

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ИК-СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ БЕЗ ВЫДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАНИТИДИНА ГИДРОХЛОРИДА

Е. В. Степанова, В. Л. Дорофеев, А. П. Арзамасцев

Московская медицинская академия им И. М. Сеченова

Поступила в редакцию 24.10.2008 г.

Аннотация. В представленной работе подробно изучены и сопоставлены между собой ИК-спектры таблеток и субстанций ранитидина гидрохлорида, выпускаемых различными производителями, а также спектр стандартного образца. Результаты исследования наглядно проиллюстрированы в статье. Кроме того, в статье подробно изложены условия получения ИК-спектров и способ пробоподготовки, необходимые для практического воспроизведения методики. Экспериментально доказана возможность проведения качественного анализа таблетированных препаратов ранитидина гидрохлорида методом ИК-спектроскопии без предварительного выделения действующего вещества, как это предусмотрено в фармакопейном анализе.

Ключевые слова: ИК-спектроскопия, лекарственные средства, ранитидина гидрохлорид.

Abstract. In the submitted article are in detail investigated and compared among themselves IR-spectra of ranitidine hydrochloride tablets and substances, let out by various manufacturers, and also a spectrum of a standard sample. Results of research are evidently illustrated in article. Besides, the way of tests preparation and the conditions, necessary for practical reproduction of a technique, are specified. The opportunity of realization of the qualitative analysis ranitidine hydrochloride tablets by IR-spectroscopy without preliminary extract of active substance, as it is stipulated in pharmacopeias, is experimentally proved.

Keywords: IR-spectroscopy, drugs, ranitidine hydrochloride.

ВВЕДЕНИЕ

Учитывая достаточно широкое применение таблетированных антисекреторных препаратов и в частности препаратов ранитидина гидрохлорида, большое значение имеют методы идентификации этих препаратов, а также субстанций для их изготовления.

Метод ИК-спектроскопии применяется в фармакопейном анализе таблеток ранитидина гидрохлорида, но спектр получают только после процедуры экстрагирования действующего вещества [1].

Задачей настоящей работы являлась разработка методики идентификации ранитидина гидрохлорида в лекарственной форме «таблетки покрытые оболочкой» методом ИК-спектроскопии без предварительного выделения из лекарственной формы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблетки, содержащие ранитидина гидрохлорид в качестве действующего вещества:

1. Ранитидин — АКОС таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг, ОАО «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», Россия

2. Ранисан таблетки, покрытые оболочкой 150 мг, АО ХФЗ «Здравле», Югославия

3. Гистак таблетки, покрытые оболочкой 150 мг, «Ранбакси Лабораториз Лимитед», Индия

4. Ранитидин-АКРИ таблетки, покрытые оболочкой 150 мг, ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН», Россия

5. Зантак таблетки, покрытые оболочкой 150 мг, ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз СА, Польша.

Субстанции ранитидина гидрохлорида:

1. Ранбакси Лабораториз Лимитед, Индия.

2. СМС Фармацеутикалс Лимитед, Индия

3. Шиджуанг Фарма Груп Цонгнуо Фармасьютикал (Шиджуанг) Ко. Лтд, Китай

4. Чемо Иберика С.А., Испания.

Стандартный образец Ранитидина гидрохлорида ВР.

ПОДГОТОВКА ПРОБ ДЛЯ АНАЛИЗА

В агатовой ступке растирали навеску измельченной таблетки, содержащую 5 мг действующего вещества, с 1 каплей вазелинового масла качества

© Степанова Е. В., Дорофеев В. Л., Арзамасцев А. П., 2008

для ИК-спектроскопии до получения однородной пасты. Оболочку таблетки предварительно не удаляли. 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-спектрофотометр 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/SPEC VIEWER, Freeware Version (Advanced Chemistry Development, Канада).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью сопоставления нами были получены и подробно изучены спектры стандартного образца, а также субстанций и таблеток ранитидина гидрохлорида, различных производителей. Кроме того, мы сопоставили все полученные нами спектры с эталонным спектром ранитидина гидрохлорида, приведенным в ВР 2007 [2].

