

Изучение возможности количественного определения металлсодержащего лекарственного вещества в присутствии металлических примесей на примере фармацевтической субстанции висмута субсалицилат

А.А. Визер, Е.А. Ивановская

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

АННОТАЦИЯ

В е д е н и е . Анализ металлов в фармацевтической практике используется как для количественного определения основного вещества, так и при исследовании элементных примесей. Для металлсодержащих лекарственных средств очень важно, чтобы методики анализа были специфичными и лишены мешающего влияния элементных примесей.

Ц е л ь . Изучение влияния элементных примесей на количественное определение фармацевтической субстанции висмута субсалицилат.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В качестве испытуемого образца использовалась активная фармацевтическая субстанция висмута субсалицилат, полученная двумя разными способами. Стандартные образцы элементных примесей меди, свинца и серебра готовились в концентрациях с максимальным содержанием примесей согласно Европейской Фармакопее. Анализ проводился методом инверсионной вольтамперометрии.

Р е з у л ь т а т ы . Внесение растворов элементных примесей меди, свинца и серебра как отдельно, так и смеси всех трех растворов не вызывает появления сигнала на вольтамперограмме, соответствующего пику висмута. При количественном определении фармацевтической субстанции висмута субсалицилат значения соотношения высоты пика равнялись или были близки 100 %.

З а к л ю ч е н и е . Присутствие элементных примесей меди, свинца и серебра не оказывает мешающего влияния на количественное определение субстанции висмута субсалицилат методом инверсионной вольтамперометрии.

Ключевые слова: инверсионная вольтамперометрия, висмута субсалицилат, элементные примеси.

Образец цитирования: Визер А.А., Ивановская Е.А. Изучение возможности количественного определения металлсодержащего лекарственного вещества в присутствии металлических примесей на примере фармацевтической субстанции висмута субсалицилат // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(4):61-67. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-4-61-67

Studying the possibility of quantification of a metal-containing medicinal substance in the presence of metal impurities using bismuth subsalicylate as an example

A.A. Vizer, E.A. Ivanovskaya

Novosibirsk State Medical University

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . The analysis of metals in pharmaceutical practice uses both for the quantification of an active ingredient and for assessment of elemental impurities. For metal-containing drugs, the analytical methods must be specific and free from the interference of elemental impurities.

Поступила в редакцию 05.09.2023
Прошла рецензирование 27.09.2023
Принята к публикации 11.10.2023

Автор, ответственный за переписку
Визер Анна Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: annawieser@mail.ru

Received 05.09.2023
Revised 27.09.2023
Accepted 11.10.2023

Corresponding author
Anna A. Vizer: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: annawieser@mail.ru

A i m . To study the influence of elemental impurities on the quantification of the pharmaceutical substance bismuth subsalicylate.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . As a test sample the active pharmaceutical substance bismuth subsalicylate was used obtained by two different ways. Standard samples of elemental impurities of copper, lead and silver were prepared in concentrations with the maximum impurity content according to the European Pharmacopoeia. The analysis was carried out by stripping voltammetry.

R e s u l t s . The addition of solutions of elemental impurities of copper, lead and silver, either separately or as a mixture of all three solutions, does not cause the appearance of a signal on the voltammogram corresponding to the bismuth peak. When quantifying the pharmaceutical substance bismuth subsalicylate and comparing the peak height values, the ratio of the indicators turns out to be equal or close to 100%.

C o n c l u s i o n . The presence of elemental impurities of copper, lead and silver does not interfere with the quantification of the pharmaceutical substance bismuth subsalicylate by stripping voltammetry.

Keywords: stripping voltammetry, bismuth subsalicylate, elemental impurities.

Citation example: Vizer A.A., Ivanovskaya E.A. Studying the possibility of quantification of a metal-containing medical substance in the presence of metal impurities using bismuth subsalicylate as an example. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(4):61-67. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-4-61-67

ВВЕДЕНИЕ

В связи с многообразием применения лекарственных средств в медицине и фармации на протяжении многих лет происходит непрерывный поиск новых их источников. Сегодня в практике применяются лекарственные препараты различного происхождения, в том числе синтетического, биологического или минерального.

