

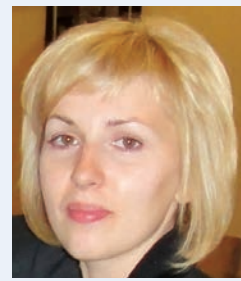
АНАЛИТИЧЕСКОЕ оборудование компании ШИМАДЗУ для фармацевтической промышленности



М.И.Медведева



Д.А.Фармаковский



В.Н.Цупрева

специалисты московского представительства компании ШИМАДЗУ

Современные методы инструментального химического анализа широко используются на всех этапах разработки новых лекарственных средств, при контроле качества продукции, в процессе мониторинга технологических процессов, а также при контроле качества сырья, промежуточных субстанций, воды и растворителей, используемых для производства. Аналитическое оборудование успешно применяется для контроля чистоты поверхности технологической аппаратуры и для контроля качества упаковки фармацевтических препаратов. Японская компания ШИМАДЗУ является одним из наиболее известных в мире поставщиков высокоточного и надежного лабораторного аналитического оборудования. Для использования в лабораториях контроля качества фармацевтических предприятий и научно-исследовательских центрах по разработке лекарственных средств компания ШИМАДЗУ поставляет следующее аналитическое оборудование: жидкостные и газовые хроматографы и хромато-масс-спектрометры; спектрофотометры УФ-Вид-БИК диапазона; ИК-Фурье, атомно-абсорбционные и атомно-эмиссионные спектрометры; анализаторы общего углерода и азота; анализаторы размеров частиц; рентгеновские дифрактометры; анализаторы влажности; испытательные машины; аналитические весы и т.д.

Аналитические задачи фармацевтической отрасли и оборудование для жидкостной хроматографии связаны между собой настолько прочно, что эти два понятия к настоящему времени уже неотделимы друг от друга. Для реализации классической ВЭЖХ компания ШИМАДЗУ выпускает компактный моноблок со спектрофотометрическим детектором **LC-2010** и модульную серию **LC-20 Prominence**, которая может комплектоваться системным контроллером, несколькими моделями детекторов, автодозаторов и термостатов колонок, вакуумными дегазаторами, управляемыми системами переключения потоков растворителей и многими другими вспомогательными устройствами для жидкостной хроматографии.

Усовершенствованные модульные хроматографы серий **LC-20XR Prominence** и **LC-30 Nexera** предназначены для работы в режимах быстрой и сверхбыстрой хроматографии (UFLC и UHPLC), которые позволяют кардинально сократить время анализа (до 1–1,5 минут) и, тем самым, существенно повысить производительность аналитической лаборатории. Отличительной особенностью этих приборов является способность обеспечивать высокое (до 70 МПа) и сверхвысокое (до 130 МПа) давление подвижной фазы. Модель **LC-30 Nexera** на сегодняшний день является уникальным универсальным аналитическим инструментом, позволяющим работать на колонках практически любой длины и с размером зерна неподвижной фазы до 1,5 мкм и реализовать любые режимы жидкостной хроматографии. Исключительной особенностью прибора является возможность проводить хроматографическое разделение при температурах

свыше 100°C и без использования органических растворителей как компонентов подвижной фазы.

Тем пользователям, которые решают задачи разработки новых методик хроматографического анализа, ШИМАДЗУ предлагает специализированную систему «**Nexera Method Scouting System**», созданную на базе хроматографа **LC-30 Nexera**. Система обеспечивает автоматический выбор оптимального режима хроматографического разделения из 960 вариантов (6 хроматографических колонок различной селективности × 16 вариантов состава подвижной фазы × 10 вариантов профиля градиента). При этом затраты времени по сравнению с вариантом подбора условий вручную на традиционной ВЭЖХ системе могут быть сокращены в 20 и более раз.

Новая модель насоса для препаративной хроматографии **LC-20AP** обеспечивает поток подвижной фазы в широчайшем диапазоне от 0,01 до 150,0 мл/мин, что делает возможным использовать его не только для препаративного разделения, но и для решения аналитических задач. Таким образом, пользователь имеет возможность существенно сэкономить средства за счет эксплуатации одной универсальной системы вместо двух (для аналитической и препаративной хроматографии).

В области фармакокинетики и мониторинга содержания лекарственных средств в организме человека и животных широко применяются специализированные хроматографические комплексы «**Co-Sense**», «**TOX.I.S.**» и «**TOX.I.S. II**», выпускаемые компанией ШИМАДЗУ, в которых реализованы принципы online пробоподготовки и многомерной хроматографии. Эти

системы дают возможность проводить анализ содержания соединений, в том числе лекарственных средств и их метаболитов, в образцах биологических жидкостей, таких как цельная кровь, плазма и сыворотка крови, моча.