На рис. 1. представлен эталонный спектр ранитидина гидрохлорида, опубликованный в ВР 2007

[2]. На рис. 2 показан спектр стандартного образца ранитидина гидрохлорида ВР, полученный нами в ходе эксперимента. На рис. 3—4 в качестве примера показаны спектры субстанций ранитидина гидрохлорида зарегистрированных на территории РФ по состоянию на момент проведения эксперимента. На рис. 5—6 в качестве примера показаны спектры лекарственных препаратов, содержащих ранитидина гидрохлорид в качестве действующего вещества. Препарат под торговым наименованием Зантак является оригинальным, а Гистак — дженериком.

ИК-спектры таблеток ранитидина гидрохлорида наглядно демонстрируют возможность использования метода ИК-спектроскопии для установления подлинности препаратов в данной лекарственной форме без предварительного выделения (экстрагирования) действующего вещества.

Известно, что при достаточно большом содержании действующего вещества в лекарственной форме «таблетки» (не менее 30—40%) можно получать ИК-спектр, на котором достаточно четко видны практически все полосы поглощения активной субстанции. При этом допускается сравнение со стандартным ИК-спектром лекарственного препарата [3, 4]. В исследованных нами таблетированных препаратах, содержание действующего вещества было около 50%.

Вазелиновое масло, в отличие от калия бромида имеет полосы поглощения в области 4000—400 см⁻¹, однако это не существенно для интерпретации спектров. Более того, методика получения пасты с вазелиновым маслом более проста и экспрессна [3, 4].