В качестве источников металлов в составе лекарственных препаратов могут выступать как компоненты состава, так и элементные примеси. Как известно, в состав абсолютного большинства лекарственных препаратов входят активные фармацевтические субстанции (обозначаемые как действующие вещества), обуславливающие фармакологическую эффективность, и вспомогательные вещества, используемые для достижения требуемых характеристик препарата. И фармацевтические субстанции, и вспомогательные вещества могут являться источниками металлов.

Кроме того, в лекарственных средствах возможно присутствие элементных примесей. Элементными примесями являются потенциально токсичные химические элементы, присутствующие в окружающей среде при производстве лекарственного средства, но не входящие в его состав. Источниками элементных примесей могут быть вещества, добавляемые при производстве (например, катализаторы или реактивы-металлы), примеси фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и воды, примеси из состава производственного оборудования в результате переноса с контактирующей поверхности, а также компоненты упаковки, которые появляются в процессе вымывания [1].

INTRODUCTION

Due to the diversity of uses of drugs in the fields of medicine and pharmacy, there has been a continuous years long search for new sources. Currently, medicines of various origin are used in practice, including synthetic, biological or mineral ones.

Sources of metals in the composition of medicines can be both formulation components and elemental impurities. As is well known, the vast majority of medicinal products include active pharmaceutical substances (active ingredients), which determine pharmacological activity, and excipients, which are used to achieve the required characteristics of a preparation. Both pharmaceutical substances and excipients may be sources of metals.

In addition, medicines may contain elemental impurities. Elemental impurities are potentially toxic chemical elements present in the environment during the drug manufacturing but not included in its formulation. Sources of elemental impurities may be substances added during manufacturing (for example, catalysts or reagent metals), impurities of pharmaceutical substances, excipients and water, impurities from content of production equipment as a result of transfer from the contacting surface, as well as components of package that appear due to leaching [1].

Currently, various methods of qualitative and quantitative analysis used for metal-containing drugs have been included in the State Pharmacopoeia. These methods are both chemical and physicochemical [2].

В настоящий момент в Государственную Фармакопею внесены различные методы качественного и количественного анализа, применяемые для лекарственных средств, содержащих металлы. Данные методы являются как химическими, так и физико-химическими [2].

Фармацевтическая субстанция висмута субсалицилат сама по себе является соединением металла. Кроме того, согласно частным статьям Европейской Фармакопеи и Фармакопеи США, для этой субстанции нормированы следующие элементные примеси – медь, свинец и серебро. Норма Европейской Фармакопеи находится на уровне не более 50, 20 и 25 ppm соответственно, тогда как норма Фармакопеи США одинакова для всех трех элементов и равна не более 10 ppm для каждого [3, 4]. Метод количественного определения в обеих статьях – комплексонометрия. Присутствие элементных примесей не может в существенной степени повлиять на результат комплексонометрического титрования, так как чувствительность подобных методик не настолько велика.

С целью усовершенствования фармацевтического анализа висмута субсалицилата была разработана методика его количественного определения методом инверсионной вольтамперометрии. Данный метод анализа в настоящий момент не является фармакопейным, однако обладает рядом преимуществ, в частности, высокой чувствительностью, специфичностью и возможностью одновременного анализа смесей веществ. Так как при количественном определении фармацевтической субстанции проводится анализ содержания висмута, важно установить, влияет ли присутствие элементных примесей на уровне нормы фармакопейной спецификации на полученный результат.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния элементных примесей на количественное определение фармацевтической субстанции висмута субсалицилат.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования применялась субстанция висмута субсалицилат производства ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН (ИХТТМ СО РАН), Россия, полученная с использованием двух способов синтеза (обозначены как ИХХТМ-1 и ИХХТМ-2). Способы получения данных фармацевтических субстанций не предпола-

The pharmaceutical substance bismuth subsalicylate is a metal compound itself. In addition, according to the individual monographs of the European Pharmacopoeia and the US Pharmacopoeia, the following elemental impurities are normalized for this substance: copper, lead, and silver. The European Pharmacopoeia reference value is set at no more than 50, 20, and 25 ppm, respectively, while the US Pharmacopoeia specifies the same limit for all three elements and it does not exceed 10 ppm for each [3, 4]. The method of quantification, specified in both monographs, is complexometric titration. The presence of elemental impurities cannot significantly affect the result of complexometric titration, as the sensitivity of such methods is not high enough.

