

УДК

ВЫЯВЛЕНИЕ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФТОРХИНОЛОНЫ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

© 2004 г. В.Л. Дорофеев, А.А. Коновалов, В.Ю. Кочин, А.П. Арзамасцев

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Показано, что метод ИК-спектроскопии можно использовать для установления подлинности препаратов в лекарственной форме “таблетки”. Содержание действующего вещества в таблетке должно быть не менее 30-40%. Полосы вспомогательных веществ при этом либо отсутствуют, либо немногочисленны и имеют небольшую интенсивность. Разработанные методики могут использоваться для установления подлинности таблеток фторхинолонов при выявлении фальсифицированных препаратов, не содержащих указанное на упаковке действующее вещество.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире и, в частности, на фармацевтическом рынке России, все большее распространение получают фальсифицированные лекарственные средства. При этом, по данным ВОЗ, до 50% всех поддельных лекарств составляют продукты, не содержащие указанное на упаковке действующее вещество. Известно также, что до 28% от всех фальсификатов составляют противомикробные лекарственные средства, занимая первое место среди подделок [6].

Учитывая высокую эффективность и достаточно широкое применение противомикробных средств группы фторхинолонов, большое значение имеют методы идентификации лекарственных субстанций и препаратов, содержащих действующие вещества данной группы.

Метод ИК-спектроскопии применяется в фармакопейном анализе для установления подлинности только лекарственных субстанций.

Задачей настоящей работы являлась разработка методик идентификации лекарственных препаратов (таблеток), содержащих фторхинолоны, с использованием метода ИК-спектроскопии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты исследования (таблетки)

Содержащие норфлоксацин:

- Нолицин, 400 мг, KRKA, Словения;
- Норбактин, 400 мг, Ranbaxy Laboratories Ltd, Индия;
- Норилет, 200, 400 мг, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия.

Содержащие пефлоксацина мезилата дигидрат:

- Абактал, 400 мг, Lek D.D., Словения;
- Перти, 400 мг, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия.

Содержащие ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрат:

- Ципробай, 250, 500 мг, Bayer AG, Германия;
- Цепрова, 250, 500 мг, Lupin Laboratories Ltd, Индия;
- Ципролет, 250, 500 мг, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия;
- Ципрофлоксацина гидрохлорид, 250 мг, Москхимфармпрепараты ФГУП им. Н.А. Семашко, Россия;
- Цифран, 250, 500 мг, Ranbaxy Laboratories Ltd, Индия.

Содержащие моксифлоксацина гидрохлорид:

- Авелокс, 400 мг, Bayer AG, Германия.

Содержащие офлоксацин:

- Таривид, 200 мг, Aventis Pharma Ltd (Hoechst Marion Roussel Ltd), Индия;
- Заноцин, 200 мг, Ranbaxy Laboratories Ltd, Индия;
- Офлоксин 200, 200 мг, Leciva, Чехия;
- Тариферид, 200 мг, Брынцалов-А ЗАО, Россия;
- Тарицин, 200 мг, Акрихин ХФК ОАО, Россия.

Содержащие левофлоксацина гемигидрат:

- Таваник, 250, 500 мг, Aventis (Hoechst Marion Roussel Ltd), Германия.

Содержащие ломефлоксацина гидрохлорид:

- Максаквин, 400 мг, Searle, Франция;
- Ломфлокс, 400 мг, Ipca Laboratories Ltd, Индия.

Содержащие спарфлоксацин:

- Спарфло, 200 мг, Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия.

Подготовка проб для анализа

В агатовой ступке растирали навеску измельченной таблетки, содержащую 5 мг действующего вещества, с 1 каплей вазелинового масла качества для ИК-спектроскопии до получения однородной пасты. Часть полученной пасты на кончике стеклянной палочки помещали между двумя пластинами из КВг и получали ИК-спектр образца.

