

# Контроль качества фармацевтических препаратов





## Компания Metrohm...

- мировой лидер в автоматическом титровании
- единственная компания, которая предлагает весь спектр оборудования для ионного анализа – титрование, вольтамперометрию, ионную хроматографию – из одних рук
- Швейцарская компания, которая производит оборудование исключительно в Швейцарии
- предоставляет 10-летнюю гарантию на химические подаватели для ионной хроматографии
- обеспечивает методическую поддержку при решении ваших задач
- предлагает более 1300 различных методик в свободном доступе
- оказывает поддержку через региональных представителей и сеть региональных сервисных центров
- не размещает свои акции на бирже, а находится в собственности фонда
- руководство корпорации ставит интересы заказчиков и сотрудников выше необходимости максимизировать прибыль

## Metrohm – адаптированные методики для фармацевтической промышленности

### **Регулирующие органы устанавливают жесткие требования стандартов**

Для обеспечения качества и безопасности лекарственных средств регулирующие органы разных стран мира устанавливают жесткие требования стандартов для фармацевтической промышленности. Это задокументировано в фармакопеях в виде официальных сборников установленных фармацевтических правил. Они используются в качестве законодательных инструментов защиты прав потребителей для гарантии безопасного использования лекарств. В правилах устанавливаются процедуры измерения и испытания, используемые в аналитических лабораториях для идентификации лекарств и проверки их соответствия утвержденным требованиям.

Для соблюдения стандартов высокого качества и безопасности необходимо использовать надежные приборы и достоверные методы.

### **Положитесь на нас!**

Являясь лидирующим производителем приборов для химического анализа, мы хорошо знаем все проблемы, стоящие перед аналитическими лабораториями. Именно поэтому мы предлагаем не только самое совершенное оборудование, но также и готовые решения для конкретных задач. Ваши партнеры, работающие в Metrohm – опытные профессионалы, разработавшие для вас специальные приложения, готовы оказать помощь в решении любого вопроса по обеспечению соответствия нормативным требованиям.

Давайте рассмотрим решения, предлагаемые компанией Metrohm как для решения общих задач контроля качества в фармацевтической промышленности, так и для решения конкретно ваших задач, с целью гарантировать качество и безопасность ваших продуктов. Обратитесь к нам!



# Химический анализ фармацевтических препаратов

04

## История фармацевтики

Поиск лекарственных средств имеет ту же древнюю историю, что и само человечество. Существуют доказательства того, что первые развитые цивилизации (Китай, Индия, Месопотамия, Египет) активно использовали в медицинских целях лекарства растительного, минерального и животного происхождения. Систематическое описание лекарств было дано нам представителями Древней Греции (Гиппократ, Теофаст) и Римской Империи (Диоскорид, Гален). Эти знания были адаптированы арабскими учеными (Авиценна) и получили дальнейшее развитие. Длительное время эти знания служили важной основой медицины. И так было до 16-го столетия, послужившего рубежом для отхода от представлений древности. Типичным представителем нового направления был Парацельс, который в 1537 г. сказал замечательную фразу: «Лишь доза превращает лекарство в яд» («dosis sola facit venenum»).

## Путь к органическим синтетическим лекарствам

Появление органической химии в начале 19-го века дало начало изменениям, важность которых трудно переоценить. В то время как ранее лекарственное лечение было ограничено главным образом природными веществами и неорганическими химикатами, теперь началась разработка органических синтетических лекарств с использованием в качестве шаблонов веществ, выделенных из лекарственных растений. Беспрецедентные успехи в органическом синтезе за очень короткое время привели к созданию большого числа синтетических активных ингредиентов. В данном контексте исследователи смогли добиться более углубленного понимания взаимосвязей между химической структурой и биологическим действием этих веществ.

## Определение активных ингредиентов, наполнителей и примесей

Фармацевтический анализ предоставляет информацию по идентификации, чистоте, содержанию и стабильности исходных материалов, наполнителей и активных фармацевтических ингредиентов (API). Существуют различия между анализом чистых активных ингредиентов, используемых для лечения, облегчения течения, предотвращения или идентификации заболеваний и болезней (анализ активных ингредиентов) и анализом медицинских препаратов. Препараты могут быть в различных формах (мази, настойки, таблетки, лосьоны, суппозитории, растворы для инъекций, капли и т.д.) и содержать как фармацевтически активное вещество, так и по меньшей мере один фармацевтический наполнитель. Примеси обычно возникают как побочные продукты при синтезе активного ингредиента; они контролируются в соответствии с указаниями ICH (Международной конференции по координации технических требований для регистрации фармпрепаратов для лечения людей) и фармакопей.

## Фармакопеи обеспечивают безопасность лекарств

Согласно Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) технические требования и методы испытаний для стандартно используемых активных ингредиентов и наполнителей подробно описаны в национальных фармакопеях более чем 38 государств. В качестве примеров можно назвать Фармакопею США (USP), Фармакопею Европы (Ph.Eur.), которая стала результатом согласования нормативов ряда отдельных государств, и Фармакопею Японии (JP). Эти фармакопеи являются официальными сборниками и содержат нормативные требования относительно идентичности, содержания, качества, чистоты, упаковки, хранения и маркировки активных фармацевтических ингредиентов и других продуктов, используемых в терапевтических целях, и совершенно необходимы всем, кто хочет производить, испытывать или поставлять на рынок медицинские продукты.



## Методы испытаний и монографии USP-NF



Компания Metrohm является компетентным партнером по всем вопросам, касающимся химико-фармацевтического анализа и валидации аналитических методов. Наряду с соблюдением ряда официальных указаний, приборы и приложения Metrohm отвечают методам испытаний для контроля качества продукции, перечисленным в наиболее важных фармакопеях.

В соответствии с работой по согласованию нормативов Фармакопейной дискуссионной группы (PDG), информация в данной брошюре, заменяя не упомянутые здесь фармакопеи, относится главным образом к избранным методам испытаний и

монографиям USP. Национальный Формуляр (NF) является официальным сборником стандартов для наполнителей и растительных лекарств.

### Структура фармакопеи USP-NF

Наряду с описанием различных аналитических методов в общем разделе USP-NF, в основном разделе содержатся общеприменимые стандарты в виде монографий на активные ингредиенты (USP) и наполнители (NF). В более новых текстах (начиная с 1997) также содержится список возможных примесей, которые могут определяться с помощью описанных методов испытаний.

