

**АНАЛИЗ ОМЕПРАЗОЛА  
МЕТОДОМ БЛИЖНЕЙ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ****И. Д. Азимова, А. П. Арзамасцев, А. В. Титова**

*Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова,  
Институт стандартизации и контроля лекарственных средств  
Федерального государственного учреждения  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения», г. Москва*

Поступила в редакцию 12.08.2009 г.

**Аннотация.** В статье приведены результаты анализа субстанций, капсул, содержимого капсул омепразола (пеллеты) и таблеток (омепразол магния) методом ближней ИК-спектроскопии в сочетании с дискриминантным анализом. Показано, что данный метод может быть использован для подтверждения подлинности субстанции омепразола и выявления различий между субстанциями и лекарственными формами разных производителей.

**Ключевые слова:** ИК-спектроскопия в ближнем диапазоне, дискриминантный анализ, омепразол, субстанции, таблетки.

**Abstract.** In this article results of analysis of omeprazole substances, capsules and its content (pellets) and tablets (omeprazole magnesium) by Near IR-spectroscopy and discriminant analysis has been produced. Study shows what this method may be used for identification omeprazole substances and for revealing differences between omeprazole substances and its dosage forms various manufacturers.

**Keywords:** Near IR-spectroscopy, Discriminant analysis, Omeprazole, Substances, Tablets.

**ВВЕДЕНИЕ**

Ближняя ИК-спектроскопия — один из методов, привлекая в последнее время внимание специалистов в области контроля качества лекарственных средств. Сочетание в нем спектроскопии и статистических методов исследования многофакторных зависимостей делает его уникальным не только для подтверждения подлинности и определения содержания действующего вещества в лекарственной форме, но и выявления различий между лекарственными средствами, выпускаемыми разными производителями [1].

Омепразол является противоязвенным средством, наиболее широко используемым в медицине [2—4]. В настоящее время он выпускается в виде капсул (омепразол) дозировкой 20 или 40 мг, лиофилизированного порошка (омепразол натрия), таблеток (омепразол магния или омепразол).

Целью работы является изучение возможности применения ближней ИК-спектроскопии в анализе омепразола в субстанциях и его твердых дозированных форм (капсулы и таблетки).

**МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА**

В качестве объектов были изучены:

- **субстанции** омепразола (4 серии, 4 производителя);

- **капсулы** (содержат омепразол в виде пеллет): Омепразол-Акри, 20 мг ОАО «ХФК «Акрихин», Россия (1 серия); Омепразол, 20 мг ООО «Озон», Россия (3 серия); Омез, 20 мг, фирмы «Dr.Reddy's Lab.», Индия (3 серия); Гастрозол, 20 мг ОАО «Фармстандарт», Россия (2 серия); Ромесек, 20 мг фирмы «Ranbaxy Lab. Ltd.», Индия (2 серия); Омепразол, 20 мг ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия (2 серия); Ультоп, 20 мг фирмы «KRKA», Словения (3 серия); Омепразол, 20 мг фирмы «Гедеон Рихтер», Венгрия (2 серия); Омепразол, 20 мг, ЗАО «Северная звезда», Россия (3 серия);

- **таблетки** (содержат омепразол магния в виде пеллет): Лосек МАПС, таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг (2 серии) и 10 мг (1 серия) фирмы «Астра Зенека», Швеция.

Исследования были проведены на приборе ИК-Фурье спектрометр Antaris II фирмы Thermo Electron Corporation (Интертек, США) с интегрирующей сферой; разрешение —  $8 \text{ см}^{-1}$ , количество сканирований 16, область измерения от 4000 до

10000  $\text{см}^{-1}$ , базовую линию проводили по эталону из тефлона, количество сканирований — 32. Обработку результатов проводили хемометрическим методом с помощью программы TQ Analyst, (дискриминантный анализ, расстояние Махаланобиса — 3, вероятность 95 %).

