

Спектральные приборы ШИМАДЗУ и их применение в фармацевтической отрасли



■ И.Л. Гринштейн,

руководитель компании «АНАЛИТ» – генерального дистрибьютора Shimadzu в РФ, к.х.н., член Научного Совета РАН по аналитической химии

Создание новых лекарственных средств, их доклинические и клинические испытания, контроль за качеством и подлинностью выпускаемых препаратов и субстанций, используемых при их производстве, невозможны без применения современных инструментальных методов аналитической химии. Одной из наиболее развитых областей современного инструментального химического анализа является спектроскопия.

Современные спектральные методы инструментального химического анализа широко используются на всех стадиях создания новых лекарственных средств, а также, при контроле качества, внутреннем технологическом контроле и подтверждении подлинности лекарств, промежуточных субстанций, реагентов и сырья для их производства. Разработка современных, сложных по своему составу и имеющих высокую степень очистки лекарственных препаратов, исследование механизмов их взаимодействия с живым организмом невозможно без соответствующего аналитического сопровождения. Именно слабое развитие необходимой аналитической базы является одной из причин недостаточного присутствия отечественных производителей на рынке современных сложных лекарственных препаратов. Создание и эффективное использование такой базы, то есть оснащение исследовательских, товарных и контрольных лабораторий фармацевтических предприятий современным аналитическим и общелaborаторным оборудованием, квалифицированным персоналом и адекватным методическим обеспечением, – является одним из неперенных условий реализации программы ФАРМА-2020.

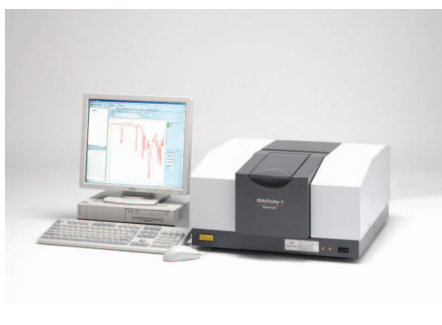


Рис. 1а. ИК-Фурье спектрометр IRAffinity

Среди инструментальных аналитических методов, используемых в практике ведущих фармацевтических лабораторий, спектральные методы занимают весьма достойное место. При этом наиболее широко используются методы оптической молекулярной и атомной спектроскопии [1], а именно:

- спектrophотометрия в ультрафиолетовой (УФ), видимой и ближней инфракрасной (БИК) областях;
- спектроскопия в инфракрасной области спектра (ИК-спектроскопия), включая ближний ИК-диапазон;
- атомно-абсорбционная спектrophотометрия или атомно-абсорбционный анализ (ААА);
- эмиссионная оптическая спектроскопия, преимущественно, в варианте эмиссионной оптической спектrophотометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-ОЭС).

В ряде случаев, например для многоэлементного экспресс-анализа твердых образцов (покрытия таблеток, оболочка капсул, материал упаковки и т.д.) используются и рентгеновские спектральные методы. Методы оптической спектроскопии используются как непосредственно, так и в сочетании с другими методами. Например, при хроматографическом (ВЭЖХ) разделении пробы соответствующие спектральные приборы используются в виде спектрофотометрических или флуориметрических детекторов, а при определении содержания общего органического углерода, как важнейшего интегрального показателя чистоты используемой воды, для детектирования окислов углерода используется бездисперсионный ИК-детектор. Оптические спектральные детекторы широко используют и в методах газовой хроматографии.

В совокупности, при контроле качества, технологическом контроле, при разработке и испытаниях новых препаратов перечисленные методы и приборы могут быть использованы для определения содержания активного компонента, для определения вспомогательных веществ и примесей, для контроля качества промежуточных продуктов при синтезе, для идентификации и определения подлинности.

Компания **Шимадзу** (Япония), являющаяся одним из крупнейших мировых и крупнейшим японским производителем аналитического и



Рис. 1б. ИК-Фурье спектрометр IRPresige-21

испытательного оборудования, производит и поставляет большое количество спектрального оборудования для лабораторий мировых лидеров фармацевтического производства. Все приборы **Шимадзу**, широко используемые в фармацевтических лабораториях, соответствуют требованиям GMP/GLP, FDA 21 CFR Part 11, ISO 9001 и требованиям европейской, американской и японской фармакопей, имеют пакеты IQ/OQ, средства для их поддержания, и необходимые программы валидации. Важно, также, что в России **Шимадзу** имеет разветвленную сеть сервисно-методических и учебных центров, оказывающих техническую, методическую и образовательную поддержку персоналу лабораторий.