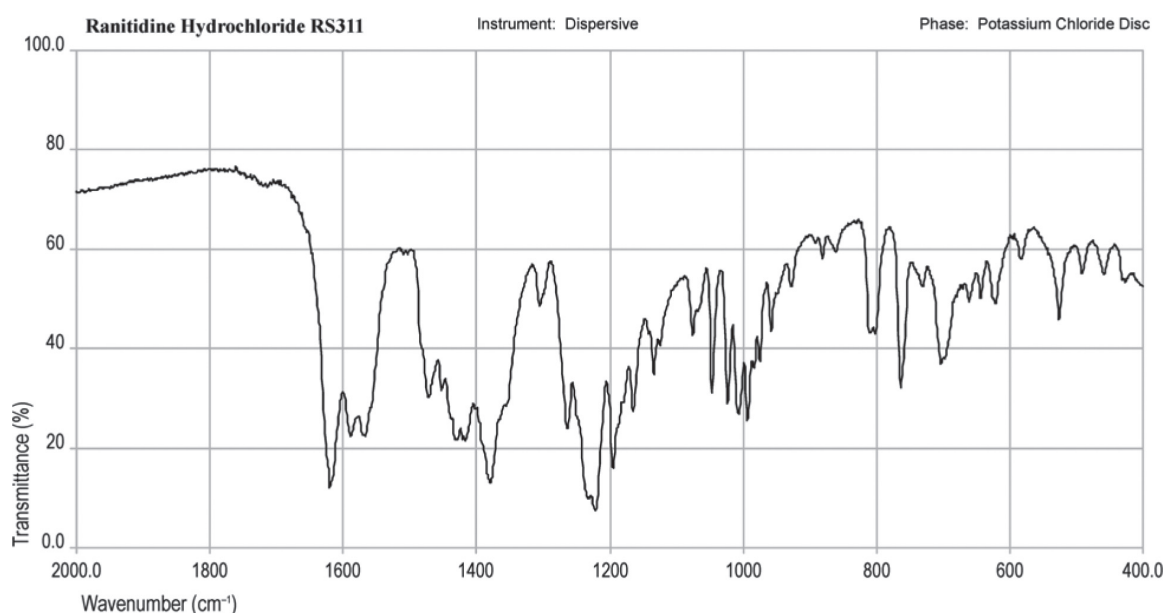


Рис. 1. эталонный ИК-спектр Ранитидина гидрохлорида, представленный в ВР 2007