To improve the pharmaceutical analysis of bismuth subsalicylate, a method for its quantification by stripping voltammetry was developed. Currently, this method is not pharmacopoeial but has several advantages, in particular, high sensitivity, specificity and the ability to simultaneously analyze mixtures of substances. Since quantification of the pharmaceutical substance involves an analysis of the bismuth content, it is important to determine whether the presence of elemental impurities at the level of the pharmacopoeial reference value affects the result obtained.

AIM OF THE RESEARCH

To study the influence of elemental impurities on the quantification of the pharmaceutical substance bismuth subsalicylate.

MATERIALS AND METHODS

An object of study was the substance bismuth subsalicylate produced by the Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry (ISSCM) of a Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Russia, obtained using two methods of synthesis (codenamed ISSCM-1 and ISSCM-2). For obtaining these pharmaceutical substances metal reagents or catalysts did not use [5].

The measurements were carried out on a TA-4 voltammetric analyzer (Tomanalit LLC, Tomsk) using VALabTX software supplied with the kit. The analysis was carried out in a two-electrode cell, a mercury film electrode (amalgam) was used as a working electrode, and a silver chloride electrode was used as a reference one.

All reagents had the qualification “chemically pure” or “pure for analysis”.

гают использования металлических реактивов или катализаторов [5].

Измерения проводились на вольтамперометрическом анализаторе ТА-4 (ООО «НПП «Томь-аналит», г. Томск) с использованием программного обеспечения VALabTX, поставляемого в комплекте. Анализ осуществлялся в двухэлектродной ячейке, в качестве рабочего электрода использовался ртутный пленочный электрод (амальгамный), в качестве электрода сравнения – хлорсеребряный.

Все применяемые реактивы имели квалификацию «химически чистый» или «чистый для анализа».

В качестве растворителя для приготовления раствора висмута субсалицилата и основного фонового электролита применялся водный раствор, содержащий 0.2 М азотной кислоты и 0.2 М натрия нитрата.

Анализ проводился согласно [6] при следующих условиях: постоянноточковая форма развертки, потенциал 0.008 В, поиск потенциала (диапазон) 0.500 В, потенциал перемешивания 1.100 В, потенциал успокоения 1.100 В. Длительность перемешивания 30 с, длительность интегрирования 20 мс.

Стандартные растворы меди, свинца и серебра были приготовлены путем растворения меди сульфата, свинца нитрата и серебра нитрата соответственно в растворе азотной кислоты 6.5 % с последующим разведением полученных растворов тем же растворителем до требуемой концентрации. Чтобы исследовать максимально возможное содержание примесей, использовались растворы с концентрацией меди, свинца и серебра 0.005, 0.002 и 0.0025 % (50, 20 и 25 ppm) относительно концентрации висмута субсалицилата в испытуемом растворе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки влияния элементных примесей меди, свинца и серебра на количественное определение висмута алиquotы стандартных растворов меди, свинца и серебра были внесены к фоновому электролиту по отдельности. Согласно полученным данным, аналитический сигнал, соответствующий пику висмута, был равен нулю (0.000 мкА) для каждой элементной примеси. Кроме того, аналогичный результат был получен при введении смеси всех трех растворов.

Проведено исследование мешающего влияния элементных примесей при совместном присутствии в растворе с анализируемой субстанцией. Для этого первоначально был получен сиг-

An aqueous solution containing 0.2 M nitric acid and 0.2 M sodium nitrate was used as a solvent to prepare a solution of bismuth subsalicylate and the main background electrolyte.

