряда, работа с которым опасна для персонала.

При нагревании МДА магния стеарата дигидрата в диапазоне 30 ÷ 100 °С происходит его плавление и дегидратация с выделением 2.0 молей воды на моль стеарата.

Пик дегидратации при скорости сканирования 1 °С/мин соответствует температуре 78,6 °С. По предварительным результатам, для навески порядка 5 мг при потере 2 молекул воды (кристаллизационная вода, около 6% по отношению к массе магния стеарата дигидрата) RSD составляло около 0.26% для 6 параллельных определений.

Интересно отметить, что используемая навеска в 26 раз меньше, чем используемая для СО Ph. Eur. амоксициллина тригидрата.

Таким образом, магния стеарат показал себя перспективным МДА для определения потери в массе при высушивании для целей аттестации ФармСО. Требуется проведение дальнейших работ для установления его метрологических характеристик как СО и установления предельных возможностей метода ТГА для аттестации фармацевтических СО.