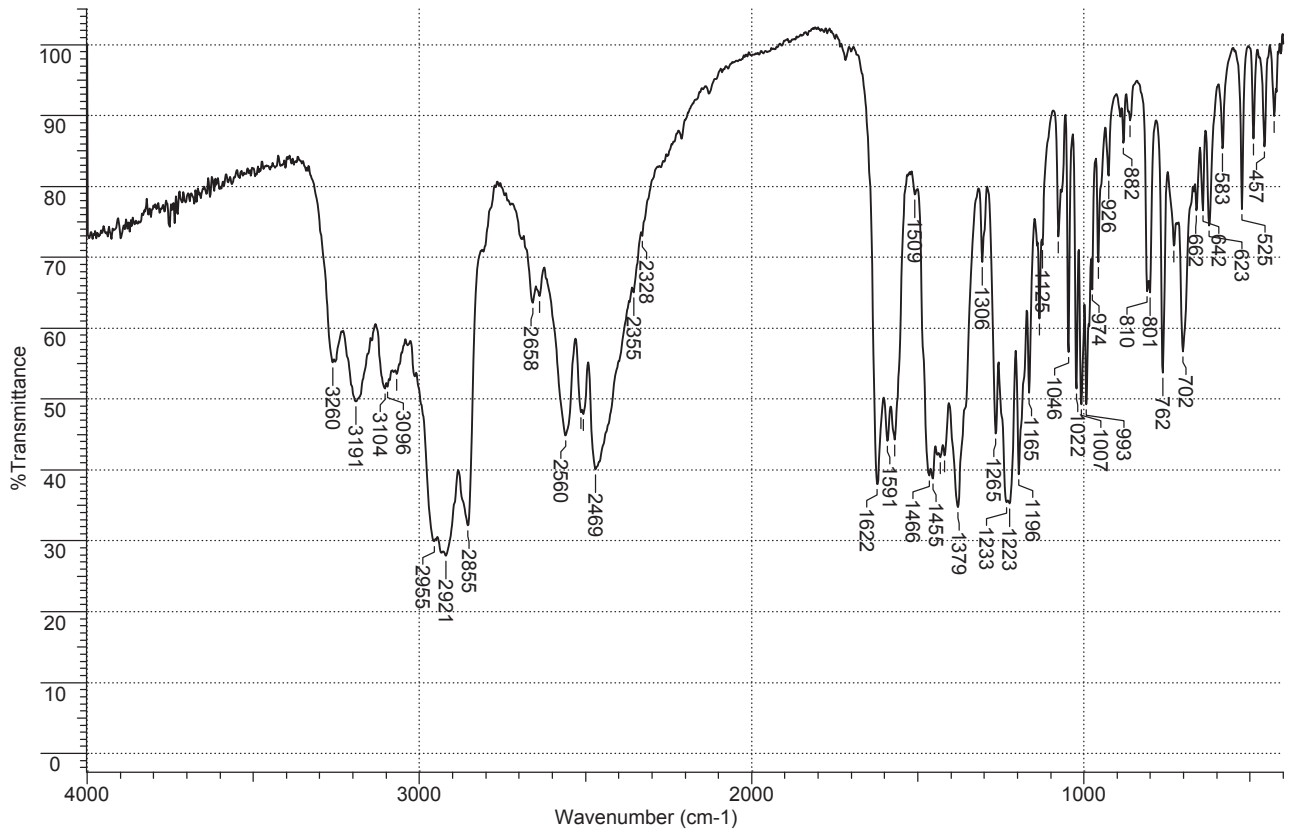


Рис. 2. Спектр стандартного образца Ранитидина гидрохлорида ВР

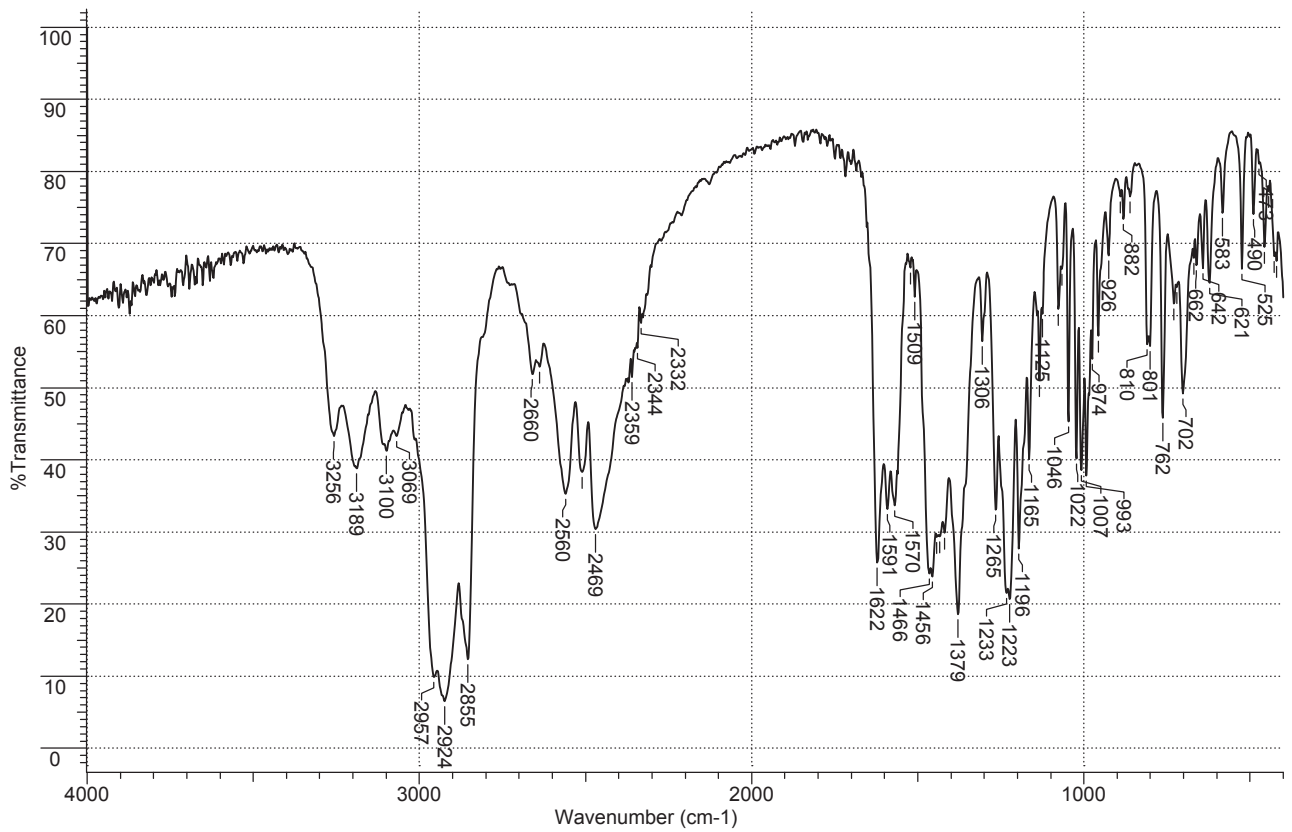


