

ВАЖКІ МЕТАЛИ

БЛАЖЕСВСЬКИЙ М.С.

Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна

Важкі метали (В.м.) – це допустимо-нормовані за вмістом неспецифічні технологічні домішки лікарських речовин або реактивів, котрі належать до групи загальних технологічних домішок. У фармакопеях різних країн оцінку допустимих рівнів домішок **В.м.** здійснюється за стандартом, котрий являє собою гетерогенну систему з сульфідом або тіоацетамідом плюмбуму (PbS або Pb(тіоацетамід)₂). Разом з тим ні в одній фармакопеї світу немає визначення терміну (дефініції) **В.м.** У науковій літературі з екології, біохімії, проблемам мікроелементозів (захворювань пов'язаних з дефіцитом або, навпаки, надлишковим вмістом мікроелементів) до **В.м.** відносять метали з високим значенням атомної маси. При такому підході до цієї групи слід було б віднести рубідій (Rb) та цезій (Cs), атомні маси котрих (132,9 та 85,5 г/моль) перевищують такі міді, кадмію, хрому, кобальту, котрі традиційно вважаються **В.м.** Автори фармакопейні статті «**В.м.**» (USP-24) включили в групу металів (Pb, Hg, Bi, As, Cd, Ag, Cu, Mo, Sb, Sn, Co) амфотерні елементи – As, Sb та Bi, котрі, хоча і утворюють сульфіді темного кольору, не проявляють типових металічних властивостей. У низці випадків поняття **В.м.** визначають як кольорові метали з густиною, більшою, ніж у Fe та відносять до них Pb, Cu, Zn, Ni, Cd, Co, Sb, Sn, Bi, Hg. Але і це визначення містить протиріччя, оскільки густини Zn, Sb та Sn менші за густину Fe. Беручи до уваги густину, з переліку USP-24 до **В.м.** слід віднести лише такі : Hg, Pb, Ag, Co, Ni, Cd – їх густини дійсно більші за таку Fe. Крім розглянутої термінологічної непевності, у фармацевтичному аналізі існує проблема, обумовлена різним забарвленням сульфідів катіонів, вміст яких визначають еталонним хімічним методом за зависсю і/або осадом чорного стандарту сульфідів або тіоацетаміду Pb. Забарвлення сульфідів кадмію (CdS – жовте), цинку (ZnS –

біле), мангану (MnS – тілесного кольору) та низки інших не дозволяє виявити їх еталонним методом. Більше того, присутність у випробуваному зразку йонів Cd^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} буде заважати визначенню домішок елементів, які утворюють чорні або темно-коричневі сульфідні.

ДФУ виділяє вісім загальних технологічних домішок, а саме : «хлориди», «сульфати», «амоній», «кальцій», «цинк», «залізо», «**В.м.**» та «миш'як». **В.м.** належать до токсичних домішок. Джерелами забруднення загальними технологічними домішками лікарських речовин та хімічних реактивів, зокрема **В.м.**, є хімічне технологічне обладнання : реактори, продуктопроводи, кристалізатори тощо.

На стадіях опрацювання технології виробництва, доклінічних та клінічних досліджень і формується певний рівень вмісту домішок, гарантуючий безпечно та ефективно застосування лікарського засобу за умов оптимальної собівартості його виробництва. Контроль загальних технологічних домішок, в тім числі **В.м.**, здійснюється лише в лікарських речовинах викладеними у ДФУ хімічними уніфікованими методами з використанням хімічних реакцій осадження або кольорових реакцій, котрі є специфічними для певної домішки, високочутливими та достатньо відтворюваними. **В.м.** в нерозчинних у воді органічних речовинах визначають після попереднього їх озолення. Добуту золу розчиняють у кислоті та доводять водою до 10 мл, після чого виконують випробування. Для різних лікарських речовин межа вмісту домішки (C_n) може бути різною, але єдиною для даної речовини. На відміну від цього у технічному аналізі хімічних реактивів та продуктів кожний реактив має декілька кваліфікацій, кожній з яких відповідає своя величина нормованої межі вмісту даної домішки. Якість продукції розрізняють лише за наявністю домішок. Присвоєння кваліфікації даної партії хімічного продукту здійснюється ЦЗЛ за результатами контролю його чистоти еталонним методом.

У фармакопейному та технічному аналізі відповідно до вимог до чистоти на лікарський засіб виробника (ФСП) та НТД на хімічні реактиви відповідно існують науково обґрун-

товані норми з контролю загальних технологічних домішок в тім числі В.м., за котрими оцінюють придатність лікарського засобу чи реактиву для застосування в медицині та фармацевтичній практиці. Раціональний підхід до нормування випробувань на чистоту повинен враховувати фармакологічні властивості домішок, з одного боку, та економічні показники виробництва лікарської речовини, - з іншого.

У фармакопейному аналізі на лікарську речовину завжди нормується єдина межа вмісту певної домішки. На відміну від цього при нормуванні чистоти хімічних реактивів нормується декілька меж вмісту даної домішки відповідно до кількості кваліфікацій хімічного реактиву. Норми та випробування на чистоту вводяться для загальних технологічних домішок, в тім числі **В.м.**, наявність котрих може вказати на відхилення від правил організації виробництва. Вибір норм та аналітичних методів контролю чистоти визначається природою домішки. Допустиму межу певної домішки встановлює розробник лікарського засобу у процесі складання НТД з урахуванням двох основних факторів : безпечності та ефективності впровадженого лікарського засобу, з одного боку, та економічності його виробництва, з іншого.

