

Bestimmung wirksamer Substanzen in Tabletten mittels Absorption niedrig-energetischer Gamma-Strahlung

E. HAVRÁNEK, A. BUMBÁLOVÁ und V. FANTA

*Lehrstuhl für Analytische Chemie der Pharmazeutischen Fakultät
der Komenský-Universität, 880 34 Bratislava*

Eingegangen am 2. März 1978

Eine auf Absorption niedrig-energetischer Gamma-Strahlung basierende Methode für die Bestimmung des Gehalts wirksamer Stoffe in Arzneimitteln wurde für die Gehaltsbestimmung des Broms direkt in den einzelnen Tabletten der industriell hergestellten Arzneimittelzubereitung Bromisoval ausgearbeitet. Die Messung wurde in parallel koaxialer Geometrie mit der Radionuklidquelle ^{109}Cd mit Energien von 22,2 und 88 keV durchgeführt. Die Genauigkeit der ausgearbeiteten Methode wurde anhand der Standardabweichung bewertet, und die erreichten Ergebnisse wurden mit der durch technische Bedingung vorgeschriebenen argentometrischen Titration verglichen.

A method for the determination of the content of effective substances in pharmaceuticals, based on the absorption of a low-energy gamma radiation, has been developed for the determination of bromine content directly in individual tablets of the commercially produced drug Bromisoval tbl. The measurements were carried out in parallel coaxial geometry using a radionuclide source ^{109}Cd with energies of 22.2 and 88 keV. The accuracy of the developed method was estimated by standard deviation and the results obtained were compared with the argentometric titration prescribed by technical norm.

Метод определения содержания действующих веществ в лекарственных препаратах на основании абсорбции низкоэнергетического гамма-излучения был разработан для определения содержания брома прямо в отдельных таблетках препарата заводского производства Bromisoval tbl. Измерения производились в геометрических условиях с центральным положением радиоизотопного источника ^{109}Cd с энергией 22,2 и 88 кэВ. Точность измерения была оценена на основании стандартного отклонения и полученные результаты были сравнены с argentометрическим титрованием, предусмотренным техническим нормативом.

Die Interaktionen der niedrig-energetischen Gamma-Strahlung unterliegen dem allgemeinen exponentialen Gesetz

$$I = I_0 e^{-\mu m} \quad (1)$$

worin I_0 — Anfangsdichte des Teilchenflusses,
 I — Dichte des Teilchenflusses nach Durchgang durch die Substanz-
 — schicht,
 μ — Massenkoeffizient der Abschwächung,
 m — Flächenmasse.

Der Koeffizient der Abschwächung μ setzt sich aus den einzelnen Koeffizienten der Abschwächung für jeden Interaktionsprozeß der Photonen mit der Substanz zusammen und kann daher als summarisch betrachtet werden. Wenn τ der Koeffizient der Abschwächung für die photoelektrische Erscheinung, σ für die Compton-Streuung und κ für das Entstehen des Elektronenpaares ist, ist $\mu \doteq \tau + \sigma + \kappa$.

Die Wahrscheinlichkeit, welches der drei Interaktionsgeschehen überwiegt, hängt von einigen Faktoren ab. Eine entscheidende Bedeutung haben dabei die Energie der Gamma-Strahlung, die Protonenzahl und die Elektronendichte des absorbierenden Mediums.

Setzt sich die analysierte Probe aus mehreren Bestandteilen mit unterschiedlichen Koeffizienten der Abschwächung zusammen, dann gilt das Absorptionsgesetz in Gestalt von [1—3]

$$I = I_0 \exp - (\sum_i \mu_i m_i) \quad (2)$$

worin μ_i — Massenkoeffizient der Abschwächung des i -ten Teiles,
 m_i — Flächenmasse des i -ten Teiles.

Wenn m die gesamte Flächenmasse der Probe ist und W_i der Gewichtsbruch des i -ten Teiles, dann ist $\sum_i W_i = 1$ und den Ausdruck (2) können wir in Gestalt von

$$I = I_0 \exp - [\sum_i (\mu_i W_i) m] \quad (3)$$

schreiben.