Условия получения ИК-спектров

В работе использовали однолучевой интерференционный (с обратным преобразованием Фурье) ИК-спек-

трофотометр Инфралюм ФТ-02 (НПФ “ЛЮМЭКС”, Россия). Параметры записи спектров: диапазон 4000–400 см⁻¹, разрешение 1 см⁻¹, циклическая запись с количеством сканов 20, аподизация стандартная.

Фоновый спектр (воздух) получали непосредственно перед записью каждого спектра испытуемой субстанции. Управление прибором и обработку спектров осуществляли с использованием программы “Спектралюм” (версия для Windows[®], НПФ “ЛЮМЭКС”, Россия) и программы ACD/SpecViewer, Freeware Version (Advanced Chemistry Development, Канада).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

В изучаемых спектрах полосы с частотами около 2955, 2924, 2855 см⁻¹ соответствуют валентным колебаниям ν_{C-H}, 1462, 1378 и 722 см⁻¹ – деформационным колебаниям ν_{C-H} вазелинового масла. Набор полос с частотами около 2361, 2346, 2334 и 666 см⁻¹ соответствует колебаниям присутствующего в атмосфере углекислого газа.

На рис. 1-3 в качестве примеров представлены

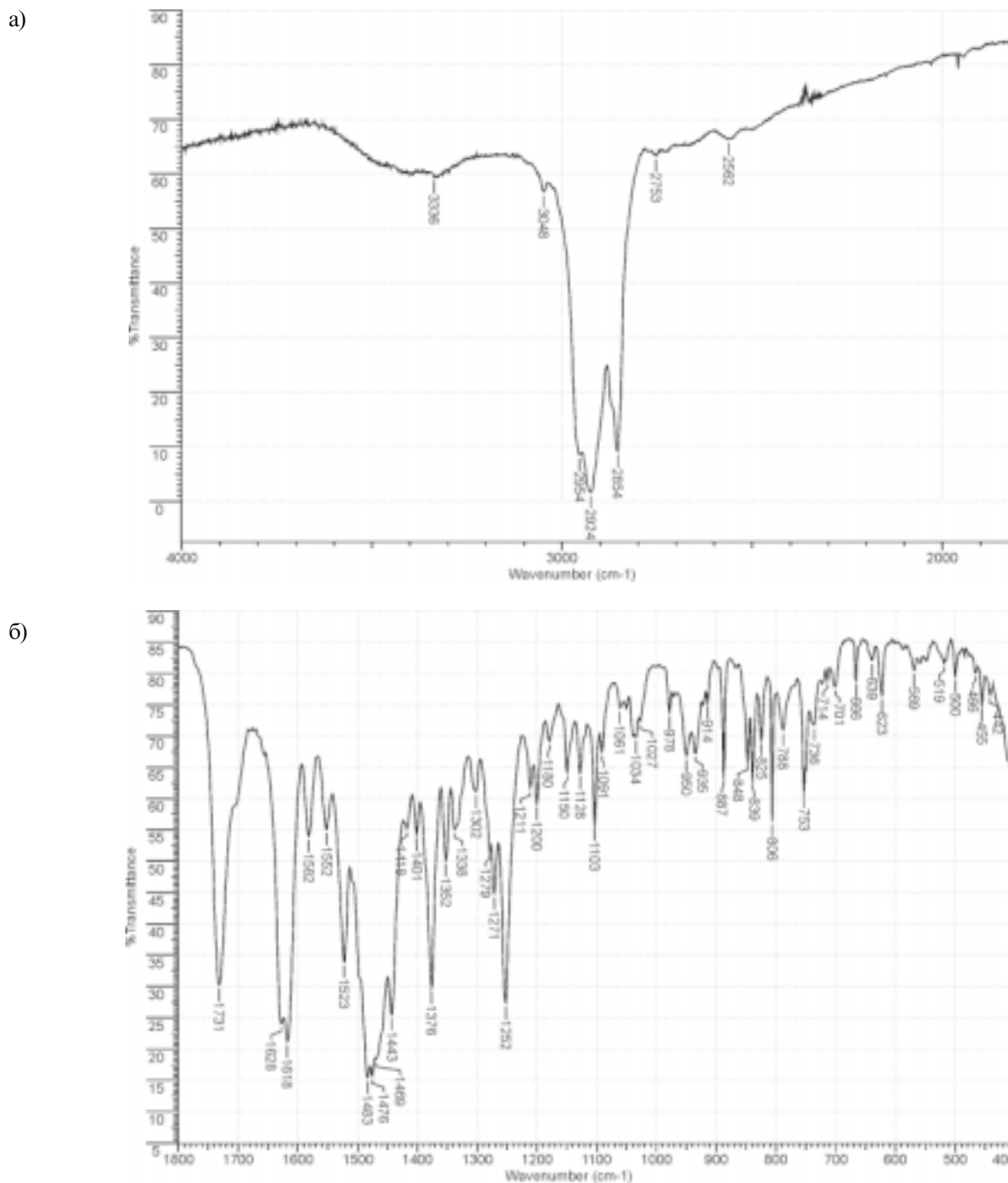


Рис. 1. ИК-спектр субстанции норфлоксацина: а) 4000 – 1800 см⁻¹; б) 1800 – 400 см⁻¹.

ИК-спектры субстанции норфлоксацина, таблеток Норбактин и таблеток Нолицин.

ИК-спектры таблеток фторхинолонов свидетельствуют в пользу того, что метод ИК-спектроскопии можно использовать для установления подлинности не только субстанций, но и препаратов в данной лекарственной форме.

Было установлено, что при достаточно большом содержании действующего вещества в лекарственной форме “таблетки” (не менее 30-40%) можно получать ИК-спектр, на котором достаточно четко видны прак-

тически все полосы поглощения активной субстанции. При этом допускается сравнение со стандартным ИК-спектром лекарственного препарата. Соответствующая коллекция подробных ИК-спектров прилагается к практическому руководству [5].

Вазелиновое масло, в отличие от калия бромида, имеет полосы поглощения в области $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$, однако это не существенно для интерпретации спектров. Более того, методика получения пасты с вазелиновым маслом более проста и экспрессна, поэтому именно она используется в руководстве [5].

