

**ДОБІР ТА АТЕСТАЦІЯ ФАРМАКОПЕЙНОГО СТАНДАРТНОГО ЗРАЗКУ  
ДЛЯ КВАЛІФІКАЦІЇ ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНОГО ОБЛАДНАННЯ**

**<sup>1,2</sup>Бевз О.В., <sup>1,2</sup>Леонтєв Д.А., <sup>3</sup>Ващенко О.В., <sup>2</sup>Воловик Н.В., <sup>1</sup>Криванич О.В.**

<sup>1</sup>*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

<sup>2</sup>*Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків, Україна*

<sup>3</sup>*Інститут сцинтиляційних матеріалів НАНУ, м. Харків, Україна*

bevz.helen@gmail.com

Методи термогравіметричного аналізу (ТГА) дозволяють вирішувати ряд завдань та є широко застосовуваними при атестації стандартних зразків (СЗ), в тому числі фармацевтичних, та при проведенні контролю якості лікарських засобів (КЯ ЛЗ), тому основним завданням є отримання достовірних результатів при проведенні аналітичних робіт. Безумовно, такі результати можуть бути одержані тільки при використанні лабораторного обладнання, яке має необхідні технічні (експлуатаційні) властивості та метрологічні характеристики, правильно налагоджене і функціонує. Отже, відповідно до вимог належної практики для фармацевтичних лабораторій з контролю якості (Good Practices for Pharmaceutical Quality Control Laboratories), а також технічним звітах ВООЗ (WHO Technical Report Series) в лабораторіях обов'язково повинні проводитись регулярні калібрування, верифікація і кваліфікація обладнання, основною метою якої є одержання впевненості у правильності проведених вимірювань і достовірності їх результатів [4].

Ефективність застосування ТГА для певної задачі багато в чому визначається наявністю СЗ для кваліфікації використовуваного обладнання. СЗ використовують для калібрування або верифікації обладнання, при цьому в будь-якому випадку – для підтвердження придатності цього обладнання для вирішення конкретного завдання [2].

При атестації фармацевтичних стандартних зразків (ФармСЗ) проблемою підбору СЗ для кваліфікації обладнання є високі метрологічні вимоги до ФармСЗ, а значить і до СЗ для кваліфікації. СЗ повинен містити леткі домішки (зазвичай воду) у великій кількості, щоб забезпечити високе співвідношення сигнал / шум (втрата в масі по відношенню до взятої наважки). Такі властивості характерні для кристалогідратів. ФармСЗ вважаються однорідними, якщо довірчий інтервал для індивідуальних значень вмістів не перевищує 0.5%. При цьому ефекти неоднорідності для фармацевтичних субстанцій (органічних речовин – кристалогідратів) починають проявлятися при наважці менше 0.5 г. Збільшення наважки в 2 рази еквівалентно усередненню двох незалежних результатів аналізу, тобто може призводити до зменшення варіювання від неоднорідності в  $\sqrt{2}$  раз. Тому досить складно дібрати МдА, який би містив багато води і при цьому був достатньо однорідним на рівні мінімально використовуваних наважок ФармСЗ (менше 50 мг і аж до 5 мг) [1].

СЗ, використовувані для кваліфікації ТГА, які пропонують виробники обладнання та зазначені в міжнародних каталогах фармацевтичних стандартних зразків, не передбачають кількісну стандартизацію характеристик.

Тому метою нашої роботи був добір МдА СЗ для кваліфікації методу ТГА для визначення граничних метрологічних характеристик в умовах вирішення завдань атестації ФармСЗ.

Окрім наявності обов'язкових функціональних характеристик, бажано, щоб МдА відповідав вимогам «ідеального» СЗ – бути безпечним в роботі для персоналу, простим і недорогим у виготовленні, безпечним для навколишнього середовища. Додатковою перевагою

МДА є можливість його повторного використання після регідратації в стандартизованих умовах.

Виходячи зі сформульованих вимог було обрано такі кандидати – МДА для верифікації ТГА для задачі визначення вмісту летких домішок: метилцелюлоза; ампіциліну тригідрат, кальцію оксалату моногідрат і магнію стеарату дигідрат. Попередньо зразки метилцелюлози, кальцію оксалату моногідрату та магнію стеарату дигідрату були штучно гідратовані в умовах 100% вологості до досягнення постійної маси.

Проте, метилцелюлоза не придатна для цього завдання, оскільки є неоднорідною. Ампіцилін тригідрат дає прийнятні результати, однак ця речовина – антибіотик пеніцилінового ряду, робота з яким небезпечна для персоналу. При нагріванні МДА магній стеарату дигідрату до 100°C відбувається його плавлення і дегідратація з виділенням 2.0 молей води на моль стеарату. Це робить його потенційно прийнятним як МДА. Однак магнію стеарат не є індивідуальною речовиною, що може призводити до проблем при заміні серії МДА.

Кальцію оксалату моногідрат використовується як СЗ для кількісного визначення кальцію, але він є недоступний як реактив. Тому зразок отримували в лабораторних умовах за методом Каха [3]. В якості вихідних продуктів використовували комерційно доступні реактиви: амонію оксалат, кальцію хлорид, спирт етиловий 96% (класу «Люкс»). В мірну колбу на 500 мл до 120 мл 0,25 М розчину кальцію хлориду додавали 100 мл 0,25 М амонію оксалату і доводили водою очищеної до мітки. Залишали для осадження на 30 хв, потім осад збирали фільтруванням через мембранний скляний фільтр grade GF / В з діаметром пір до 1 мкм. Осад на фільтрі промивали спиртом етиловим, сушили на повітрі, а потім при 100-105 °С висушували до постійної маси. Отримані ТГА та ДТГ криві мають три різні піки: перший (<50°C, відбиває десорбцію гігроскопічної води); другий, малоінтенсивний (~ 70°C, відносне зменшення маси ( $\Delta m$ )= -0,4%, не ідентифікований); третій (~ 180°C,  $\Delta m$ ~13%) відповідає втраті 1 моля води на моль  $\text{CaC}_2\text{O}_4$ , що свідчать про його моногідратну форму).

Залишкові розчинники видалялись дуже повільно, наявне «плече» на термограмі заважало прецизійному та правильному визначенню летких домішок. Було прийнято рішення провести насичення водою зразків в умовах 100% відносної вологості й кімнатної температури для МДА, попередньо висушеного при 180°C до постійної маси. Унаслідок цього в зразку різко збільшилася кількість гігроскопічної води (близько 40%), а кількість кристалізаційної води залишалася такою ж, як і в зразках без насичення – близько 12%. Гігроскопічна вода повністю видаляється при нагріванні зразка до 100°C.

МДА кальцію оксалат моногідрат після висушування та повторної гідратації витримує вимоги щодо СЗ (невизначеність не перевищує 0,5%), тому він запропонований як ФСЗ ДФУ для кваліфікації термогравіметричного обладнання для завдань атестації стандартних зразків та контролю якості лікарських засобів.

### Література

1. Изучение возможности применения термогравиметрического анализа для определения летучих примесей для аттестации стандартных образцов / Д. А. Леонтьев и др. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016. № 2(2). С. 10-15.
2. Нестерчук М. М., Лебединець В. О., Бурсаков А. В. Кваліфікація обладнання в лабораторіях фармацевтичного профілю. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*. 2009. № 6. С. 17-22.
3. Sandell E. B., Kolthoff I. M. Studies in coprecipitation. III. The water content of calcium oxalate monohydrate. *J. Phys. Chem.* 1933. № 37 (2). P. 153-170.
4. WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories. Geneva : World Health Organization, 2010. 49 p.