Рис. 3. Ранитидин субстанция Чемо Иберика С.А., Испания

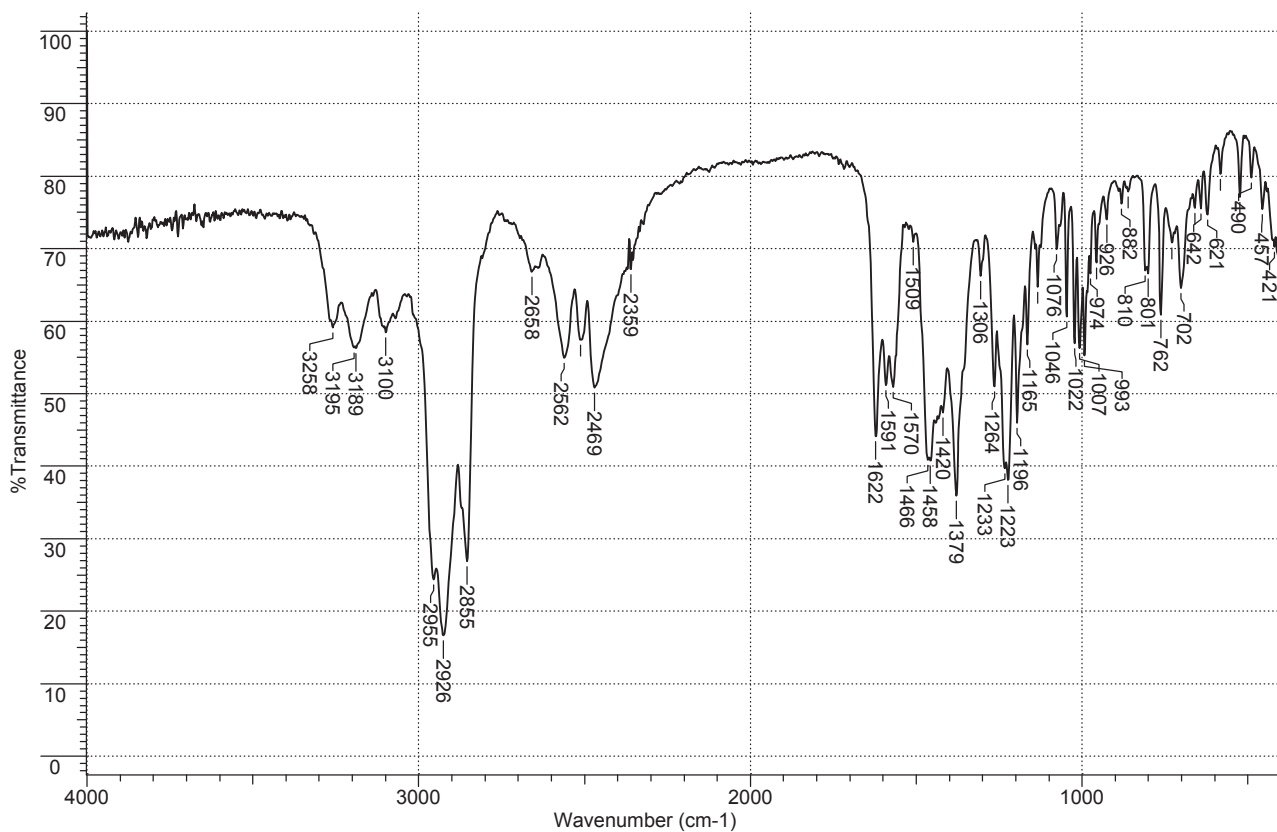


Рис. 4. Ранитидин субстанция, «Ранбакси Лабораториз Лимитед», Индия