### Методы испытаний, упомянутые в монографиях USP-NF (USP 32-NF 27)

Параметр	Монография USP	Число ссылок в монографии	Метод испытания	Стр.
Значение pH	USP<791>	В 1328 USP-монографиях В 68 NF-монографиях	Измерения pH	6
Электропроводность	USP<645>	Сверхчистая вода для фармацевтического использования	Кондуктометрические измерения	6
Различные активные ингредиенты	USP<541>	В 127 USP-монографиях В 51 NF-монографиях	Титрование	7-9
Содержание воды	USP<921> Метод I	В 616 USP-монографиях В 98 NF-монографиях	Титрование по методу Карла Фишера	10-11
Различные активные ингредиенты	USP<621>/USP<1065>	В 27 USP-монографиях В 3 NF-монографиях	Ионная хроматография	16-17
Различные активные ингредиенты	USP<801>	В 8 USP-монографиях	Полярография	18-19
Тиомерсал	USP<341>	Определение антимикробных препаратов	Полярография	19
Значение pH, электропроводность и параметры, которые могут быть определены с помощью титрования и вольтамперометрии	Требования производственных процессов	Различные	Анализ процесса	20-21



## Вода в фармацевтике (вода для инъекций)

### Значение pH

867 pH-модуль обладает всем необходимым для измерения величины pH в соответствии с USP<791>. Полное соответствие требованиям FDA 21 CFR часть 11, при управлении с Сенсорной Панели 900 Touch Control и ПО *tiamo*<sup>TM</sup>. При работе с Сенсорной Панели 900 Touch Control возможно выполнения теста электрода. Электропроводность и значение pH могут быть измерены в одном стакане, если модуль кондуктивности 856 Conductivity Module объединен с 867 pH Module.

### Электропроводность

К измерению электропроводности воды для фармацевтического использования (воды для инъекций) применяются особенно строгие требования согласно USP<645>. Наряду с высочайшим уровнем точности должны быть соблюдены все требования FDA 21 CFR часть 11. 856 Conductivity Module вместе с Сенсорной Панелью 900 Touch Control и ПО *tiamo*<sup>TM</sup> полностью гарантируют соответствие этим требованиям.

### Ячейка измерения электропроводности (нержавеющая сталь) с Pt 1000

Эта измерительная ячейка была разработана исключительно для измерений в воде с очень низкой электропроводностью. Надежная и простая для очистки конструкция из нержавеющей стали идеально подходит для значений электропроводности <300 мкСм/см, т.е. для измерений характеристик воды для фармацевтического использования.



Благодаря простоте и точности процедуры, большая часть определения содержания препаратов, описанных в монографиях, проводится с использованием методов титрования, например, в соответствии с USP<541>. Принимая во внимание новейшие методологические знания, компания Metrohm разработала сотни методов титрования с использованием электродов Metrosensor, на базе Фармакопеи США (USP) и Европы (Ph.Eur.).

Некоторые более старые методы USP зачастую требуют достаточно больших навесок образцов с последующим расходом титранта вплоть до 50 мл. Следуя указаниям Ph.Eur., компания Metrohm значительно снизила навески образцов, что привело к снижению расхода титрантов до 10 мл.

Все методы должны работать таким образом, чтобы вы могли адаптировать их в своей аналитической лаборатории в качестве SOP (стандартных рабочих процедур).

Кислотно-основное титрование в водной среде	Титрование с кислотами или щелочами Обратное титрование
Кислотно-основное титрование в неводной среде	<p><b>Щелочные титранты</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>В этаноле с добавлением HCl</li> <li>В диметилформамиде (DMF)</li> <li>В ацетоне</li> <li>В пиридине</li> <li>В этаноле или в метаноле</li> <li>В специальных растворителях</li> </ul> <p><b>Кислотные титранты</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>В ледяной уксусной кислоте, с HClO<sub>4</sub></li> <li>В ледяной уксусной кислоте / уксусном ангидриде, с HClO<sub>4</sub></li> <li>В ледяной уксусной кислоте с ацетатом ртути, с HClO<sub>4</sub></li> <li>В ледяной уксусной кислоте / метил этил кетоне, с HClO<sub>4</sub></li> <li>В муравьиной кислоте / в ледяной уксусной кислоте или уксусном ангидриде с HClO<sub>4</sub></li> <li>В других растворителях или в смесях растворителей</li> </ul>
Окислительно-восстановительное титрование	<ul style="list-style-type: none"> <li>Йод / тиосульфат (иодометрия)</li> <li>Йод / арсенит (иодометрия)</li> <li>Диазотирование с NaNO<sub>2</sub></li> <li>Se(IV) (цериметрия)</li> <li>KBrgO<sub>3</sub> (броматометрия)</li> <li>KMnO<sub>4</sub> (перманганатометрия)</li> <li>KIO<sub>3</sub></li> <li>Редуцирующие сахара</li> </ul>
Осадительное титрование	<ul style="list-style-type: none"> <li>AgNO<sub>3</sub> (аргентометрия)</li> <li>Титрование ПАВ</li> </ul>
Фотометрическое титрование	Фотометрическое титрование с EDTA (хелатометрия / комплексонометрия)
Характерные показатели масел и жиров	<ul style="list-style-type: none"> <li>Кислотное число и свободные жирные кислоты (FFA)</li> <li>Гидроксильное число</li> <li>Йодное число</li> <li>Пероксидное число</li> <li>Число омыления</li> </ul>

## Titrandо – думающий титратор с безграничной надежностью

За счет своей модульной конструкции система Titrandо может быть оптимально адаптирована к любому методу титрования. Эта система соответствует требованиям FDA 21 CFR часть 11 независимо от того, используется она как автономный титратор или в комбинации с Сенсорной Панелью 900 Touch Control или ПО *tiamo*<sup>™</sup>.

### Сертифицированные элементы дозирования с “интеллектом”

Дозирующие устройства Metrohm задают новые стандарты в отношении надежности. Незаметный чип данных содержит все данные, необходимые Titrandо для правильного проведения титрования, такие как серийный номер, номер цилиндра, тип реагента, титр, последнее определение титра, срок годности и другую информацию. Кроме того, если выбранный титрант не соответствует титранту, определенному в методе, то пользователю выдается сообщение с просьбой заменить титрант.

### iTrodes –электроды с “интеллектом”

Электроды, используемые для титрования, являются наиболее важным компонентом титровальной системы. Titrandо с iConnect и iTrodes гарантирует полную отслеживаемость результатов анализа вплоть до любого компонента, вовлеченного в анализ. Встроенная микросхема памяти позволяет хранить такие важные данные сенсора, как артикул и серийный номер, данные калибровок, историю проведения калибровок и интервалы калибровки. Все данные сенсора считываются автоматически при подключении электродов iTrode к Titrandо. Если тип электрода не соответствует типу, определенному в методе, то пользователю выдается соответствующее сообщение.