Bei der Bestimmung eines schweren Elementes in einer leichten Matrize können wir deren Zusammensetzung als konstant betrachten und es gilt:

$$I = I_0 \exp \{ - [(\mu_1 - \mu_2) W + \mu_2] m \} \quad (4)$$

worin μ_1 — Massenkoeffizient der Abschwächung des bestimmten Elementes,
 μ_2 — Massenkoeffizient der Abschwächung der konstanten Matrize,
 W — Gewichtsbruch des bestimmten Elementes.

Der Wert des Koeffizienten der Abschwächung ist von der Energie der Primärstrahlung und von der Protonenzahl des absorbierenden Mediums abhängig. Für den Energiebereich unter 100 keV ist dominierender Vorgang die photoelektrische Erscheinung und $\mu \sim Z^4/AE^3$, worin Z = Protonenzahl, A = Atommasse, E = Energie der einfallenden Photonen.

Die analytische Verwendbarkeit der auf die Absorption niedrig-energetischer Gamma-Strahlung basierenden Methode ist bedingt durch den Unterschied der Massenkoeffizienten der Abschwächung des analysierten Teiles und der Matrize.

Ein maximaler Unterschied wird dann erzielt, wenn die Energie der Primärstrahlung dicht über der Absorptionsschwelle des zu bestimmenden Bestandteiles liegt.

Für ein Zweikomponentensystem ist die Empfindlichkeit der Analyse S durch die Veränderung des analytischen Signals bei Veränderung des Gewichtsbruches gegeben

$$S = \frac{dI}{I} \left| \frac{dW}{W} = (\mu_1 - \mu_2) mW \right. \quad (5)$$

Aus der angeführten Beziehung geht hervor, daß die Empfindlichkeit der Analyse mit Zunahme der Flächenmasse und mit dem Gehalt des bestimmten Elementes wächst. Hauptfaktor bleibt allerdings der Unterschied der Koeffizienten der Abschwächung des bestimmten Bestandteiles und der Matrize.

Die Genauigkeit der Methode ist durch die Exaktheit der Messung dI/I gegeben, die durch einen statistischen Fehler begrenzt ist, und für die Ausrechnung der Genauigkeit anhand der Beziehung (5) gilt

$$\frac{dW}{W} = \frac{dI}{I} \left| S = \frac{1}{(\mu_1 - \mu_2) mW} \frac{1}{\sqrt{It}} \right. \quad (6)$$

(t = Meßdauer.)

Die optimale Flächenmasse des Musters, die einen Kompromiß zwischen hoher Empfindlichkeit und geringem statistischem Fehler darstellt, ist durch ein Minimum der Funktion (6) gegeben

$$m_{\text{opt}} = \frac{2}{(\mu_1 - \mu_2) W + \mu_2}$$

Die angeführten Faktoren führen zur Optimierung der Meßbedingungen bei der Absorptionsanalyse. Sie umfassen die Auswahl der Radionuklidquelle [4], ihre Energie, Aktivität, Halbwertszeit, Wahl der optimalen Stärke des analysierten Musters, können aber in einer Reihe konkreter Beispiele nicht eingehalten werden. Es wird also für ein gegebenes analytisches Problem ein Kompromiß zwischen theoretisch festgelegten optimalen Meßbedingungen und einer noch genügend hohen Empfindlichkeit und Genauigkeit der Methode gewählt.

Experimenteller Teil

In der Arbeit beschäftigten wir uns mit der Ausarbeitung der Methode der Absorptionsanalyse für die Kontrolle des Bromgehalts in den einzelnen Tabletten eines industriell hergestellten Arzneimittelpräparates, das als wirksamen Bestandteil α -Bromisovalerylharnstoff enthält und daneben Milchzucker, Maisstärke, Talk und Stearinsäure als Bindemittel, Füll und Gleitstoffe. Der Massenkoeffizient der Abschwächung des wirksamen Bestandteiles unterscheidet sich wesentlich von den Massenkoeffizienten der übrigen Hilfsstoffe (Matrize). Dies ermöglicht die Bestimmung mittels Absorptionsanalyse.