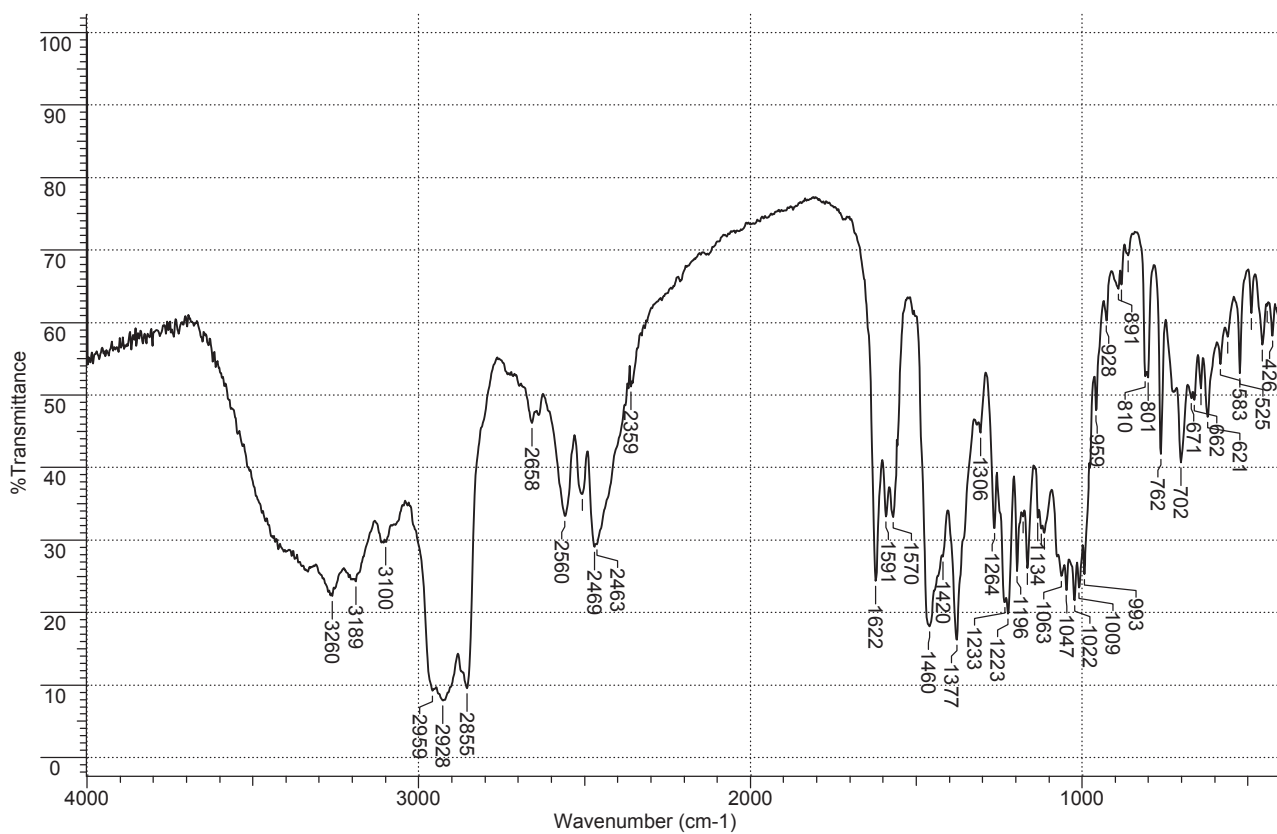


Рис. 5. Гистак таблетки, покрытые оболочкой 150 мг «Ранбакси Лабораториз Лимитед», Индия