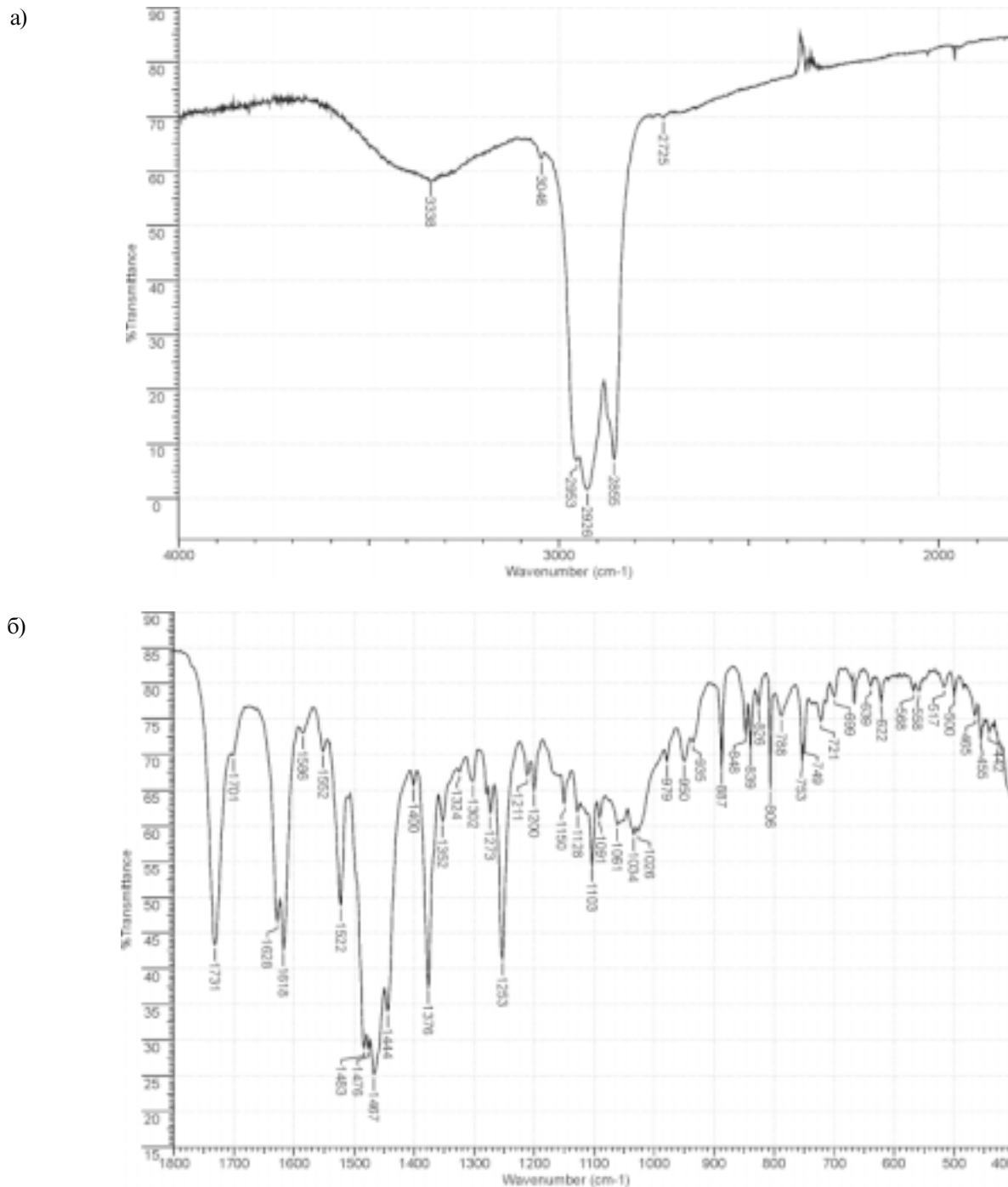


Рис. 2. ИК-спектр таблеток Норбактин: а) $4000 - 1800 \text{ см}^{-1}$; б) $1800 - 400 \text{ см}^{-1}$.

Было показано, что при анализе таблеток содержание действующего вещества в пробе (навеска порошка растертой таблетки плюс 1 капля вазелинового масла) должно быть около 5 мг. При таком соотношении полосы вспомогательных веществ либо отсутствуют, либо немногочисленны и имеют небольшую интенсивность. В основном в ИК-спектрах таблеток появляется дополнительная широкая полоса (или группа полос) малой или средней ин-

тенсивности в области $3600 - 3100 \text{ см}^{-1}$. В остальной части спектра могут появляться отдельные полосы вспомогательных веществ очень малой интенсивности (до 5% по шкале пропускания).

В подавляющем большинстве случаев полосы действующего вещества в ИК-спектрах субстанции и соответствующего лекарственного препарата различаются крайне незначительно (рис. 1 и 2) – практически совпадают.