**Методика анализа субстанций и пеллет:** субстанцию или пеллеты слоем 4—6 мм в специальной кювете с закрытой крышкой помещали на интегрирующую сферу и снимали спектр не менее трех раз для каждого образца, перемешивая его перед каждым измерением.

**Методика анализа капсул:** капсулу с содержимым вертикально помещали в интегрирующую сферу телом вниз, фиксировали с помощью специального устройства и снимали спектр. Анализировали 10 капсул из каждой серии препарата, измеряя каждую капсулу не менее 3 раз.

**Методика анализа таблеток:** таблетку помещали на интегрирующую сферу, фиксировали с помощью специального устройства и снимали

спектр. Анализировали 10 таблеток препарата, измеряя каждую таблетку не менее 3 раз с двух сторон.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На рис. 1 представлены БИК-спектры субстанций омепразола разных производителей. В них видны полосы средней и малой интенсивности в области смешанных колебаний (от 4000 до 5000  $\text{см}^{-1}$ ) и первых обертонов (от 4800 до 6250  $\text{см}^{-1}$ ), обусловленные преимущественно смешанными колебаниями и обертонами групп  $-\text{C}-\text{C}-$ ,  $-\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2$  и  $-\text{NH}$ . В области локализации вторых обертонов (от 6250 до 9000  $\text{см}^{-1}$ ) отсутствуют полосы, пригодные для подтверждения подлинности омепразола.

В БИК-спектрах капсул, пеллет (содержимое капсул) и таблеток характеристических полос омепразола не обнаружено (рис. 2). Очевидно, что для идентификации омепразола в указанных лекарственных формах с помощью ближней ИК-спектроскопии его необходимо предварительно извлечь и сконцентрировать.