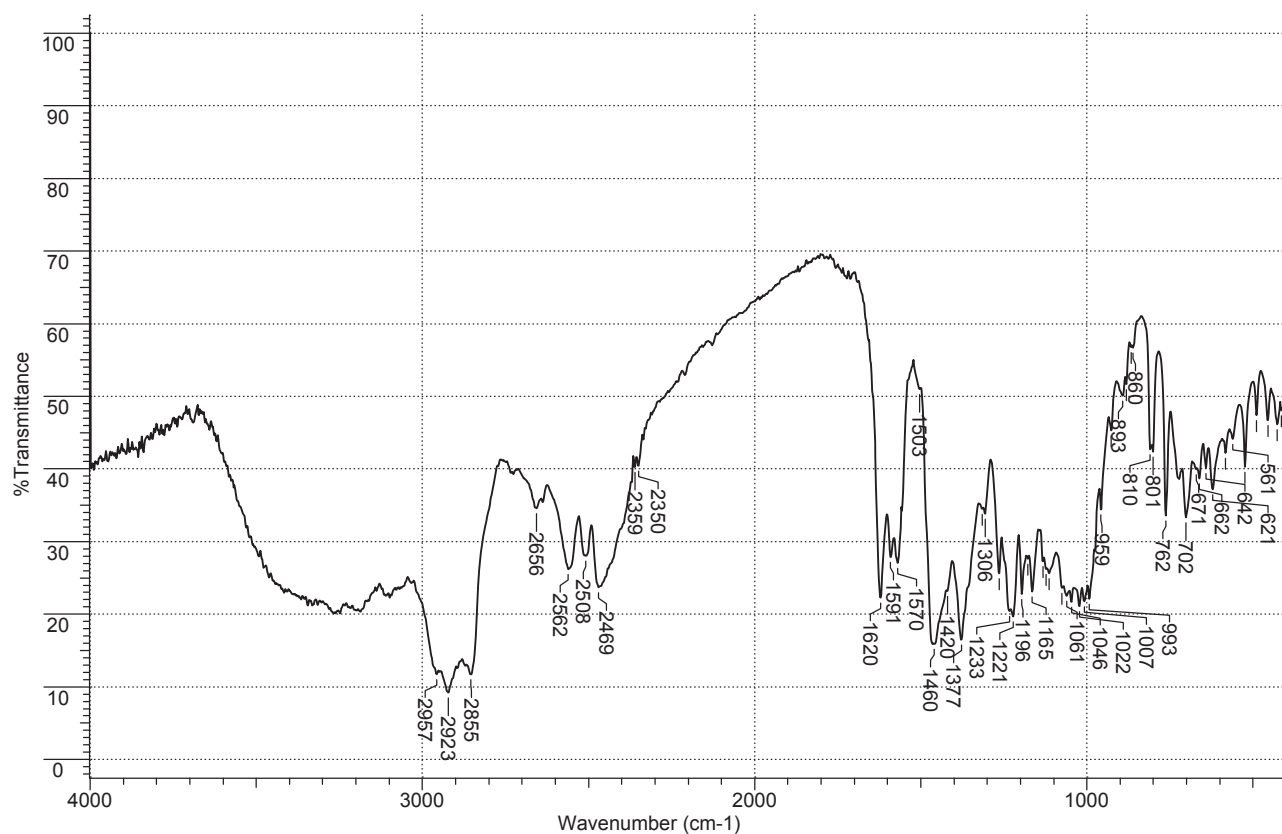


Рис. 6. Зантак таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг, ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз СА, Польша

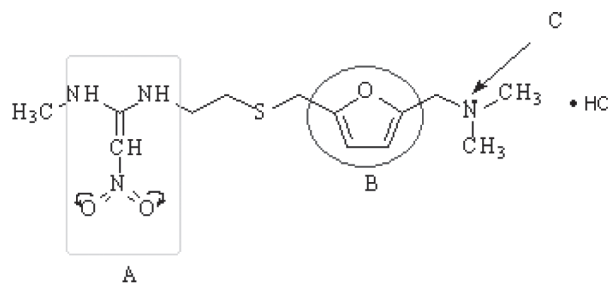
Известно, что при анализе таблеток содержание действующего вещества в пробе (навеска порошка растертой таблетки плюс 1 капля вазелинового масла) должно быть около 5 мг. При таком соотношении полосы вспомогательных веществ либо отсутствуют, либо немногочисленны и имеют небольшую интенсивность [3, 4].

При анализе ИК-спектров всех объектов исследования было установлено, что полосы действующего вещества в ИК-спектрах субстанции и соответствующего лекарственного препарата различаются крайне незначительно — практически совпадают. Спектры лекарственных препаратов, тем не менее, имеют довольно большое количество дополнительных полос по сравнению со спектром субстанции, что связано с наличием в лекарственной форме вспомогательных веществ. Однако дополнительные полосы не искажают полос основного действующего вещества и не мешают определению.

В изучаемых спектрах полосы с частотами около 2957, 2923, 2855 cm^{-1} соответствуют валентным колебаниям $\nu_{\text{C-H}}$ вазелинового масла. Набор полос с частотами около 2361, 2346, 2334 и 666 cm^{-1} соответствует колебаниям присутствующего в атмосфере углекислого газа [3, 4].

Химическая структура H_2 -блокатора ранитидина N-[2-[[[5-[(Диметиламино)метил]-2-фурил]метил]тио]этил]-N'-метил-2-нитро-1,1-этендиамин гидрохлорид

М.м. 350,87



В молекуле ранитидина присутствует ароматический пятичленный гетероцикл (B) (фуран) и цепь сопряжения (A) (фрагмент, включающий нитроэтендиамин). В структуре также содержится третичная алифатическая аминогруппа (C).

Полосы, имеющиеся в исследуемых ИК-спектрах, не всегда можно достоверно отнести к той или иной функциональной группе или конкретной химической связи, так как молекула имеет сложное строение, и диапазоны колебаний взаимно перекрываются, вследствие чего полосы невозможно идентифицировать достоверно.