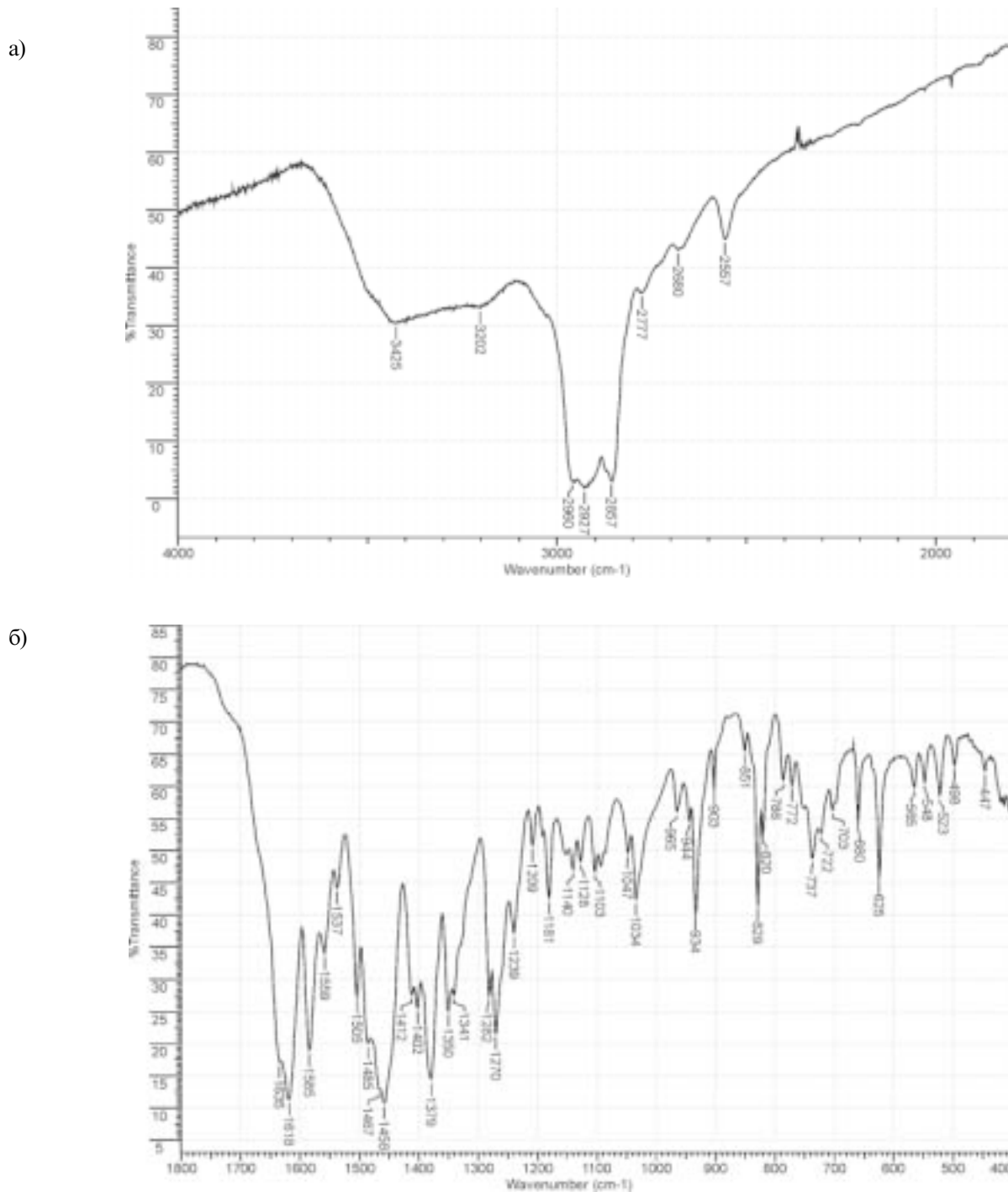


Рис. 3. ИК-спектр таблеток Нолицин: а) $4000 - 1800 \text{ см}^{-1}$; б) $1800 - 400 \text{ см}^{-1}$.