Die technisch bedingt vorgeschriebene Gehaltskontrolle des wirksamen Bestandteiles (erlaubte Spanne 285—315 mg, auf den Bromgehalt umgerechnet 202,0—212,8 mg) ermöglicht nicht die Kontrolle jeder einzelnen Tablette. Zur Analyse werden 10 Tabletten genommen, die zerkleinert werden, und es werden drei parallele Bestimmungen durchgeführt. Die Methode ist verhältnismäßig langwierig, nach der mechanischen Zerkleinerung der Tabletten und Wägen folgt die Zersetzung der Substanz mit NaOH, das organisch gebundene Brom geht in Bromid über, sein Gehalt wird durch potentiometrische Titration mit einer 0,1 N-AgNO₃-Maßlösung bestimmt.

Deshalb schritten wir zur Ausarbeitung einer Methode, die die Bestimmung des Gehalts des wirksamen Bestandteiles direkt in jeder Tablette ermöglicht. Tabletten sind spezifisch geformte Zubereitungen von konstantem Ausmaße, der eine konstante Schicht des gemessenen Musters gewährleistet, was eine der wichtigsten Voraussetzungen für die Anwendung der Absorptionsanalyse ist. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die strenge Einhaltung konstanter geometrischer Meßbedingungen. Dies wurde bei uns durch einen für diesen Zweck konstruierten Meßkopf gewährleistet (Abb. 1).

Tabletten gehören zur Gruppe spezifisch geformter Zubereitungen, durch ihre Ausmaße sind Stärke und Größe der analysierten Proben gegeben. Die Analyse einer Tablette mit einem Durchmesser von 13 mm und einer Stärke von 3,2 mm erforderte die Kollimation der Radionuklidquelle. Die gewonnene analytische Information, die durch die Zahl der durch das analysierte Muster transmittierten Quanten gegeben ist, wurde des störenden Signals entledigt, das seinen Ursprung in einer Interaktion der Primärstrahlung mit dem Material des Kopfes hatte. Ein weiteres Problem und Fehlerquelle war der ungleichmäßige Rand der Tablette. Zu seiner Beschädigung kam es bereits direkt bei der Herstellung oder bei der Manipulation mit dem Muster, und sie bewirkte eine Veränderung der geometrischen Meßbedingungen. Gleiche Meßbedingungen erzielten wir durch die Kollimation des Musters in der Form, daß wir die Fläche, aus der wir die analytische Information gewinnen, auf 8 mm beschränkten. Diese optimale Fläche wurde experimentell gefunden. Sie erfüllt die Forderung nach der Erhaltung des Wertes des analytischen Signals und gleichzeitig auch

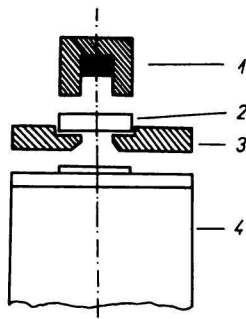


Abb. 1. Schematische Darstellung des Meßkopfes für die diskontinuierliche Bestimmung des Broms in Tabletten.

1. Radionuklidquelle; 2. Probe; 3. Pb-Kollimator; 4. Szintillationsdetektor.

nach Beseitigung des Einflusses der Randteile der Tablette. Stärke und Gestalt des Bleischirms wählten wir so, daß ein direktes Durchdringen der Primärstrahlung in das Fenster des Detektors verhindert wird. Mit Hinblick auf Genauigkeit und Empfindlichkeit der Analyse optimale Ergebnisse wurden bei einer kompakten parallelen Geometrie erzielt. Die Entfernung des Kollimatoren der Radionuklidquelle von der Tablettenoberfläche betrug 1,5 mm und des Detektors von der Tablette 2,5 mm.

Eine Serie von Standardtabletten mit im Bereich 265—325 mg steigendem Gehalt an Bromisoval bereiteten wir durch Pressen eines von uns angefertigten Granulats. Jede Tablette haben wir 10mal gemessen, und den Gehalt des Bromisovals in diesen Tabletten bestimmten wir dann maßanalytisch. Die gewonnenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 angeführt. Gleichzeitig wurde auch die Genauigkeit der argentometrischen Titration anhand von 10 parallelen Bestimmungen geprüft. Die Standardabweichung der maßanalytischen Be-

Tabelle 1

Werte der gemessenen Impulsrate für die Standarde
und Werte der Standardabweichungen

Standarde mg	Maßanalytisch bestimmt mg	Impulsrate* imp/100 s	Standardabweichung	
			imp	mg
265	264	85 416	622	1.9
280	277	77 320	354	1.2
295	291	68 723	487	2.0
310	306	59 594	512	2.6
325	318	53 200	299	1.7

* Durchschnitt von 10 Messungen.