### Титрование в режиме STAT с тандемным дозированием

Определение активности энзимов (липазы, трипсина и т.д.) или кинетики растворения таблеток антацида требуют использования титратора, который быстро достигает предустановленного значения pH и поддерживает заданное значение в течении длительного периода времени постоянным. Тандемное дозирование является функцией, предотвращающей перерывы в дозировании, когда бюретка перезаполняется во время титрования – при этом немедленно начинает работать вторая бюретка. Таким образом можно максимально точно вести мониторинг быстрых реакций с большим потреблением реагентов.



### Гибкость – от отдельного прибора до полностью автоматизированной системы

Увеличение числа образцов, отнимающая много времени пробоподготовка и автономная работа ночью - все это весьма веские причины для использования устройств смены образцов / Автосамплеров. Вместе с автосамплерами 814 USB Sample Processor и 815 Robotic USB Sample Processor XL, Titrandо обеспечивает высокую степень автоматизации при низких затратах на инвестиции. Автосамплер 855 Robotic Sample Processor комбинирует функции автоматического податчика проб с титраторами Titrandо и занимает минимум места на лабораторном столе.

### Пробоподготовка Одним Прикосновением

Приборы Metrohm не только предназначены для проведения самого анализа, но также, могут выполнять наиболее частые операции по пробоподготовке, например система 815 Robotic Soliprep.

#### • Гомогенизация

Гомогенизатор Polytron® PT 1300D, произведенный компанией Kinematica, гарантирует измельчение и гомогенизацию всех образцов до воспроизводимого размера частиц.

#### • Фильтрация

Непосредственно с Robotic Soliprep могут использоваться имеющиеся в продаже шприцевые фильтры со стандартным разъемом Люэра.

#### • Работа с жидкостями

Безграничные возможности по манипулированию жидкостей: от разбавления проб до заданной концентрации до переноса аликвот в герметизированную ячейку.



## *tiamo*<sup>TM</sup> – больше, чем титрование!

*tiamo*<sup>TM</sup> является передовым программным обеспечением управления и сбора данных для титраторов и устройств дозирования, а также для полной лабораторной автоматизации вплоть до работы в клиент-серверной системе. Именно поэтому название *tiamo*<sup>TM</sup> означает «не только титрование!» – *tiamo*<sup>TM</sup> может выполнять значительно больше, чем просто титровать. *tiamo*<sup>TM</sup> – это сеть устройств титрования (NTDS = связанная в сеть система данных титрования).

- ***tiamo*<sup>TM</sup> гарантирует защиту данных**

Не имеет значения, нужно ли достичь соответствия требованиям GMP или GLP, соответствия требованиям по защите электронных данных или же требованиям по отслеживанию результатов в соответствии с требованиями FDA 21 CFR часть 11 – *tiamo*<sup>TM</sup> с самого начала была разработана с учетом соблюдения всех этих требований и потому задает новые стандарты.

- **Подписи**

К аналитическим определениям могут быть добавлены цифровые подписи. *tiamo*<sup>TM</sup> предоставляет возможность работы с двумя уровнями подписей. После того как аналитическому определению будет добавлена подпись уровня-2, данные становятся защищенными от любых дальнейших изменений.

- **Администрирование пользователей**

Установка прав доступа каждого пользователя в соответствии с принятой в вашей компании политикой безопасности. *tiamo*<sup>TM</sup> не устанавливает никаких пределов, а напротив предоставляет вам всю свою уникальную гибкость.

- **Аудит**

Каждое действие, выполненное пользователем, автоматически сохраняется в контрольном журнале. Данные для аудита могут быть подготовлены одним нажатием кнопки.

- **Контроль**

Будьте совершенно уверены в том, что все этапы титрования будут надежно зарегистрированы ПО Metrohm. Каждая запись данных содержит все исходные данные, необходимые для обеспечения полного отслеживания результатов.

- **Экспорт данных**

*tiamo*<sup>TM</sup> дает возможность использовать различные форматы экспорта, включая формат XML. Вы сможете работать со всеми вашими данными в приложениях Office, базах данных и архивных программах хранения данных.

- **Перерасчет измерений**

Неверно определен вес образца? Нет проблем. При использовании функции перерасчета можно не беспокоиться за правильность документирования анализа. *tiamo*<sup>TM</sup> автоматически регистрирует все изменения и таким образом дает вам полный обзор информации.

- **Генератор отчетов**

Уникальный генератор отчетов позволяет создавать именно тот формат отчетов, который вам необходим. Вы можете адаптировать один из шаблонов отчета под определенные требования и затем отправить отчет по электронной почте.

- **Защита данных**

*tiamo*<sup>TM</sup> обеспечивает полную защиту ваших данных. При активации функции автоматического резервного копирования *tiamo*<sup>TM</sup> будет автоматически создавать полные копии всех измерений и настроек.

- **Поддержка работы в режиме клиент-сервер**

В самом простом случае вы просто устанавливаете базы данных на свой локальный компьютер. *tiamo*<sup>TM</sup> будет расти в соответствии с вашими требованиями. После того как потребуются функции централизованного управления и защиты данных, вы можете сконфигурировать *tiamo*<sup>TM</sup> в конфигурации клиент / сервер.

- **Поддержка технологии «Plug and play»**

Наши современные USB-приборы гарантируют, что все подключенные устройства автоматически пропишутся в настройках. Опции мониторинга определяют использование системных компонентов, которые работают неправильно или имеют истекший срок службы.

- **Параллельное титрование**

*tiamo*<sup>TM</sup> и Titrande образуют многофункциональную систему. Параллельные титрования, при необходимости проводимые различными пользователями, повышают эффективность работы.

## Определение содержания влаги по методу Карла Фишера

Качество, эффективность и срок хранения фармацевтических препаратов в очень большой степени зависят от содержания в них воды. По этой причине в фармацевтическом анализе особое внимание уделяется определению воды. Благодаря специфической и селективной реакции с водой, титрование по методу Карла Фишера (KFT) является одним из наиболее точных и воспроизводимых методов определения содержания воды. Именно по этой причине уже многие годы этот метод прописывается в различных фармакопеях в качестве стандартного, позволяющего осуществлять быстрое и автоматизируемое определение воды.

Если испытуемое вещество полностью растворимо в реактиве Карла Фишера и не вступает ни в никакие вторичные реакции с растворителем, то образец может быть непосредственно помещен в титровальную ячейку и содержание воды определяется напрямую с использованием волюмометрии (объемометрии) или кулонометрии.