ИК-спектроскопия – один из наиболее часто используемых методов инструментального анализа. С появлением

техники ИК-Фурье спектроскопии ИК-спектрометры превратились в компактные и недорогие инструменты со спектральными характеристиками, позволяющими исследовать объекты любой природы и сложности, независимо от агрегатного состояния и характера (структурированности) исследуемого спектра. При этом, наиболее востребованной для исследования фармацевтических объектов является спектральная область, включающая средний (7800 – 400 см⁻¹) и ближний (12000 – 7800 см⁻¹) ИК-диапазоны. Поскольку ИК-спектр каждого индивидуального соединения отличается высокой специфичностью, то ИК-Фурье спектроскопию, как правило, применяют для идентификации и подтверждения подлинности препарата. Однако метод может быть с успехом использован и для определения молекулярной структуры индивидуальных соединений по характеристическим полосам поглощения, соответствующим тем или иным функциональным группам, и для расшифровки состава сложных органических смесей. В этих случаях ИК-спектроскопия часто используется в сочетании с другими методами инструментального анализа: хроматографией, хроматомасс-спектрометрией и ЯМР-спектроскопией.



Рис. 2а. Спектрофотометр Шимадзу UV-mini 1240

Обе модели ИК-Фурье спектрометров Шимадзу, **IRAffinity** (рис. 1а) и **IRPrestige-21** (рис. 1б), могут быть с успехом использованы для исследования фармацевтических препаратов и промежуточных суб-



Рис. 2с. Спектрофотометры Шимадзу UV-2600/2700

станций. Спектральное разрешение 0.5 см⁻¹ (в среднем ИК-диапазоне) обеспечивает регистрацию ИК-спектра жидких и твердых образцов практически без аппаратных искажений, а высокое соотношение сигнал/шум (150000:1 и 200000:1, RMS, соответственно) обеспечивает низкие пределы обнаружения, позволяя определять и идентифицировать не только основные компоненты пробы, но и примеси. Обе модели работают в диапазоне 7800-350 см⁻¹, а для модели **IRPrestige-21** спектральный диапазон может быть легко расширен и в ближнюю (до 12500 см⁻¹) и в дальнюю (до 240 см⁻¹) ИК-область. Обе модели оснащены устройством автоматического осушения отсека интерферометра, что делает ненужной процедуру периодической замены осушителя. В обеих моделях использованы защитные окна из влагостойкого **KRS-5**, что существенно продлевает время службы прибора. Приборы оснащаются многочисленными приставками для работы в режимах пропускания, отражения, нарушенного полного внутреннего отражения (**НПВО**), для регистрации спектров диффузного рассеяния, для работы с твердыми образцами, порошками и тонкими пленками. Использование перечисленных



Рис. 3а. Атомно-абсорбционный спектрометр AA-6200

приставок значительно расширяет перечень объектов прямого (без- или с минимальной пробоподготовкой) анализа. Например, использование приставок **НПВО** позволяет исследовать, практически, без пробоподготовки различные порошки, пасты, сильнопоглощающие жидкости и т.д. Обе модели снабжены функцией автоматического распознавания приставок, причем используемые приставки могут быть как производства Шимадзу, так и ряда других производителей (**ПАЙК**, **СПЕКАК** и др.). Программное обеспечение совместимо с любыми коммерческими библиотеками спектров и позволяет пользователю создавать и использовать собственные библиотеки спектров, а модель **IRAffinity** поставляется, к тому же, с уже встроенной библиотекой спектров важнейших органических соединений. При необходимости спектральные блоки этих приборов могут продуваться инертными газами, азотом или осушенным воздухом, что позволяет снизить или, практически, устранить влияние атмосферного фона. При работе в ближнем ИК-диапазоне спектрометры могут быть дополнены приставками, позволяющими исследовать спектр образцов, находящихся в упаковке, без удаления последней.