Однако, с некоторой степенью достоверности, можно распределить имеющиеся в анализируемых спектрах полосы следующим образом:

- полосы, находящиеся в диапазонах: 1490—1580 см^{-1} , 1580—1660 см^{-1} , 1290—1320 см^{-1} , 1260—1315 см^{-1} , 915—1000 см^{-1} , 885—895 см^{-1} , 850—920 см^{-1} , 680—715 см^{-1} , полоса 729 см^{-1} , 605—655 см^{-1} , 470—525 см^{-1} , 395—450 см^{-1} , вероятно, соответствуют различного рода колебаниям во фрагменте включающем нитиросульфидиамин;
- полосы, находящиеся в диапазонах: 1000—1025 см^{-1} , 780—835 см^{-1} , 740—800 см^{-1} , соответствуют колебаниям гетероцикла — фурана;
- полосы, находящиеся в диапазоне: 655—695 см^{-1} , соответствуют фрагменту $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$;
- полосы, находящиеся в диапазоне: 1470—1430 см^{-1} , соответствуют фрагментам $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$ [5, 6].

Известно, что в третичных аминах наблюдаются две полосы расположенные в диапазоне 1030—1230 см^{-1} [5]. Однако в анализируемых ИК-спектрах в этом диапазоне находится много полос, кроме того, накладывается диапазон колебаний 1225—1255 см^{-1} соответствующий фурану. Таким образом, достоверно распределить полосы вышеупомянутых диапазонов не представляется возможным.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что метод ИК-спектроскопии можно использовать для установления подлинности как субстанции ранитидина гидрохлорида, так и препаратов в лекарственной форме «таблетки покрытые оболочкой». Причем анализировать таблетки ранитидина гидрохлорида можно без предварительного выделения действующего вещества.

2. Для получения приемлемого ИК-спектра таблеток ранитидина гидрохлорида содержание действующего вещества в таблетке должно быть

не менее 30—40%, а содержание действующего вещества в пробе (навеска порошка растертой таблетки плюс 1 капля вазелинового масла) должно быть около 5 мг. Полосы вспомогательных веществ, при этом, не мешают определению.

3. При получении ИК-спектров таблеток покрытых оболочкой, содержащих ранитидина гидрохлорид в качестве действующего вещества, можно использовать методику приготовления пасты с вазелиновым маслом.

4. Допускается проводить сравнение ИК-спектра испытуемых таблеток покрытых оболочкой со стандартным ИК-спектром того же лекарственного препарата.

5. Разработанная методика может быть использована для установления подлинности таблеток ранитидина гидрохлорида или при выявлении фальсифицированных препаратов, не содержащих указанное на упаковке действующее вещество.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The United States Pharmacopoeia, 30 revision, 2007.
2. British Pharmacopoeia 2007.
3. 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.
4. В.Л. Дорофеев, А.А. Коновалов, В.Ю. Кочин, А.П. Арзамасцев. Выявление фальсифицированных лекарственных препаратов, содержащих фторхинолоны, с использованием метода ИК-спектроскопии // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2004. №2. С. 183—187.
5. Ермилова Е.В., Кадырова Т.В. Инфракрасная спектроскопия в анализе лекарственных средств: Уч. Пособие / Под ред. Профессора Е.А.Краснова. — Томск: Изд-во Института оптики атмосферы СО РАН, 2004. — 80 с.
6. Беллами Л.Д. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул. — М: «Мир», 1971. — 16—20 с.

Степанова Елена Викторовна — аспирант кафедры фармацевтической химии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова, тел. (926) 673-2171, e-mail: lenancp@yandex.ru

Дорофеев Владимир Львович — профессор, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Арзамасцев Александр Павлович — профессор, академик РАМН, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Stepanova Elena V. — the post-graduate student — faculty of pharmaceutical chemistry of the I. M. Sechenov Moscow medical academy, tel: 8(926) 673-2171, e-mail: lenancp@yandex.ru

Dorofeev Vladimir L. — professor, I. M. Sechenov Moscow medical academy, Trubetskaya street 8-2 Moscow, Russia, 119992

Arzamastsev Alexander P. — professor, the academician of Russian Academy of Medical Science, I. M. Sechenov Moscow medical academy, Trubetskaya street 8-2 Moscow, Russia, 119992