Все модульные и специализированные хроматографические системы могут быть укомплектованы полным спектром традиционных детекторов для ВЭЖХ, включая спектрофотометрический (2 модели), детектор с диодной матрицей (2 модели), флуориметрический (2 модели), рефрактометрический, кондуктометрический и электрохимический. Но наиболее полно свои возможности модульные хроматографы демонстрируют в сочетании с новейшими сверхбыстрыми масс-спектрометрическими детекторами ШИМАДЗУ.

Хромато-масс-спектрометрические методы исследования дают максимум информации о качественном составе и количественном соотношении органических соединений в различных матрицах. В настоящее время исследования, выполняемые в лабораториях фармацевтической отрасли (особенно в биотехнологическом направлении), все чаще проводятся с использованием масс-спектрометрического оборудования. На сегодняшний день модельный ряд оборудования ШИМАДЗУ для жидкостной хромато-масс-спектрометрии под общим названием «**Ultra Fast Mass Spectrometry**» (Сверхбыстрая масс-спектрометрия) включает пять приборов, которые могут решать задачи любой сложности с высочайшей эффективностью и производительностью.

Квадрупольный масс-спектрометр **LCMS-2020**, в конструкции которого впервые были реализованы фирменные технологии ШИМАДЗУ для быстрой масс-спектрометрии **UFscanning™**, **UFswitching™** и **UFsensitivity™**, на сегодняшний день остается абсолютным рекордсменом среди одинарных квадрупольных масс-спектрометров по скорости сканирования (до 15'000 а.е.м./сек), времени переключения полярности ионизации (15 мсек) и чувствительности.

В конструкции тройного квадрупольного масс-спектрометра **LCMS-8030** в дополнение к уже апробированному **UF™**-технологиям использована еще одна технология – **UFsweeper™**, которая обеспечивает высочайшую эффективность соударительной диссоциации и сверхбыстрый транспорт ионов без потерь из соударительной ячейки во второй квадруполь. Это существенно снижает потери чувствительности и взаимные помехи.

Тройной квадрупольный масс-спектрометр **LCMS-8040** представляет собой усовершенствованную версию модели **LCMS-8030**, демонстрирующую пятикратное увеличение чувствительности анализа (S/N > 1000:1, 1 пг резерпина, MRM, ESI+).

Уникальной особенностью жидкостных масс-спектрометров ШИМАДЗУ является возможность использования наряду с традиционными системами ионизации универсального сдвоенного источника ионизации (DUIS), который способен одновременно ионизировать пробы в режиме электроспрея и при помощи химической ионизации. В результате чего в ходе одного измерения можно анализировать вещества различной природы, что еще больше увеличивает функциональность и производительность аналитической системы.

В конструкции модели тройного квадрупольного хромато-масс-спектрометра **LCMS-8080** основное внимание было уделено максимальному увеличению чувствительности анализа. Прибор оснащен мощной дифференциальной системой вакуумирования, новейшим высокотемпературным источником ионизации и ячейкой столкновений особой конструкции и демонстрирует наивысшие результаты по быстродействию и чувствительности анализа в своем классе (S/N > 6000:1, 1 пг резерпина, MRM, ESI+).

Немаловажным достоинством всех масс-спектрометров ШИМАДЗУ является их надежность и простота в обслуживании. Конструкция линии десольватации позволяет работать даже с загрязненными образцами и образцами со сложной матрицей, причем она обслуживается без сброса вакуума, что минимизирует время простоя инструмента.

При необходимости проведения исследований в более широком диапазоне масс (вплоть до 5000 дальтон) удобным инструментом является тандемный времяпролетный хромато-масс-спектрометр **LCMS-IT-TOF**, сочетающий квадрупольную ионную ловушку и времяпролетный детектор и работающий в режиме тандемной масс-спектрометрии MSⁿ с высокой чувствительностью и высоким разрешением по массам. Такой прибор может служить отличным подспорьем при анализе метаболитов, биомаркеров и их производных, а также для решения задач протеомики.

Газовая хроматография на сегодняшний день является одним из наиболее востребованных методов инструментального анализа. Компания ШИМАДЗУ предлагает три модели газовых хроматографов **GC-2010 Plus**, **GC-2014** и **GC-2025**, с помощью которых можно осуществлять качественное и количественное определение термостабильных легколетучих органических соединений, определять содержание остаточных растворителей в лекарственных препаратах. Для реализации газовой хромато-масс-спектрометрии компания ШИМАДЗУ предлагает три прибора в зависимости от аналитических задач: две модели одинарных квадрупольных **GCMS-QP2010 Ultra** и **GCMS-QP2010SE**, а также тройной квадрупольный хромато-масс-спектрометр **GCMS-TQ8030**.