Не все вещества полностью растворяются в метаноле. Тем не менее, это важное требование для правильного определения содержания воды в образце. Некоторые методы повышения растворимости образцов описаны ниже. Эти методы могут комбинироваться друг с другом.

### Соразтворители

В зависимости от природы анализируемого вещества могут использоваться соразтворители. В случае если образец содержит жиры или масла, как в случае мазей или кремов, в реагент Карла Фишера добавляется хлороформ для гарантии полного растворения образца.

### Высокоскоростные гомогенизаторы

Перед титрованием таблетки следует размельчить. Это может быть сделано вручную с помощью ступки, или же, что более удобно и более воспроизводимо, с помощью высокоскоростного гомогенизатора, непосредственно в герметичной ячейке титрования. Кроме того, этот способ не приводит к изменениям влагосодержания пробы во время подготовки. В некоторых случаях есть возможность размельчения с использованием токсичных соразтворителей.

### Нагрев ячейки титрования

Другой возможностью является титрование воды при повышенной температуре (например, при 50 °C).



Титратор 901 Titrand с Сенсорной Панелью 840 Touch Control



Титратор 870 KF Titrimo plus



Титратор 901 Titrand со стандом 803 Ti Stand и гомогенизатором Polytron PT 1300D



Ячейка титрования с терморушашкой



#### Метод Карла Фишера с использованием печи для испарения

Многие вещества выделяют воду очень медленно или только при высоких температурах. Некоторые вещества вступают в реакцию с реактивами К.Фишера с образованием воды или потреблением йода, поэтому определяемое содержание воды будет неправильным. Некоторые образцы не подходят для прямого титрования по методу Карла Фишера. Для подобных веществ как Фармакопея США, так и Фармакопея Европы предписывает определение потерь при сушке в сушильном шкафу или в эксикаторе. Тем не менее, это метод имеет недостатки и определяет не только содержание воды, но также и другие летучие компоненты в образце.

В методе Карла Фишера с использованием печи испытуемое вещество нагревается в плотно закрытом сосуде в печи. Вода, выделяющаяся из образца, переносится в титровальную ячейку с помощью потока сухого газа-носителя; в ячейке вода обычно определяется с помощью кулонометрического титрования по методу Карла Фишера. Так как сам образец остается в сосуде и только вода поступает в титровальную ячейку, вторичные реакции и воздействие основного вещества можно исключить.



Печь-автосамплер 874 Oven Sample Processor с титратором 852 Titrand



Печь 860 KF Thermoprep с кулонометром 756 Coulometer

## Автоматизация в лаборатории

### Полный спектр решений автоматической пробоподготовки от одного поставщика

Обычно точное пипетирование или разбавление образца достаточно для определения жидких форм лекарств (настоек, капель, инфузионных растворов и т.д.). Компания Metrohm предлагает вам широкий спектр оборудования, с помощью которого можно автоматизировать подготовку жидких проб.

Если сюда включаются полутвердые или твердые образцы, такие как таблетки, суппозитории или мази, то подготовка образцов становится более проблематичной. Специализируясь в области лабораторной автоматизации, мы предоставляем широкий спектр решений по подготовке твердых образцов, при необходимости согласованных с вашими потребностями.

### Автоматизация = экономия времени и повышение точности

В фармацевтическом анализе наряду с прямым титрованием значительное внимание также уделяется хроматографическим методам, таким как ионная хроматография, ВЭЖХ и ГХ. Эти методы требуют, чтобы образец был представлен в виде отфильтрованной жидкости перед тем, как он будет инжектирован в колонку. Предварительные шаги подготовки проб, зачастую проводимые вручную, такие как

- размалывание / гомогенизация
- фильтрация
- пипетирование / разбавление

являются трудоемкими и отнимают много времени. Более того, ручная подготовка образцов может стать причиной ошибочных результатов. Особенно это относится к случаям использования больших объемов проб и работы нескольких сотрудников над подготовкой образцов: в таких случаях особенно трудно гарантировать постоянство качества подготовки проб.



Полностью автоматическая подготовка проб и анализ таблеток: после добавления растворителя высокоскоростной гомогенизатор Polytron размалывает таблетки непосредственно в стаканчике для образца. Каждая проба обрабатывается в точности одним и тем же способом.



Система пробоподготовки с фильтрацией 815  
Robotic Filtration Soliprep



### Robotic Soliprep – устройство автоматизированной подготовки проб для решения именно ваших задач

При работе с приборами семейства Robotic Soliprep устраняются такие проблемы, как отклонения в результатах и длительные ручные процедуры подготовки образцов. Твердое вещество просто отвешивается и помещается на карусель для образцов – все остальное выполняется полностью автоматически. В зависимости от выбранной модели могут быть скомбинированы различные операции, включая прямое подключение к хроматографу или титрование гомогенизированного образца.

Полностью автоматическое титрование: прибор 815 Robotic Filtration Soliprep отфильтровывает остающиеся твердые компоненты из гомогенизированного образца. В остатке получается чистый фильтрат, который может быть инъецирован непосредственно в анализатор или подвергнут дальнейшему разбавлению.

	Robotic Titration Soliprep	Robotic Filtration Soliprep	Robotic Flexible Soliprep	Robotic Soliprep for LC
Гомогенизация	+	+	+	+
Титрование	+			
Фильтрация		+	+	+
Перенос во флаконы HPLC/GC			+	
Подключение к системе LC				+



## Устойчивость к окислению

14

### Мази, лосьоны, косметика

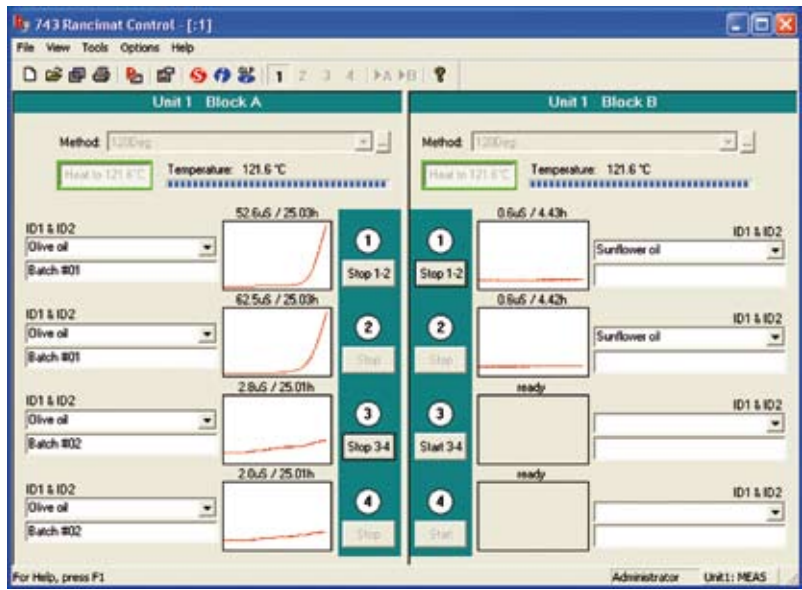
Натуральные жиры и масла имеют ограниченный срок хранения, так как они медленно окисляются кислородом воздуха. Многие годы окислительная стабильность жиров и масел была стандартным параметром контроля качества. Для определения окислительной стабильности с помощью метода Rancimat воздух пропускается через исследуемый образец при повышенной температуре, что вызывает искусственное старение образца. Во время этого процесса жирные кислоты окисляются кислородом воздуха, образуя летучие органические соединения и другие продукты. Они уносятся потоком воздуха, поглощаются водой и детектируются путем измерения электропроводности. Время до начала образования этих продуктов разложения называется индукционным временем и характеризует устойчивость образца к процессам окислительного старения, т.е. окислительную стабильность.