Рис. 2б. Спектрофотометр Шимадзу UV-1800

Спектрофотометрия в УФ, видимой и БИК областях спектра – метод, представленный практически в любой лаборатории. Типичными приложениями этого метода являются определение таких интегральных показателей, как мутность и цветность образцов или, например, величина ХПК при оценке чистоты воды. Однако, данный метод может использоваться и при расшифровке состава органических смесей, предположительно, содержащих ароматические соединения, а также, при количественном определении отдельных компонентов смесей (например, хорошо известная методика, основанная на образовании комплекса с молибденовым синим, до сих пор является одной из наиболее экономичных, чувствительных и надежных при количественном определении фосфора, успешно конкурируя с методами атомной спектроскопии).



Рис. 2д. Спектрофотометры Шимадзу UV-3600

Пять моделей спектрофотометров Шимадзу удовлетворяют все мыслимые потребности фармацевтических химико-аналитических лабораторий. Даже самая простая (и единственная у Шимадзу однолучевая) модель:

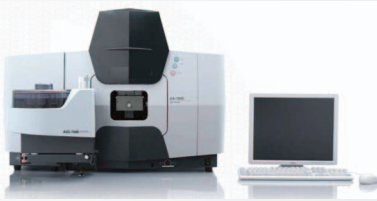


Рис. 3б. Атомно-абсорбционный спектрометр AA-7000

UV-mini 1240 (рис. 2а), – представляет собой полноценный сканирующий спектрофотометр, позволяющий реализовать любые спектрофотометрические методики в диапазоне 190-1100 нм и обеспечивающий гораздо более высокую, по сравнению с фотоэлектроколориметром, надежность получаемых результатов, благодаря возможности сканировать спектр и проводить спектрофотометрические измерения на нескольких (до 8)

длинах волн одновременно. Начиная с модели **UV-1800** (рис. 2b) (спектральная ширина щели 1 нм, диапазон 190-1100 нм), все спектрофотометры **Шимадзу** – двухлучевые, что, в сочетании со светосильными оптическими схемами, обеспечивает низкие пределы обнаружения, возможность



Рис. 3с. ICP-спектрометр ICPE-9000

работы с оптически-плотными образцами и высокую стабильность результатов. Обе модели: **UV-mini 1240** и **UV-1800**, – благодаря встроенным микропроцессорам, жидкокристаллическим мониторам и клавиатурам, позволяют работать без использования компьютеров и специализированных программных обеспечений, что существенно упрощает и ускоряет проведение простых, рутинных измерений. В то же время, **UV-1800** может работать и под управлением

мощного программного обеспечения **UVProbe**, позволяющего проводить все необходимые спектральные преобразования. Модели исследовательского класса **UV-2600/2700** (рис. 2с) и **UV-3600** (рис. 2d) отличаются рядом уникальных характеристик. Так, например, спектральный диапазон **UV-2600** при использовании интегрирующей сферы **ISR-2600PLUS** может быть расширен до 1400 нм в ближнюю ИК-область, а оснащенный двойным монохроматором **UV-2700** позволяет работать с рекордно оптически-плотными образцами (до 8 единиц оптической плотности). Модель **UV-3600** отличается, прежде всего, широчайший спектральный диапазон: от 185 до 3300 нм, позволяющий проводить измерения как вблизи вакуумного ультрафиолета, так и глубоко в БИК области спектра. Все спектрофотометры оснащаются многочисленными приставками для работы в режимах поглощения и отражения, интегрирующими сферами для исследования порошковых, опалесцирующих, шероховатых и т.д. образцов, термостабилизированными и проточными кюветами, автододаторами и автосменщиками кювет различной емкости и т.д. Кроме того, спектрофотометры **Шимадзу** совместимы со специализированными системами других производителей, например, с приборами фирмы **ERWEKA** для проведения тестов на растворимость.