Жидкостной хроматограф LC-2010



Жидкостной хроматограф LC-20 Prominence



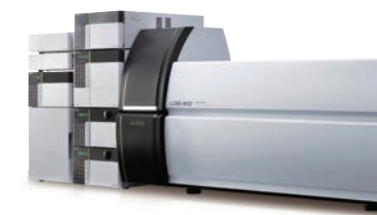
Жидкостной хроматограф LC-30 Nexera для UHPLC



Модульная ВЭЖХ система Prominence «TOX.I.S.»



Жидкостной хромато-масс-спектрометр LCMS-2020



Тройной квадрупольный жидкостной масс-спектрометр LCMS-8030



Тройной квадрупольный жидкостной масс-спектрометр LCMS-8040



Тройной квадрупольный жидкостной масс-спектрометр LCMS-8080



Хромато-масс-спектрометр LCMS-IT-TOF



Газовый хромато-масс-спектрометр GCMS-TQ8030



Времяпролетный масс-спектрометр с ионизацией в матрице MALDI



ИК-Фурье спектрометр IRAffinity-1

Компания ШИМАДЗУ в настоящее время производит пять моделей типа MALDI-TOF, образующих серию **AXIMA**. Приборы серии **AXIMA** используются на фармацевтических предприятиях для контроля качества продукции, в частности, при определении молекулярной массы и структурных особенностей белков, сахаров, липидов, олигонуклеотидов, биомаркеров и других биологических молекул. В последнее время данные приборы начали широко применяться для экспрессной и надежной идентификации микроорганизмов. Не последнюю роль в этом плане сыграло применение новой базы данных масс-спектров нативных микроорганизмов SARAMIS. Система **AXIMA&SARAMIS** позволяет идентифицировать 380 клинических проб в течение 5 часов с впечатляющей скоростью - менее минуты на одну пробу.

Среди инструментальных аналитических методов, используемых в практике ведущих фармацевтических лабораторий, спектральные методы анализа находят широкое применение для определения содержания активного компонента, вспомогательных веществ и примесей, для контроля качества промежуточных продуктов при синтезе, для идентификации и определения подлинности, при разработке и испытаниях новых препаратов, при контроле качества и технологическом контроле.

ИК-спектроскопия успешно применяется для анализа фармацевтических препаратов: для количественной идентификации концентрированных активных ингредиентов в смесях порошковых или жидких веществ, а также в уже изготовленных фармацевтических таблетках и капсулах, для определения толщины слоя на фармацевтических таблетках, для неразрушающего анализа готовой продукции. 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. Обе модели ИК-Фурье спектрометров ШИМАДЗУ, **IRAffinity-1** и **IRPrestige-21**, используют для исследования фармацевтических препаратов и промежуточных субстанций. 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 приставок значительно расширяет перечень объектов прямого анализа (без или с минимальной пробоподготовкой).

Спектрофотометрия в УФ, видимой и БИК областях спектра - один из наиболее простых и эффективных методов анализа лекарственных средств, о чем свидетельствует большое число разработанных способов качественного и количественного

анализа различных лекарственных препаратов и субстанций. Компания ШИМАДЗУ предлагает четыре модели спектрофотометров, что позволяет, в зависимости от решаемых задач, выбрать оптимальный по техническим характеристикам прибор. Наиболее распространенным в лабораториях фармацевтических предприятий является спектрофотометр модели **UV-1800** - двухлучевой прибор, простой по конструкции, предназначен для работы либо в автономном режиме, либо через персональный компьютер и может быть использован в любых заводских условиях. Модели исследовательского класса **UV-2600/2700** и **UV-3600** отличаются рядом уникальных характеристик для решения большого круга аналитических задач в условиях заводской или исследовательской лаборатории. Все спектрофотометры оснащаются многочисленными приставками для работы в режимах поглощения и отражения, интегрируемыми сферами для исследования порошковых, опалесцирующих, шероховатых и т.д. образцов, термостабилизированными и проточными кюветами, автодозаторами и автосменщиками кювет различной емкости и т.д.

Содержание в лекарственном препарате, сырье или технологической субстанции токсичных и биологически активных элементов - один из важнейших показателей качества и безопасности соответствующего продукта, т.к. присутствие даже следовых количеств неорганических примесей может снизить стабильность препарата и срок годности некоторых фармацевтических продуктов. Большинство современных методов определения элементного состава основаны на методах оптической атомной спектроскопии. Наиболее часто для этих целей используется атомно-абсорбционный анализ (определение более 70 элементов периодической системы, в основном - металлы и металлоиды) и оптическая эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой или ICP-спектрометрия (определение всех металлов, металлоидов, серы, фосфора и некоторых галогенов, то есть практически все элементов за исключением благородных газов, азота, кислорода, углерода и водорода). Две модели атомно-абсорбционных спектрометров ШИМАДЗУ, **AA-6200** и **AA-7000**, и ICP-спектрометр **ICPE-9000** предоставляют возможность определения практически любого элемента или комбинаций элементов в жидких средах в диапазоне концентраций от десятков массовых процентов до единиц, десятых и сотых долей ppb.