Этот метод используется для мониторинга натуральных жиров и масел, которые используются в производстве жиросодержащих фармацевтических продуктов, таких как мази, кремы и лосьоны. Во многих случаях также имеется возможность изучить окислительную стабильность конечных рецептур. Здесь требование состоит в том, чтобы доля жира в образце была существенно выше содержания воды.

### 743 Rancimat

Прибор 743 Rancimat позволяет удобно и надежно определять устойчивость к окислению натуральных масел и жиров, при этом одновременно тестируется вплоть до восьми образцов. Прибор контролируется с ПК; компьютерная программа строит графики кривых измерения, выполняет их автоматическую оценку и рассчитывает результат.





Управление Rancimat: определение устойчивости к окислению до восьми образцов одновременно



## Ионная хроматография

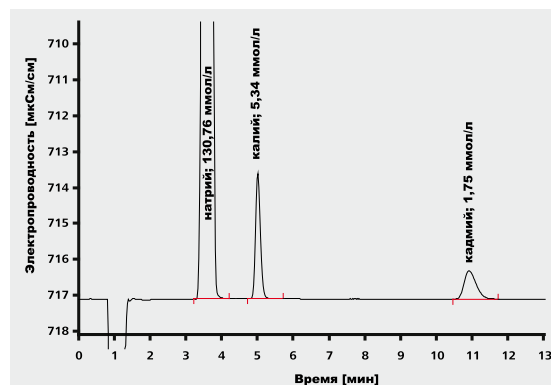
Ионная хроматография (IC) является методом для определения активных ингредиентов, наполнителей, следов примесей и метаболитов в виде органических и неорганических ионов или полярных веществ в ряде фармацевтических препаратов, фармацевтических растворов и даже в биологических жидкостях. Методом Ионной хроматографии за очень короткий промежуток времени за один анализ можно определить химически сходные вещества. Кроме того, концентрация анализов может варьироваться от нг/л и до процентов. Другим преимуществом является большой выбор доступных разделительных колонок и элюирующих систем. Мешающие эффекты базового вещества можно устранить при использовании подходящих методов встроенной подготовки образцов или путем выбора метода детектирования:

- кондуктометрическое детектирование с подавлением или без него
- электрохимическое детектирование
- спектрофотометрическое детектирование с или без пост-колоночной дериватизации (УФ/видимая область)
- комбинированные методы определения, такие как IC-MS и IC-ICP/MS.

Интеллектуальные приборы ионной хроматографии, устройства автоматизации и периферийное оборудование контролируются с помощью удобной программы MagIC Net™. Полное документирование состояния анализаторов и действий пользователя обеспечивает полную отслеживаемость результатов анализа. MagIC Net™ полностью соответствует нормативам FDA 21 CFR часть 11 и предоставляет широкий спектр приборов, отвечающих требованиям GLP.

### Фармацевтические растворы

Термином фармацевтические растворы обозначают изотонические растворы, растворы для гемодиализа или для инфузии. Эти растворы содержат катионы, анионы, углеводы и органические кислоты, при этом концентрации этих компонентов могут отличаться на несколько порядков величины. С учетом требований производства мониторинг и контроль качества этих ингредиентов должен проводиться удобно, быстро и с высокой степенью точности. Ионная хроматография со своей интеллектуальной процедурой анализа и автоматической встроенной подготовкой образцов полностью решает эти задачи.



Анализ раствора лактата Ринджера; колонка: Metrosep C 4 – 100 (6.1050.410); элюент: 1,7 ммол/л HNO<sub>3</sub>, 0,7 ммол/л дипиколиновой кислоты, 0,9 мл/мин; объем образца: 10 мкл; 1:20 (объемн.) встроенное разбавление

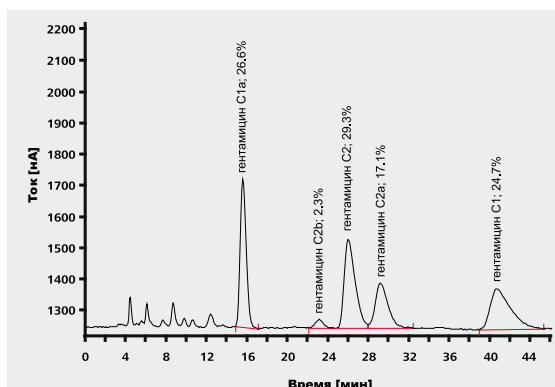


850 Professional IC с 858 Professional Sample Processor: интеллектуальная система ионной хроматографии для параллельного определения анионов и катионов в фармацевтических продуктах



### Активные фармацевтические ингредиенты

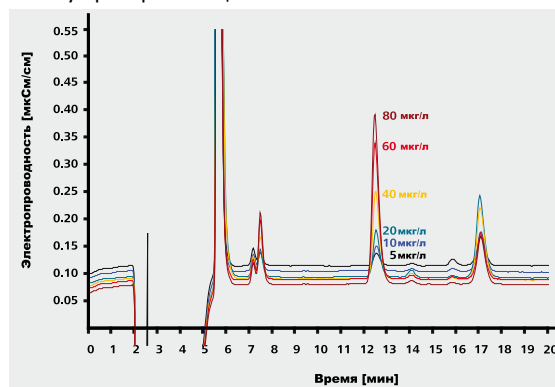
Активные фармацевтические ингредиенты в таблетках, такие как гентамицин, неомицин, цефадроксил или бетанехол хлорид могут определяться ионной хроматографией в соответствии с регулятивными требованиями Фармакопеи США и Фармакопеи Европы. В фармакопеях приведены подробные требования по точности, разделению и возврату аналитов.