The analysis was performed according to [6] under the following conditions: direct-current sweep, potential 0.008 V, potential range 0.500 V, mixing potential 1.100 V, damping potential 1.100 V. Mixing duration 30 s, integration duration 20 ms.

Standard solutions of copper, lead and silver were prepared by dissolving copper sulfate, lead nitrate and silver nitrate, respectively, in a 6.5% nitric acid solution, followed by diluting the solutions obtained with the same solvent to the required concentration. To study the maximum impurity content, solutions with concentrations of copper, lead and silver of 0.005, 0.002 and 0.0025% (50, 20 and 25 ppm) were used relative to the concentration of bismuth subsalicylate in the test solution.

RESULTS AND DISCUSSION

To assess the influence of elemental impurities of copper, lead and silver on the quantification of bismuth, aliquots of standard solutions of copper, lead and silver were added separately to the background electrolyte. According to the data obtained, the analytical signal corresponding to the bismuth peak was equal to zero (0.000 μA) for each elemental impurity. In addition, a similar result was obtained when adding a mixture of all three solutions.

We carried out a study of the interfering interference of all three elemental impurities in the solution with the test substance. For this purpose, a signal from the background electrolyte was initially obtained, and then a signal from a solution of the pharmaceutical substance bismuth subsalicylate was obtained according to the quantification method. Then a spiked sample of the corresponding elemental impurity was added and the procedure was repeated. The analysis was also carried out by adding standard solutions of copper, lead and silver simultaneously. A typical voltammogram of a solution of bismuth subsalicylate with the addition of a mixture of standard solutions of elemental impurities is shown on Fig. 1.

The interfering effect was assessed by the ratio of analytical signals of bismuth subsalicylate (peak height, μA) before and after introducing the addition using the following formula: $\text{RPH} = V_{\text{ad}} / V_{\text{ba}}$, where RPH is the ratio of peak height values (%); V_{ad} – peak

нал фонового электролита, затем сигнал раствора фармацевтической субстанции висмута субсалицилат, приготовленного согласно методике количественного определения. Затем к данной пробе вносили добавку стандартного раствора соответствующей элементной примеси и повторяли анализ. Также анализ был проведен при введении стандартных растворов меди, свинца и серебра одновременно. Типичная вольт-амперограмма раствора висмута субсалицилата с добавкой смеси стандартных растворов элементных примесей показана на рис. 1.

Мешающее влияние оценено по соотношению аналитических сигналов висмута субсалицилата (высота пика, мкА) до и после внесения добавки

height after the addition (μA); V_{ba} – peak height before the addition (μA). The results obtained (average values of three measurements) are presented in Table 1. According to the data presented, the addition of elemental impurities does not significantly affect the recovery of bismuth during quantification; the ratios of peak height values in all cases were equal to or close to 100%.

It should be noted that other electrodes or cells are usually used to analyze these elemental impurities. For example, to determine silver on the devices manufactured by Tomanalit LLC, a carbon-containing electrode is used, and to measure copper and lead, a three-electrode cell is used (amalgam electrodes are used as working electrodes, silver chloride