Рис. 4б. Волнодисперсионный рентгенофлуоресцентный спектрометр XRF-1800

Содержание в лекарственном препарате, в сырье, или в технологической субстанции токсичных и биологически активных элементов – один из важнейших показателей качества соответствующего продукта. Большинство современных методик определения элементного состава основаны на методах оптической атомной спектроскопии. Наиболее часто, при этом, используется атомно-абсорбционный анализ (позволяет определять более 70 элементов Периодической Системы, в основном – металлы и металлоиды) и оптическая эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой или ICP-спектрометрия (позволяет определять все металлы, металлоиды, серу, фосфор и некоторые галогены, то есть, практически, все элементы за исключением благородных газов, азота, кислорода, углерода и водорода). Атомно-абсорбционный анализ целесообразно использовать в тех случаях, когда количество определяемых в каждой пробе элементов не превышает пяти-шести и когда речь идет, исключительно, о количественном анализе. В отличие от атомно-абсорбционного анализа, **ICP-спектроскопия** является многоэлементным методом, применять который

целесообразно в тех случаях, когда в каждой пробе необходимо определять значительное (более шести-семи) число элементов, наряду с количественным, выполнять, также, и качественный анализ. Несмотря на все достоинства **ICP-спектрометрии**, атомно-абсорбционный анализ используется для определения элементного состава значительно чаще. Основная причина этого – исключительная методическая простота метода, практически полное отсутствие спектральных влияний, простота и экономичность оборудования. К тому же один из вариантов метода: электротермический атомно-абсорбционный анализ, – примерно на порядок превосходит ICP-спектрометрию по чувствительности.



Рис. 4а. Энергодисперсионные рентгенофлуоресцентные спектрометры EDX-720P/EDX-800P

чувствительности.

Две модели атомно-абсорбционных спектрометров **Шимадзу**, **AA-6200** (рис. 3а) и **AA-7000** (рис. 3б) и ICP-спектрометр **ICPE-9000** (рис. 3с) представляют возможность определения, практически, любого элемента или комбинаций элементов в жидких средах в диапазоне концентраций от десятков массовых процентов до единиц, десятых и сотых долей ррб. Модель **AA-6200** предназначена для бюджетных лабораторий и ее лучше всего использовать для работы в варианте пламенной атомизации с минимальной степенью автоматизации. Оснащенная двумя системами коррекции фона и системой автоматической смены и юстировки атомизаторов модель **AA-7000** представляет собой атомно-абсорбционный спектрофотометр высокого класса, способный корректно решать любые задачи атомно-абсорбционного анализа и обеспечивать пределы обнаружения для ряда элементов на уровне сотых-тысячных долей ррб. Вакуумный ICP-спектрометр параллельного действия **ICPE-9000** с полупроводниковым детектором на 1.050.000 пикселей, способный одновременно регистрировать более 300 тысяч спектральных линий позволяет легко решать сложнейшие задачи эмиссионного спектрального анализа, обеспечивая высокую правильность результата, независимо от состава основы пробы и полностью устраняя влияния «человеческого фактора». Такие элементы, как сера, фосфор и йод, наряду с любыми металлами и металлоидами, легко определяются с помощью этого прибора.

В том случае, когда аналитик по каким-либо причинам не считает целесообразным переводить образец из твердого состояния в раствор, лучшим решением является рентгенофлуоресцентный анализ. Воспроизводимость и надежность этого метода сравнимы, разве что, с гравиметрией, а пробоподготовка минимальна. **Однако два фактора лимитируют его применение для фармацевтики:** пределы обнаружения редко опускаются ниже уровня ррт, а объектом анализа является относительно тонкий слой вблизи поверхности образца.

Тем не менее, три серийно-выпускаемых рентгенофлуоресцентных спектрометра **Шимадзу**: энергодисперсионные **EDX-720P** и **EDX-800P** (рис. 4а), и волнодисперсионный **XRF-1800** (рис. 4б), – позволяют проводить качественное и количественное определение элементов в диапазоне **Na-U, C-U** и **Be-U**, соответственно. Все три прибора дополнительно предоставляют возможность локального анализа неоднородных по составу образцов за счет уменьшения диаметра рентгеновского пятна до 250-300 мкм.

В заключение следует еще раз обратить внимание на основное достоинство спектральных методов анализа по сравнению, например, с хроматографическими: эти методы просты, а их результаты предсказуемы и понятны, так как зависят от сравнительно небольшого числа легко контролируемых параметров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р.Кельнер, Ж.-М.Мерме, М.Отто, Г.М.Видмер «Аналитическая химия», т.2, под редакцией Ю.А.Золотова, 728 с.