ИС-определение антибиотика гентамицина импульсным амперометрическим методом с использованием 871 Advanced Bioscan; колонка: Polymer Laboratories RP-S; элюент: 60 г/л Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 1,75 г/л натрия октан-сульфоната, 1,34 г/л NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 8 мл/л THF (pH = 3, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), 1,0 мл/мин; температура колонки: 55°C; объем образца: 20 мкл; пост-колоночное добавление: 300 ммол/л NaOH (0,4 мл/мин)

### Примеси в фармацевтических препаратах

Наряду с анализом активных ингредиентов также имеется возможность определения примесей в фармацевтических продуктах с помощью ионной хроматографии. Даже малые концентрации примеси могут вызвать серьезные побочные эффекты. Азид, используемый в синтезе противогипертензивного препарата Ирбесартана, может быть определен в следовых количествах в виде примесей в продукте. Фармакопея США рекомендует выполнять ионно-хроматографическое определение азидов после прямой инъекции согласно USP<621>. Определение азидов более селективно, более чувствительно и самое главное выполняется быстрее с использованием встроенной функции удаления базового вещества, которая в ходе приготовления образца отделяет фармацевтическую основу препарата от целевого аналита.



Образец Ирбесартана, содержащий 5...80 мкг/л азидов; колонка: Metrosep A Supp 10 – 250 (6.1020.030); элюент: 5 ммол/л Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 ммол/л NaHCO<sub>3</sub>, 1,0 мл/мин; температура колонки: 60°C; объем образца: 1000 мкл; встроенное удаление базового вещества с помощью смеси 70:30 (объемн.) метанол/вода

### Характеристики результатов анализа азид-ионов

	Площадь пика		Отношение найдено/введено [%]
	Среднее значение [мкСм•с/см]	СКО [%]	
примесь 5 мкг/л	0.4223	1.96	101.71
примесь 30 мкг/л	2.5754	0.14	103.38

n = 3 измерения

## Вольтамперометрия

Вольтамперометрический анализ на микропримеси используется для определения электрохимически активных веществ. Во многих случаях это микропримеси тяжелых металлов. Вольтамперометрия часто используется для дополнения и проверки спектроскопических методов. Данный метод анализа характеризуется использованием компактного оборудования, относительно низкими инвестициями и затратами на

выполнение анализа, простой подготовкой образцов, коротким временем анализа, а также высокой точностью и чувствительностью. Кроме того, в отличие от спектроскопических методов, вольтамперометрия может определять различные окислительные состояния ионов металлов, а также свободные и связанные ионы металлов. Этот вид анализа называется «speciation analysis». Вольтамперометрия дает важную информацию о биодоступности и токсичности тяжелых металлов.

### Пределы обнаружения (1 ppt = 1 нг/кг)

Элемент		Предел обнаружения [ppt]
Сурьма	Sb <sup>III</sup> /Sb <sup>V</sup>	200
Мышьяк	As <sup>III</sup> /As <sup>V</sup>	100
Висмут	Bi	500
Кадмий	Cd	50
Хром	Cr <sup>III</sup> /Cr <sup>VI</sup>	25
Кобальт	Co	50
Медь	Cu	50
Железо	Fe <sup>II</sup> /Fe <sup>III</sup>	50
Свинец	Pb	50
Ртуть	Hg	100

Элемент		Предел обнаружения [ppt]
Молибден	Mo <sup>IV</sup> /Mo <sup>VI</sup>	50
Никель	Ni	50
Платина	Pt	0.1
Родий	Rh	0.1
Селен	Se <sup>IV</sup> /Se <sup>VI</sup>	300
Таллий	Tl	50
Вольфрам	W	200
Уран	U	25
Цинк	Zn	50

Вольтамперометрия также позволяет с высокой степенью чувствительности определять органические соединения. Это дает возможность анализировать многие активные фармацевтические ингредиенты согласно USP<801>.

Вольтамперометрия особенно подходит для лабораторий, которые должны отслеживать лишь несколько параметров при умеренном потоке образцов. Этот метод часто используется для специальных задач, которые не могут быть решены с помощью других методов или же требуют значительного объема работ.

### Аналитическая система 797 VA Computrace

797 VA Computrace является современной измерительной установкой, позволяющей выполнять вольтамперометрические и полярографические определения. Выполнение анализа легко может быть автоматизировано при добавлении блоков дозирования Dosino и устройства смены образцов.

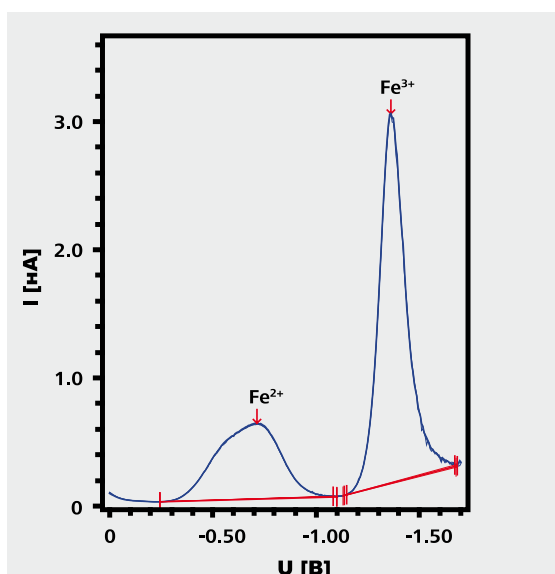




### Примеры применений

#### Fe(II) в инъекционном растворе сахара железа согласно USP-NF

Поляррография дает возможность прямого и селективного определения количества железа(II) на фоне общего содержания железа в препарате. Не требуется никакой предварительной подготовки образца и химического разделения ионов железа разных степеней окисления. Во время определения измеряются отдельные сигналы комплексов железа(II) и железа(III). Содержание железа(II) определяется по отношению сигналов.



Поляррографическое определение содержания железа(II)

#### Тиомерсал в глазных каплях или в каплях от насморка, в вакцинах и чистящих растворах для контактных линз согласно USP-NF

Ртуть-содержащий препарат тиомерсал используется в качестве консерванта для фармацевтических средств и косметики, для защиты этих средств от микробного загрязнения. Среди примеров применения тиомерсала можно привести чистящие растворы для контактных линз, глазные капли, капли от насморка, ушные капли, а также чернила для татуировок. Медицинские продукты для инъекций, такие как иммуноглобулины или многие вакцины (от гриппа, гепатита В и т.д.), также могут консервироваться с помощью тиомерсала.