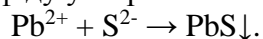
За способом визначення всі домішки поділяються на дві групи : визначувані еталонним та безеталонним методами. Еталонним називають метод, в якому не використовується стандартний розчин визначуваної домішки. Безеталонний – метод, в якому не використовують еталонний розчин визначуваної домішки.

Так, концентрація еталонного розчину загальної технологічної домішки – «заліза» та чутливість реакції, котра покладена в основу виявлення йонів Fe (III), становлять 0,0003% та 0,00005 % відповідно. Нижня межа об'єму виготовленого розчину для випробувань має бути 10 мл. Наважка, зазвичай 0,1 г, береться з точністю $\pm 0,01$ г. Нормована відносна помилка еталонного методу контролю чистоти становить $\pm 10\%$.

Безеталонний метод визначення можна розглядати як граничний випадок еталонного методу : позитивна реакція на пе-

вну домішку вказує на те, що концентрація домішки у випробуваному розчині більша, ніж чутливість цієї реакції, і, навпаки, відсутність якісної реакції вказує на те, що вона менша за чутливість реакції. Вирішуючи питання про наявність або відсутність якісної реакції, випробуваний розчин після додавання до нього реактиву, котрий викликає якісну реакцію, також порівнюють, але не з еталонним розчином, а з досліджуваним, до якого додані всі реактиви. за винятком останнього, котрий викликає якісну реакцію. Якщо у ФС говориться про те, що випробуваний розчин не повинен давати реакцію на певну домішку, це не означає, що вона повністю відсутня у препараті. У цьому випадку також нормується межа вмісту домішки у препараті, але не у вигляді числового значення, а як прояв за певних умов. Відносна помилка безеталонного методу становить 25%. Тому перевагу надають більш точному еталонному методу. Особливо це стосується токсичних загальних домішок – **В.м.** Тому для визначення **В.м.** використовують еталонні методи, в яких концентрації еталонних розчинів Pb^{2+} -йону рівні чутливості відповідної реакції.

В основу методу визначення домішок **В.м.** покладено реакцію утворення їх сульфідів, котрі мають практично однакове чорне або буре забарвлення. Як еталонну сіль при випробуваннях на присутність солей **В.м.** використовують ацетат плюмбуму, оскільки розчинність PbS у порівнянні з сульфідами інших **В.м.** мінімальна. Реакцію проводять в слабко кислому середовищі у присутності ацетатної кислоти. Випробування необхідно виконувати під тягою, оскільки у кислому середовищі із натрій сульфїду утворюється токсичний H_2S :



Осад формується відносно швидко, і темне мутніння спостерігають через хвилину після додавання розчину натрій сульфїду. Спостереження проводять по осі пробірок, розміщених на білому папері. Під час аналізу нерозчинних у воді органічних лікарських речовин домішки **В.м.** після оголення визначають в присутності сульфатної кислоти. Зольний залишок обробляють ацетатом амоніаку, нейтралізованим за фенолфталеїном розчином натрій гідроксиду, а відтак фільтрують.

При такій обробці сульфати **В.м.** розчиняються з утворенням ацетатів. Визначенню **В.м.** із зольного залишку наявність солей феруму не заважає, оскільки вони переходять у нерозчинні гідроксиди. Із отриманого фільтрату готують випробуваний розчин і відкривають домішки **В.м.** рекомендованим вище хімічним методом.

*Випробування на солі **В.м.** розчинів лікарських речовин.* До 10 мл випробуваного розчину, доведеного попередньо, якщо необхідно, до нейтральної або слабко кислої реакції ацетатною кислотою або розчином натрій гідроксиду, додають 1 мл розбавленої ацетатної кислоти, 1-2 краплі розчину натрій сульфіді і через 1 хв порівнюють з еталоном, котрий складається з 10 мл 0,00005 % розчину Pb^{2+} -йону та такої ж кількості реактивів, котрі додано до випробуваного розчину. У порівнюваних розчинах допускається слабка опалесценція від сірки, що виділяється з полісульфідів – домішок у розчині натрій сульфіді.

*Випробування на солі **В.м.** зольного залишку органічних препаратів.* Зольний залишок, добутий після спалювання органічної речовини за допомогою сульфатної кислоти, обробляють при нагріванні 1 мл насиченого розчину амоніаку ацетату, нейтралізованого розчином натрій гідроксидом за фенолфталеїном до слабко-рожевого забарвлення, додають 4 мл води, а відтак фільтрують в пробірку через фільтр невеликого діаметру. Тигель і фільтр промивають 5 мл води. В одержаному розчині **В.м.** визначають, як вказано вище. Для компенсації **В.м.**, котрі містяться у сульфатній кислоті, еталонний розчин готують таким чином. У тигель поміщають сульфатну кислоту у кількості, взятій для спалювання препарату, а відтак поступають, як з випробуваним препаратом, але промивання здійснюють лише 4 мл води, після чого до фільтрату додають 1 мл еталонного розчину. Концентрація домішки в еталонному розчині дорівнює 0,00005%.

Літ. Плетнева Т.В., Потапова Н.И., Скальный А.В., Елисеева Ю.А., Самылина И.А., Сыроешкин А.В. Тяжелые металлы и стандартизация настоек. Фармация. – 2004. - № 4. –С. 9-10. Листов С.А., Арзамасцев А.П. Примеси