В том случае, когда аналитик по каким-либо причинам не считает целесообразным переводить образец из твердого состояния в раствор, лучшим решением является рентгенофлуоресцентный анализ. Три серийно-выпускаемых рентгенофлуоресцентных спектрометра ШИМАДЗУ - энергодисперсионный спектрометр **EDX-720P** и **EDX-800P** и волнодисперсионный **XRF-1800** - позволяют проводить качественное и количественное определе-

ние элементов в диапазонах 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.

Компания ШИМАДЗУ предлагает шесть моделей лазерных анализаторов размеров частиц, которые являются многоцелевыми приборами для определения распределения по размерам частиц суспензий, эмульсий и сухого вещества. Это уникальное оборудование применяется в фармацевтической промышленности для определения: размеров частиц в субстанциях, предназначенных для изготовления таблеток; размеров липосом в липосомальных лекарственных препаратах; размеров частиц в субстанциях лекарственных препаратов для аэрозольных готовых форм и т.д. Широкая линейка приборов дает возможность проводить анализ частиц размером от 0.5 нм до 3 мкм.

Испытательные машины ШИМАДЗУ серии **EZ Test** прекрасно подходят для механических испытаний фармацевтических изделий в качестве эффективных инструментов контроля качества основных показателей этой продукции. Широкая область применения испытательных машин в фармацевтической промышленности отражена следующими примерами: испытания таблеток на сжатие и на выдавливание их из блистеров; определение усилий, необходимых для разламывания таблеток; испытания упаковок фармацевтических изделий на прочность и на удобство раскрытия; измерение адгезионных характеристик пластырей; контроль прочности тканевых клеев для закрытия хирургических ран; испытания на разрыв шовных материалов; измерение прочностных характеристик медицинских перчаток; контроль качества медицинских игл и шприцев посредством механический испытаний и т.п.

Показатель **TOC** (Total Organic Carbon/общий органический углерод) применяется для оценки органического загрязнения воды и оборудования на предприятиях фармацевтической отрасли. Современное оборудование ШИМАДЗУ для контроля показателя **TOC** позволяет измерять содержание общего органического углерода в широком диапазоне концентраций в зависимости от конкретных аналитических задач. Компания ШИМАДЗУ производит различные варианты анализаторов **TOC**, включая приборы для лабораторного анализа и для анализа на потоке, в том числе и в режиме многоканального измерения с автоматическим переключением нескольких контролируемых потоков. **Анализаторы общего органического углерода** позволяют получать результаты измерения по следующим показателям: общий углерод, общий азот, общий органический углерод, общий неоргани-

ческий углерод, общий нелетучий углерод, общий летучий углерод.

Анализаторы общего углерода успешно применяются в фармацевтической промышленности для изучения и мониторинга органического загрязнения воды, для контроля и управления качеством промышленных и бытовых стоков, для контроля качества очищенной и рециркуляционной воды, в биотехнологических исследованиях, для контроля органического загрязнения поверхности оборудования. Анализаторы **TOC** являются незаменимыми помощниками при контроле чистоты технологического оборудования.

Компания ШИМАДЗУ выпускает более пятидесяти моделей весов, различающихся диапазоном взвешивания, дискретностью, наличием узла «UniBloc», а также степенью автоматизации процесса калибровки. Кроме того, компания ШИМАДЗУ выпускает анализатор влажности **MOC-120H** - надежный прибор, работающий в диапазоне измерений влажности 0.01-100.00%.

В заключение хотелось бы особо отметить, что приборы ШИМАДЗУ, используемые в лабораториях фармацевтических предприятий, соответствуют требованиям правил организации работ GLP, GCP, GMP, а также требованиям европейской, американской, японской и российской фармакопей и FDA 21 CFR Part 11, дополнительно комплектуются документацией для проведения испытаний IQ/OQ и средствами для их выполнения. На территории Российской Федерации компания ШИМАДЗУ имеет разветвленную сеть сервисно-методических и учебных центров, оказывающих техническую, методическую и образовательную поддержку персоналу лабораторий.



Москва, 119049,
4-й Добрынинский пер., 8, офис 13-01
Тел.: (495) 989-13-17; (495) 989-13-18
Факс: (495) 989-13-19
E-mail: smo@shimadzu.ru
Web: http://www.shimadzu.ru



26-29 ноября 2012 - Москва, ВВЦ
Стенд E109



Спектрофотометр UV-1800



Атомно-абсорбционный спектрометр AA-7000



ICP-спектрометр ICPE-9000



Энергодисперсионные рентгенофлуоресцентные спектрометры EDX-720P/800P



Анализатор размеров наночастиц IG-1000



Испытательные машины EZ Test



Анализатор общего органического углерода TOC-L