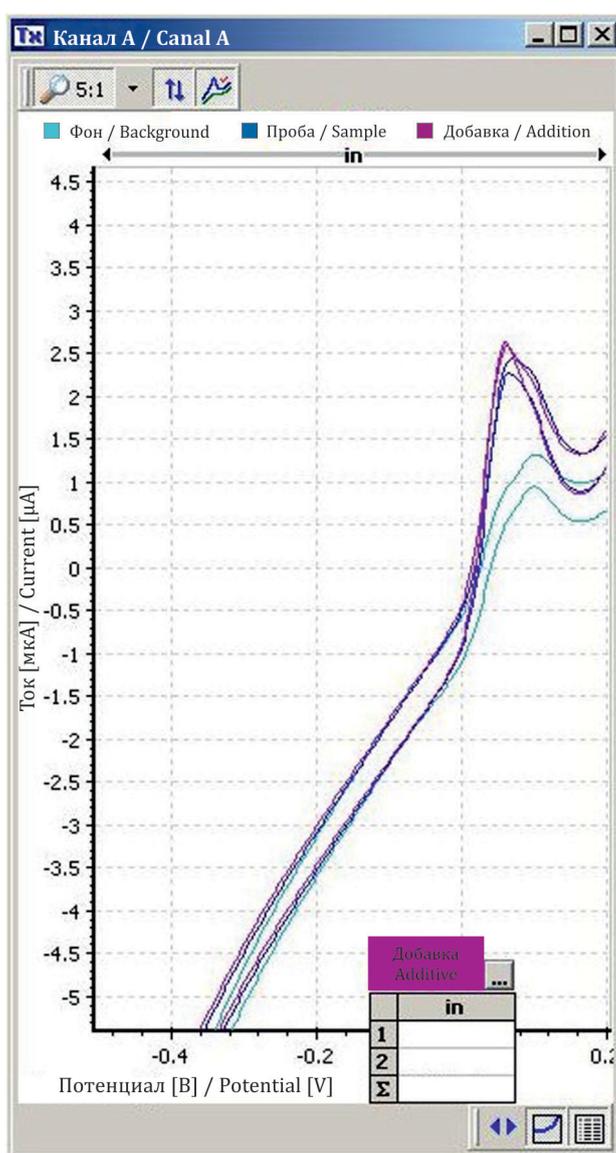


Рис. 1. Вольтамперограмма раствора испытуемого образца с совокупной добавкой стандартных образцов меди, свинца и серебра

Fig. 1. Voltammogram of a solution of the test sample with addition all three standard samples of copper, lead and silver

Таблица 1. Результат количественного определения висмута субсалицилата в испытуемых растворах субстанции до и после внесения добавки элементных примесей**Table 1.** The results of the quantification of bismuth subsalicylate in the test solutions before and after adding elemental impurities

Добавка Addition	Высота пика до внесения добавки, мкА Peak height before the addition, μA	Высота пика после внесения добавки, мкА Peak height after the addition, μA	Соотношение значений высоты пика, % The ratio of peak height values, %
<i>Испытуемый образец ИХХТМ-1 / ISSCM-1 sample</i>			
Стандартный раствор меди 50 ppm Standard solution of copper 50 ppm	2.526	2.527	100.0
Стандартный раствор свинца 20 ppm Standard solution of lead 20 ppm	2.491	2.491	100.0
Стандартный раствор серебра 25 ppm Standard solution of silver 25 ppm	2.499	2.496	99.9
Одновременное введение всех трех стандартных растворов All three standard solutions simultaneously	2.515	2.518	100.1
<i>Испытуемый образец ИХХТМ-2 / ISSCM-2 sample</i>			
Стандартный раствор меди 50 ppm Standard solution of copper 50 ppm	2.618	2.615	99.9
Стандартный раствор свинца 20 ppm Standard solution of lead 20 ppm	2.631	2.633	100.0
Стандартный раствор серебра 25 ppm Standard solution of silver 25 ppm	2.621	2.634	100.5
Одновременное введение всех трех стандартных растворов All three standard solutions simultaneously	2.629	2.637	100.3

по следующей формуле: $\text{СВп} = \text{Вп}_{\text{пд}} / \text{Вп}_{\text{дд}}$, где СВп – соотношение значений высоты пика (%); $\text{Вп}_{\text{пд}}$ – высота пика после внесения добавки (мкА); $\text{Вп}_{\text{дд}}$ – высота пика до внесения добавки (мкА). Полученные результаты (средние значения трех измерений) представлены в табл. 1. Согласно приведенным данным, внесение добавок элементных примесей существенно не влияет на извлечение висмута при количественном определении, соотношения значений высоты пика во всех случаях равнялись или были близки 100 %.