Во многих случаях возможно прямое определение тиомерсала в готовых продуктах.

#### Содержание тяжелых металлов в фармацевтических продуктах

Наряду с содержанием основных веществ также могут быть определены неорганические примеси, например тяжелые металлы. Для этого фармацевтический препарат полностью растворяется, и ионы соответствующего металла определяются с помощью вольтамперометрии.

#### Другие активные ингредиенты могут быть определены поляррографическим методом согласно USP-NF

Электрохимически восстанавливаемые и окисляемые активные фармацевтические ингредиенты, такие как азатиоприн, цефамандол, цистеина гидрохлорид, диклофенамид, йод или прокарбазин, могут определяться напрямую с помощью поляррографии в соответствии с USP<801>.

## Контроль производственного процесса Atline

20

### **PAT и QbD**

Медицинские продукты производятся в соответствии с самыми строгими нормативами и должны удовлетворять высочайшим стандартам качества, эффективности и безопасности. Во время производства различных активных ингредиентов и наполнителей тщательно контролируется каждая стадия технологического процесса. Кроме того, в конце технологического процесса выполняется расширенный анализ партии, что зачастую приводит к ситуации, когда производители фармацевтических препаратов затрачивают больше времени на финальные проверки, чем на само производство. Более того, строгие нормативные требования еще более затрудняют оптимизацию технологического процесса фармацевтического производства. С помощью инициатив PAT (аналитическая технология процесса) и QbD (достижение качества за счет дизайна), FDA намеревается достичь повышения эффективности фармацевтического производства, включая постепенный уход от необходимости конечного контроля благодаря контролю и технологическому анализу в процессе производства.

### **Быстрый мониторинг технологического процесса**

ProcessLab, надежная и простая в эксплуатации аналитическая система, устанавливаемая в непосредственной близости с технологической линией, позволяет проводить анализы не только выпускаемой продукции, но также и промежуточных продуктов. Образец загружается в ProcessLab и

процедура анализа запускается простым нажатием кнопки. ProcessLab базируется на проверенной системе Titrand, которая при работе под управлением программы tiamo™ полностью соответствует нормативам FDA 21 CFR часть 11.

Конструкция установки ProcessLab полностью модульная; она конфигурируется в соответствии с аналитическими требованиями и может быть полностью интегрирована в технологическую коммуникационную сеть через входы / выходы (обычно 4...20 мА). Идентификация образца еще более упрощается благодаря устройству считывания штрих-кодов. Всего лишь через несколько минут после взятия образца соответствующая технологическая информация становится доступной в LIMS или на пульте управления. При необходимости условия протекания технологического процесса можно быстро изменить. Поэтому ProcessLab идеально подходит для быстрого и независимого мониторинга производственных процессов.

Аналитическая система ProcessLab состоит из TFT рабочей панели и аналитического модуля. Возможна установка рабочей панели с сенсорным управлением, обеспечивающей еще большее удобство и комфортность работы. Благодаря пыле-влагозащищенному корпусу (класс защиты IP54), установка ProcessLab идеально подходит для использования в самых жестких производственных условиях.



Аналитическая система ProcessLab с сенсорным экраном и аналитическим модулем

**Определение кислотных и щелочных компонентов**

Различные фармацевтические полупродукты и конечные продукты содержат кислотные и щелочные компоненты. Содержание таких компонентов определяется кислотно-основным титрованием. В зависимости от матрицы пробы, титрование может проводиться в водной или неводной среде. Титрование в неводной среде проводится с титрантом и растворителем, подходящим для определенного применения, например с хлорной кислотой в ледяной уксусной кислоте или с тетрабутиламммония гидроксидом (ТВАОН) в ацетоне.

**Определение чувствительных к окислению или восстановлению компонентов**

Окисляемые и восстанавливаемые компоненты и активные ингредиенты определяются методом окислительно-восстановительного титрования. Часто используемые методы включают йодометрию ( $I_2/S_2O_4^{2-}$ ), цериметрию ( $Ce(IV)$ ), броматометрию ( $KBrO_3$ ) и перманганатометрию ( $KMnO_4$ ). Модульная структура ProcessLab обеспечивает простую адаптацию к специфическим требованиям сферы применения. Благодаря близости к технологическому процессу соответствующие результаты анализа доступны буквально за минуты.

## Сервис, на который Вы можете положиться: Metrohm Quality Service®



### Достоверные результаты на протяжении всего срока службы оборудования

В фармацевтической промышленности ошибки измерения могут привести к серьезным последствиям и поэтому они должны быть устранены любой ценой. Издавна название компании Metrohm ассоциируется с лабораторными анализаторами высочайшего качества для ионных методов анализа. Эти приборы спроектированы для получения высоконадежных результатов. Ведущие международные фармацевтические компании также ценят качество сервиса Metrohm, позволяющего сотрудникам отделов контроля качества быть совершенно уверенными в результатах, полученных на протяжении всего срока службы анализаторов.

### Следование стандартам стало проще

С помощью сервисной службы Metrohm Compliance Service® компания Metrohm гарантирует фармацевтическим компаниям полное соответствие нормативным требованиям. Подобного соответствия трудно добиться, так как используется большое число различных лабораторных приборов и анализаторов. Будучи опытным и надежным партнером, компания Metrohm предоставляет всем своим заказчикам регулирующие экспертизы.

Анализаторы, используемые в лабораториях, должны соответствовать последним нормативам FDA, стандартам GLP/GMP и указаниям GAMP. Это достигается благодаря сертификации прибора и валидации системы. Metrohm предоставляет работы и документы по проведению квалификационных и валидационных работ в соответствии с требованиями FDA и других регулирующих органов.

Включает следующие услуги:

- служба Design Qualification (DQ) окажет вам компетентную помощь
- служба Installation Qualification (IQ) обеспечит документированную установку и быструю профессиональную настройку нового оборудования
- служба Operational Qualification (OQ) гарантирует полное соответствие приборов Metrohm своим спецификациям. Это поможет гарантировать полную эффективность работы оборудования.
- выполнение всех квалификационных и валидационных работ, которые могут производиться только профессионально обученными и сертифицированными специалистами Metrohm
- наши эксперты проведут обучение пользователей
- эффективные процессы аудита
- наши сотрудники выполняют работы по подтверждению квалификации и валидации



### Metrohm Quality Service®

Всемирная служба Metrohm Quality Service® предназначена для проведения периодического и профилактического технического обслуживания, что продлит срок безотказной службы ваших аналитических систем. Работы по техническому обслуживанию проводят квалифицированные технические специалисты. Вы можете выбрать

различные виды контрактов на сервисное обслуживание. Полный сервисный контракт, например, предоставит оптимальную защищенность оборудования, при этом обеспечит полный контроль над затратами и предоставит комплект документации, полностью совместимый с нормативными требованиями.