Однако иногда ИК-спектры субстанции и препарата могут значительно различаться по полосам действующего вещества (рис. 1 и 3). В случае Нолицина, это связано не с искажением спектра за счет влияния полос вспомогательных веществ, а с переходом молекулы норфлоксацина в ионизированную форму. Из рис. 3 видно, что в ИК-спектре отсутствуют: полоса 1731 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы в составе карбоксильной ($\nu_{\text{C=O}}$ в COOH), и полоса 806 см^{-1} , соответствующая деформационным колебаниям $\nu_{\text{C-H}}$, характерным для алкенов с общей формулой $\text{R}_1\text{R}_2=\text{CHR}_3$. Вместе с тем, появляется ряд дополнительных полос. В частности, в ИК-спектре Нолицина имеются полосы $2800\text{--}2500\text{ см}^{-1}$, которые, вероятно, соответствуют валентным колебаниям NH_2^+ протонированного вторичного алифатического атома азота. Также карбоксилат-анион дает две сильные полосы: $\nu_{\text{COO}^-}^{\text{as}} - 1585\text{ см}^{-1}$ и $\nu_{\text{COO}^-}^{\text{s}} - 1379\text{ см}^{-1}$ (последняя накладывается на полосу вазелинового масла и также, вероятно, вступает в резонанс Ферми с полосой 1402 см^{-1}) [1-4, 7].

Мы предполагаем, что в данном случае происходит одновременное образование комплексной соли по карбоксильной группе (в состав вспомогательных веществ Нолицина входит катион Mg^{2+}) и протонирование вторичного алифатического атома азота в пиперазинильном радикале. Ввиду исчезновения полосы 806 см^{-1} алкена определенную роль в перераспределении электронной плотности должна играть бетаиноподобная структура, возможность существования которой подробно рассмотрена в соответствующей статье.

Данные факты свидетельствуют о том, что в некоторых случаях можно получать ИК-спектр, характерный для лекарственного препарата конкретного производителя.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что метод ИК-спектроскопии можно использовать для установления подлинности не только субстанций, но и препаратов в лекарственной форме "таблетки".
2. Для получения приемлемого ИК-спектра содержание действующего вещества в таблетке должно быть не менее 30-40%.

3. При получении ИК-спектров таблеток фторхинолонов содержание действующего вещества в пробе (навеска порошка растертой таблетки плюс 1 капля вазелинового масла) должно быть около 5 мг. Полосы вспомогательных веществ при этом либо отсутствуют, либо немногочисленны и имеют небольшую интенсивность.
4. При получении ИК-спектров таблеток можно использовать методику приготовления пасты с вазелиновым маслом.
5. Допускается проводить сравнение ИК-спектра испытуемых таблеток со стандартным ИК-спектром того же лекарственного препарата.
6. В подавляющем большинстве случаев полосы действующего вещества в ИК-спектрах субстанции и соответствующих таблеток практически совпадают, но иногда ИК-спектры субстанции и препарата могут значительно различаться по полосам действующего вещества. Это позволяет получать ИК-спектр, характерный для лекарственного препарата конкретного производителя.
7. Разработанные методики могут использоваться для установления подлинности таблеток фторхинолонов при выявлении фальсифицированных препаратов, не содержащих указанное на упаковке действующее вещество.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бранд Дж., Эглинтон Г. Применение спектроскопии в органической химии. – М.: Мир, 1967. – 280 с.
2. Идентификация органических соединений / Р. Шрайнер, Р. Фьюзон, Д. Кёртин, Т. Моррилл. – М.: Мир, 1983. – 704 с.
3. Методы спектрального анализа / А.А. Бабушкин, П.А. Бажулин, Ф.А. Королев и др. – М.: Изд. Моск. универс., 1962. – 511 с.
4. Миронов В.А., Янковский С.А. Спектроскопия в органической химии. – М.: Химия, 1985. – 232 с.
5. Экспресс-анализ с целью выявления фальсифицированных лекарственных средств. Практическое руководство. Фторхинолоны и цефалоспорины / А.П. Арзамасцев, В.Л. Дорофеев, А.А. Коновалов и др. – М.: Издательский дом Русский врач, 2003. – 132 с.
6. 55 World Health Assembly, "Counterfeit drugs: threat to Public Health", Geneva 2002.
7. Al-Mustafa J. Magnesium, Calcium and Barium Perchlorate Complexes of Ciprofloxacin and Norfloxacin // Acta Chim. Slov. 2002, 49, 457-466.