Необходимо отметить, что для анализа данных элементных примесей обычно применяются другие электроды или ячейки. Так, для определения серебра на приборах производства ООО «НПП «Томьяналит» используют углеродсодержащий электрод, а для анализа меди и свинца – трехэлектродную ячейку (амальгамные электроды используются в качестве рабочих, хлорсеребряные – как вспомогательные электроды и электроды сравнения) [7]. Данный факт дополнительно снижает вероятность мешающего влияния в ходе анализа.

electrodes – as secondary and reference electrodes) [7]. This fact further reduces the likelihood of interference during the analysis.

According to the results obtained, when adding copper, lead and silver in quantity of 50, 20 and 25 ppm, respectively, relative to the concentration of bismuth subsalicylate in the test solution, there is no signal on the voltammograms overlapping the bismuth signal during the quantification. The method for the quantification of bismuth subsalicylate is specific and accurate for possible elemental impurities of the substance.

CONCLUSION

During the study, it was found that the presence of elemental impurities of copper, lead and silver at the level of reference value of individual pharmacopoeial monographs does not interfere with the quantification of the the substance bismuth subsalicylate by stripping voltammetry.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Согласно полученным результатам, при внесении добавки меди, свинца и серебра в количествах 50, 20 и 25 ppm относительно концентрации висмута субсалицилата в испытуемом растворе на вольтамперограммах отсутствует сигнал, накладывающийся на сигнал висмута при количественном определении. Методика количественного определения висмута субсалицилата является специфичной и правильной в отношении возможных элементных примесей субстанции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-16.pdf (дата обращения: 09.10.2023).
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации. Издание 14-е. М., 2018. Том 1. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (дата обращения: 09.10.2023).
3. European Pharmacopoeia 9.0 / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Strasbourg, 2016. Vol. 2. P. 1854.
4. The United States Pharmacopeia 41. The National Formulary 36 / United States Pharmacopeial Convention. 2018. Vol. 1. P. 536–539.
5. Тимакова Е.В., Юхин Ю.М., Удалова Т.А. Получение оксид-салицилата висмута (III) из его нитратных растворов для медицинских целей // Химия в интересах устойчивого развития. 2009;17:313-321.
6. Визер А.А., Ивановская Е.А. Влияние параметров метода инверсионной вольтамперометрии на количественное определение иона висмута в фармацевтической субстанции висмута субсалицилата // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020;4:30-37.
7. Пособие по освоению метода инверсионной вольтамперометрии и работы на вольтамперометрическом анализаторе TA-Lab. URL: <https://www.tehno.com/specification/posobie-ta-lab.pdf> (дата обращения: 09.10.2023).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Визер Анна Александровна – преподаватель кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Ивановская Елена Алексеевна – д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что присутствие элементных примесей меди, свинца и серебра на уровне норм частных фармакопейных статей не оказывает мешающего влияния на количественное определение субстанции висмута субсалицилат методом инверсионной вольтамперометрии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. ICH guideline Q3D (R2) on elemental impurities. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-16.pdf (accessed 09.10.2023).
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th edition (2018). Moscow. Vol. 1. URL: <https://docs.rucml.ru/feml/pharma/v14/vol1/> (accessed 09.10.2023).
3. *European Pharmacopoeia 9.0* (2016) / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Strasbourg. Vol. 2. P. 1584.
4. *The United States Pharmacopeia 41. The National Formulary 36* / (2018) / United States Pharmacopeial Convention. Vol. 1. P. 536–539.
5. Timakova E.V., Yukhin Yu.M., Udalova T.A. Synthesis of bismuth (III) oxide-salicylate from its nitrate solutions for medical purposes. *Chemistry for Sustainable Development*. 2009;17:313-321. (In Russ.)
6. Vizer A.A., Ivanovskaya E.A. The influence of the stripping voltammetry parameters on the quantitative determination of the bismuth ion in the pharmaceutical substance of bismuth subsalicylate. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2020;4:30-37.
7. Guidance for stripping voltammetry and working on a TA-Lab voltammetric analyzer. URL: <https://www.tehno.com/specification/posobie-ta-lab.pdf> (accessed 09.10.2023).

ABOUT THE AUTHORS

Anna A. Vizer – Lecturer, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Elena A. Ivanovskaya – Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Head, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.