### Обзор сервисов Metrohm Quality Service®

Metrohm Quality Service®	Преимущества для заказчиков
Поддержка различных сфер применений с помощью наших сборников методик, монографий, брошюр по проверке, технических постеров и статей. Наши специалисты окажут вам персональные консультации по телефону или по электронной почте.	Быстрые и профессиональные решения для всех возникающих вопросов по областям применения и по сложным аналитическим проблемам
Обучающие курсы	Компетентность пользователей вносит существенный вклад в получение надежных результатов
Сертифицированные калибровки, например сменных блоков и блоков дозирования	Получение точных результатов Документальные доказательства соответствия нормативным требованиям
Дистанционное техническое обслуживание	Быстрое решение проблем с программным обеспечением
Поддержка резервирования данных	Высокая защищенность данных
Сервисы для неотложных ситуаций, например быстрого ремонта по месту работы прибора	Короткое время отклика и за счет этого быстрое разрешение проблем и минимизация простоя оборудования
Запасные части, произведенные в Швейцарии компанией Metrohm, доступны по всему миру, с гарантией доступности запасных частей в течение десяти лет после прекращения выпуска прибора	Неизменно высококачественный ремонт, короткое время поставки, минимизация времени простоя
Региональные ремонтные центры расположены по всему миру, а центральный сервисный центр расположен в Швейцарии.	Приборы быстрее станут доступны для работы

Благодаря службе Metrohm Quality Service® вы сможете полностью положиться на результаты анализа в течение всего срока службы прибора. Мы очень ценим надежное партнерство с вами.



## Информация для заказа

24

### Измерения pH и электропроводности

#### Измерения pH

2.867.0110	867 pH Module с панелью управления Touch Control
2.867.0210	867 pH Module с <i>tiamo</i> <sup>TM</sup> light

#### Измерение электропроводности

2.856.0110	856 Conductivity Module с панелью управления Touch Control
2.856.0210	856 Conductivity Module с <i>tiamo</i> <sup>TM</sup> light
6.0916.040	Измерительная ячейка электропроводности с = 0,1 см–1 с Pt 1000

### Титрование

2.907.1020	Pharm Titrandо
2.902.0010	902 Stat Titrandо
6.6056.2X2	<i>tiamo</i> <sup>TM</sup> 2.X full

### Определение воды по методу Карла Фишера

#### Кулонометрическое титрование KF

2.756.0010	756 Кулонометр KF с генераторной ячейкой с диафрагмой
2.756.0110	756 Кулонометр KF с генераторной ячейкой без диафрагмы
2.831.0010	831 Кулонометр KF с генераторной ячейкой с диафрагмой
2.831.0110	831 Кулонометр KF с генераторной ячейкой без диафрагмы
2.851.0010	851 Titrandо с генераторной ячейкой с диафрагмой
2.851.0110	851 Titrandо с генераторной ячейкой без диафрагмы
2.852.0050	852 Titrandо с генераторной ячейкой с диафрагмой и волюметрической титровальной ячейкой
2.852.0150	852 Titrandо с генераторной ячейкой без диафрагмы и волюметрической титровальной ячейки

#### Волюметрическое титрование KF

2.890.0110	890 Titrandо с панелью управления Touch Control
2.890.0210	Titrandо с <i>tiamo</i> <sup>TM</sup> light
2.870.1010	870 KF Titrino plus
2.901.0010	901 Titrandо в комплекте с титровальной ячейкой

#### Печь KF

2.860.0010	860 KF Thermoprep
2.874.0010	Процессор для образцов 874 Oven Sample Processor

### Автоматизация

2.815.1110	815 Robotic Titration Soliprep
2.815.2110	815 Robotic Flexible Soliprep
2.815.3110	815 Robotic Filtration Soliprep
2.815.4110	Robotic Soliprep для LC

### Устойчивость к окислению

2.743.0014	743 Rancimat (230 В) в комплекте с программным обеспечением и дополнительными принадлежностями
2.743.0015	743 Rancimat (115 В) в комплекте с программным обеспечением и дополнительными принадлежностями



#### Ионная хроматография

2.850.3030	850 Professional IC AnCat – MCS для определения анионов и катионов
2.850.2150	850 Professional IC – MCS – Prep 2 для определения анионов с функцией автоматического отделения базового вещества
2.871.0010	871 Advanced Bioscan для импульсного амперометрического определения углеводов
2.858.0020	858 Professional Sample Processor для автоматизации выполнения анализа
6.5331.010	Набор оборудования с Au проточными ячейками
6.1050.410	Metrosep C 4 – 100 для определения катионов
6.1020.030	Metrosep A Supp 10 – 250 для определения анионов

#### Вольтамперометрия

2.797.0010	797 VA Computrace для ручной работы
MVA-2	Система VA Computrace с автоматическим добавлением стандарта. Состоит из 797 VA Computrace с двумя 800 Dosino.
MVA-3	Полностью автоматическая система VA Computrace. Состоит из 797 VA Computrace с автосэплером 863 Compact VA Autosampler и двух 800 Dosino для автоматического добавления вспомогательных растворов. Позволяет автоматически обрабатывать до 18 образцов. Эта система является оптимальным решением для автоматического анализа небольших серий проб.

#### Анализ процесса

2.875.0010	Базовый блок 875 ProcessLab, петли дверцы с левой стороны
2.875.0020	Базовый блок 875 ProcessLab, петли дверцы с правой стороны
2.875.0510	875 ProcessLab базовый блок с TFT панелью управления, вкл. сенсорное управление, петли дверцы с левой стороны
2.875.0520	875 ProcessLab базовый блок с TFT панелью управления, вкл. сенсорное управление, петли дверцы с правой стороны
2.875.0210	875 ProcessLab базовый блок VA с TFT панелью управления, вкл. сенсорное управление, петли дверцы с правой стороны







[www.metrohm.ru](http://www.metrohm.ru)

**АВРОРА**  
ТЕХНОЛОГИИ ИЗМЕРЕНИЙ

ЗАО «АВРОРА Лаб» эксклюзивный представитель  
Metrohm в России  
119071, Москва, а/я 33  
[www.metrohm.ru](http://www.metrohm.ru), [www.avrora-lab.ru](http://www.avrora-lab.ru)  
E-mail: [metrohm@avrora-lab.com](mailto:metrohm@avrora-lab.com)  
Тел: (495)258-83-05/06/07  
Факс: (495) 958-29-40