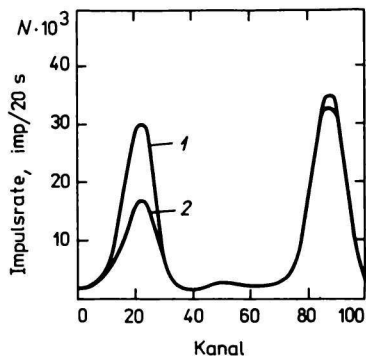


Abb. 2. Spektrum des durch die Tablette transmittierten ^{109}Cd .

1. ohne Bromisoval; 2. mit Bromisoval.

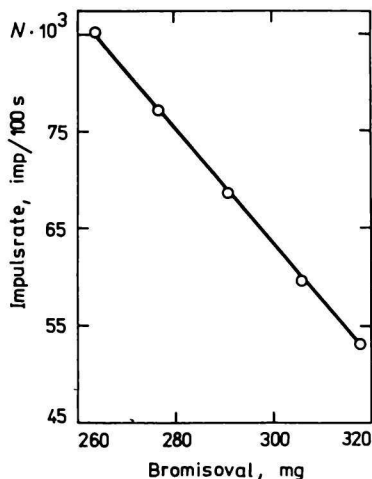


Abb. 3. Eichkurve.

stimmungen betrug ± 2 mg. Wir haben in einer kompakten parallelen Geometrie mit der Radionuklidquelle ^{109}Cd mit Energien von 22,2 und 88 keV, einer Halbwertszeit von 1,3 Jahren und Aktivität von $11,1 \cdot 10^7$ Bq gemessen. Die durch das Muster transmittierte Strahlung wurde mit einem Szintillationsdetektor mit einem Kristall NaI/Tl mit Ausmaßen von 25×2 mm und einem Beryllium-Eintrittsfenster detegiert. Die die analytische Information liefernde energetische Linie trennten wir amplitudenförmig durch einen eingebauten Analysator der Impulse in der benutzten Auswertungseinheit. Zur Auswertung des Signals benutzten wir einen einkanaligen Gamma-Spektrometer NZQ-601 mit dem Impulszähler NVZ-618T. Gestalt und Lage der analytisch bedeutenden energetischen Linie können wir durch die Spannung am Detektor beeinflussen, durch Verstärken und Eintrittsgestaltung des Impulses. Diese Werte wählten wir so, daß wir optimale Unterscheidungsmöglichkeiten für die gegebene energetische Linie, ein maximales Verhältnis des analytischen und nichtanalytischen Signals erhielten und daß es zu einer guten Abtrennung der einzelnen energetischen Linien des gesamten Spektrums kam. Das Spektrum der durch die „blinde Probe“ und der kontrollierten Tablette Bromisoval transmittierten Strahlung ^{109}Cd ist auf Abb. 2 veranschaulicht.

Ergebnisse und Diskussion

Bei der eigentlichen Bestimmung von 4 Serien originalverpackter Tabletten Bromisoval verfolgten wir die Veränderungen der Stromdichte der Teilchen im energetischen Maximum von 22,2 keV. Unter gleichen Bedingungen maßen wir auch die Standarde, mit deren Hilfe wir die analytische Kurve zusammenstellten (Abb. 3), aus der wir den Gehalt an wirksamer Substanz in jeder der in einer Originalpackung enthaltenden 20 Bromisoval-Tabletten ablasen. Die analytische Kurve wurde mit der Methode der kleinsten Quadrate bewertet: Regressionskoeffizient $b = -564$, $a = 232\,970$.

