

## Разработка стандартных образцов фармацевтических субстанций. Особенности определения чистоты веществ, являющихся органическими солями

Ушал И. Э.<sup>1</sup>, Михеева А. Ю.<sup>1</sup>, Гегечкори В. И.<sup>2</sup>, Максакова И. Б.<sup>1</sup>, Иванова А. Ю.<sup>1</sup>,  
Елисеева Л. В.<sup>1</sup>, Коршунова А. В.<sup>1</sup>, Крылов А. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии имени Д.И. Менделеева», г. Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-5857-3637, e-mail: i.e.ushal@vniim.ru

<sup>2</sup> ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик», г. Москва, Россия

**Аннотация:** Разработка стандартных образцов (СО) в интересах фармацевтической промышленности является особо актуальной задачей текущего момента. В связи с тем, что действующие вещества в фармацевтических препаратах нередко содержатся в виде органических солей, а также могут являться координационными соединениями металлов, необходимы дополнительные предметные исследования с целью формирования единого подхода к анализу неорганической составляющей, обеспечивающего точность и надежность аттестованных значений СО.

**Ключевые слова:** разработка стандартных образцов, фармацевтические субстанции, чистота органического вещества, органические соли

Разработка стандартных образцов (СО) в интересах фармацевтической промышленности для контроля качества продукции, а также для изучения фармакокинетики и/или фармакогенетики лекарственных средств является особо актуальной задачей текущего момента, в том числе, в связи с серьезными ограничениями в поступлении референтных материалов иностранного производства.

Создание СО фармацевтических субстанций предполагает определение массовой доли основного компонента в материале, то есть чистоты органического вещества. Существуют общепринятые международные подходы к определению чистоты органических соединений, однако действующие вещества в фармацевтических препаратах нередко содержатся в виде органических солей (гидрохлоридов, сульфатов, гидратов, солей металлов) а также могут являться координационными соединениями металлов. Единой стратегии по измерению неорганической части органических солей на данный момент не выработано, в том числе и на международном уровне. Хорошо понимая важность этой задачи, в настоящее время ВІРМ реализует интернациональный проект по исследованию чистоты тетрациклина гидрохлорида.

Для количественного определения анионов (сульфат-иона, хлорид-иона и др.) представлялось целесообразным использовать ионную хроматографию и капиллярный электрофорез. В субстанциях ципрофлоксацин гидрохлорид гидрат и триметазидина дигидрохлорид было выполнено определение хлорид-ионов методом капиллярного электрофореза. Полученные результаты соответствовали расчетному содержанию хлорид-иона в субстанциях, относительная расширенная неопределенность результатов измерений не превышала 4,4 %. Применение метода ионной хроматографии, вероятнее всего, позволит повысить точность полученных результатов.

При исследовании аторвастатина кальция тригидрата были опробованы несколько подходов к количественному определению кальция: масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС), термогравиметрический анализ (ТГА), гравиметрия после озоления вещества. Результаты измерений разными методами сопоставимы как между собой, так и с расчетным значением кальция в исследуемом образце в рамках погрешности методов. Тем не менее, только метод ИСП-МС позволил подтвердить наличие кальция и обнаружить в материале примеси других металлов.

Таким образом, для определения возможностей и ограничений аналитических методов, которые потенциально могут быть применены при определении чистоты органических солей, необходимы дополнительные предметные исследования с целью формирования единого подхода, обеспечивающего точность и надежность аттестованных значений СО.