Jede Tablette wurde zehnmal gemessen, anschließend zerkleinert und der Gehalt an Bromisoval maßanalytisch bestimmt. Die Ergebnisse aller 4 Packungen, d. h. insgesamt von 80 Tabletten faßt Tabelle 2 zusammen, in welcher sowohl der maßanalytisch bestimmte als auch der mit Hilfe der ausgearbeiteten Methode durch Absorption von niedrig-energetischer Gamma-Strahlung ermittelte Bromisovalgehalt angeführt ist. Weiterhin enthält Tabelle 2 die Fehler in mg und % der erarbeiteten Methode bezogen auf die durch technische Betriebsnorm vorgeschriebene argentometrische Titration. Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, daß jede Packung Tabletten enthielt, die der technischen Bedingung nicht entsprechen:

I. Serie — 2, II. Serie — 5, III. Serie — 6, IV. Serie — 1

Die in dieser Arbeit angeführten Ergebnisse weisen auf die Eignung der auf die Absorption niedrig-energetischer Gamma-Strahlung beruhenden angewandten Methode hin und zwar nicht nur bei der Kontrolle des Bromgehalts in HLP-Tablet-

Tabelle 2
Vergleich der Ergebnisse der Bestimmung des Bromisovals durch Absorptionsanalyse und Argentometrie

	Bromisoval, mg				Fehler der Bestimmungen ±										
	Argentometrie				%										
	I	II	III	IV	I	II	III	IV							
	Absorptionsanalyse				mg										
	I	II	III	IV	I	II	III	IV							
289	291	*279	291	285	295	*284	294	4	4	5	3	1,38	1,37	1,78	1,03
296	287	290	290	294	289	295	293	2	2	5	3	0,67	0,69	1,72	1,03
289	293	297	297	285	297	300	297	4	4	3	0	1,38	1,36	1,01	0
290	*282	295	285	294	*284	295	286	4	2	0	1	1,37	0,70	0	0,35
290	*281	290	287	291	*281	293	291	1	0	3	4	0,34	0	1,03	1,39
293	287	288	293	294	291	290	295	1	4	2	2	0,34	1,39	0,69	0,68
296	286	296	*281	296	291	295	*282	0	5	1	1	0	1,74	0,34	0,34
291	289	292	286	294	296	296	289	3	7	4	3	1,03	2,43	1,36	1,05
297	290	292	286	298	293	292	289	1	3	0	3	0,33	1,03	0	1,05
291	287	*282	299	293	291	*283	297	2	4	1	2	0,68	1,39	0,35	0,66
288	*280	*282	289	287	281	*284	290	1	1	2	1	0,34	0,35	0,69	0,34
287	290	295	299	289	293	297	296	2	3	2	3	0,69	1,03	0,67	1,00
300	285	*283	299	299	286	*284	299	1	1	1	0	0,33	0,35	0,35	0
289	291	292	293	292	293	292	295	3	2	0	2	1,03	0,68	0	0,68
*282	287	*282	299	*281	288	*283	296	1	1	1	3	0,35	0,34	0,35	1,00
*282	293	*282	299	*282	295	*282	296	0	2	0	3	0	0,68	0	1,00
292	*280	285	300	295	*281	288	300	3	1	3	0	1,02	0,35	1,05	0
289	302	290	289	298	303	294	298	9	1	4	9	3,11	0,33	1,38	3,11
298	290	292	293	292	290	293	295	6	0	1	2	2,01	0	0,34	0,68
289	*281	292	299	291	*282	293	291	2	1	1	8	0,68	0,35	0,34	2,67

ten, sondern auch anderer wirksamer Bestandteile, deren Massenkoeffizient der Abweichung sich von denen der übrigen in den Tabletten enthaltenen Substanzen unterscheidet.

Literatur

1. Florkowski, T., *Kernenergie* **7**, 172 (1964).
2. Górski, L., *Zesz. Nauk. (Krakow)*, No. 129, 139 (1965).
3. Ziegler, Ch. A. (Ed.), *Applications of Low Energy X- and Gamma Rays*, S. 467. Gordon & Breach Sci. Publ., New York 1971.
4. Havránek, E. und Koll., *Rádionuklidová rentgenofluorescenční analýza*. (Radionuklide Röntgenfluoreszenzanalyse.) Auswahl von Arbeiten aus dem Fachgebiet der Kerntechnik 2.) ČSKAE-ÚVVVR, Prag 1973.

Übersetzt von A. Muchová