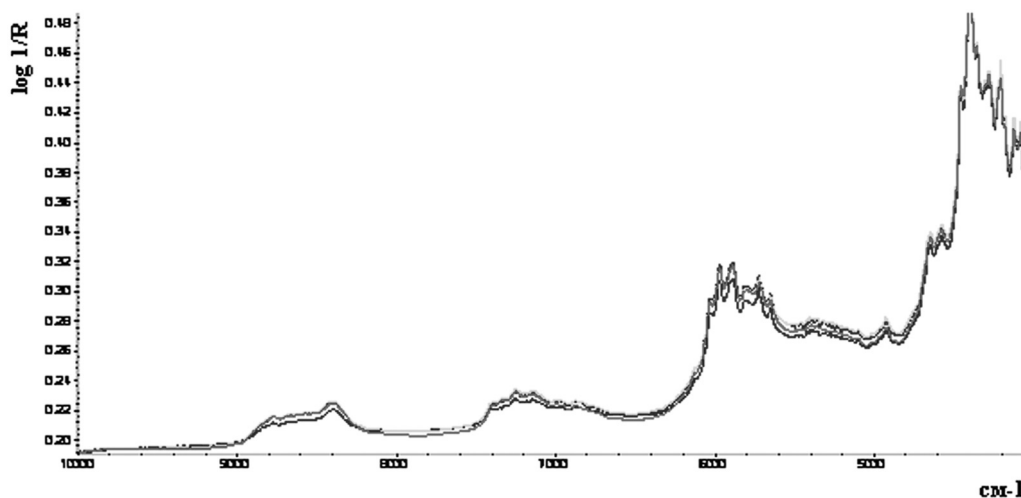


Рис. 1. БИК-спектры субстанций омепразола 4 производителей

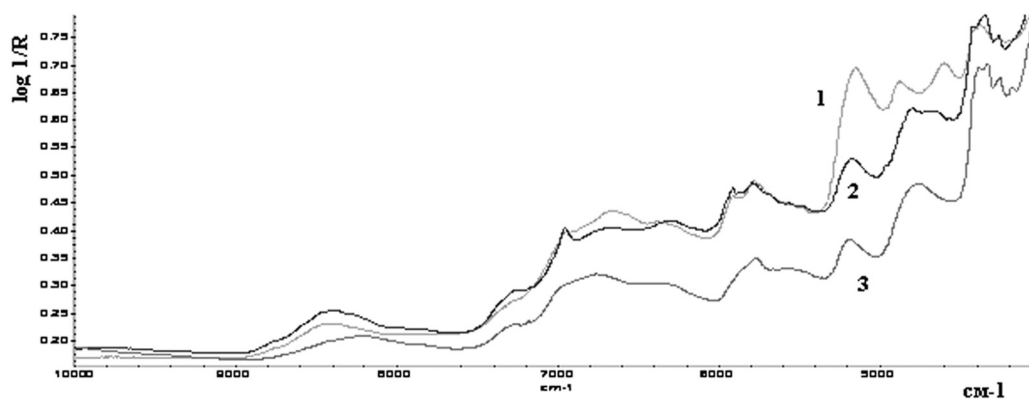


Рис. 2. БИК-спектры капсул (1), пеллет (2) и таблеток омепразола (3)

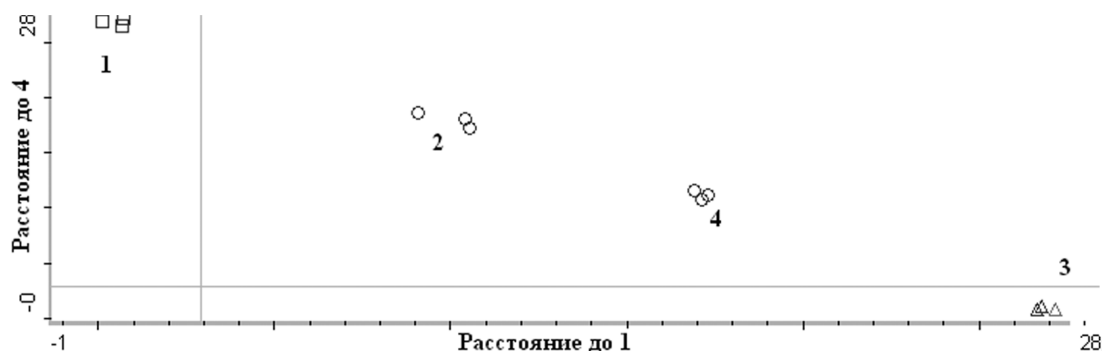


Рис. 3. Результаты дискриминатного анализа БИК-спектров субстанций омепразола четырех разных производителей

Лекарственные формы омепразола являются объектами фальсификации, поэтому была изучена возможность использования БИК-спектроскопии для выявления различий между субстанциями указанного вещества и его лекарственными формами с целью идентификации производителя.

Дискриминантный анализ спектров субстанций показал, что они имеют достоверное различие (рис. 3): расстояние Махалонобиса во всех случаях превышало 3. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования БИК-спектроскопии и хемометрии для идентификации производителя субстанции омепразола.

Анализ капсул и содержащихся в них пеллет проводили внутри серии, между сериями и производителями.

В результате проведенных исследований установлено, что у некоторых производителей имеются значительные различия между капсулами и пеллетами, формирующими препарат одной серии (рис. 4, верхний). Вероятно, в этом случае для его

изготовления использованы капсулы и пеллеты разных серий.

Различия выявлены между капсулами, используемыми для изготовления разных серий препарата одного производителя. Аналогичная ситуация наблюдается в отношении пеллет, входящих в состав указанных капсул (рис. 4, средний).

Используемые для изготовления препарата капсулы по производителям разделились на пять дискриминантных групп (рис. 4, нижний): первая — ОАО «Фармстандарт», вторая — «KRKA», третья — «Гедеон Рихтер», четвертая — «Dr.Reddy's Lab.» и «Ranbaxy Lab. Ltd.», пятая — ОАО «ХФК «Акрихин», ЗАО «Канонфарма продакшн», ООО «Озон» и ЗАО «Северная звезда».

Отдельную дискриминантную группу образовали пеллеты, входящие в состав капсул омепразола фирмы «Гедеон Рихтер» (рис. 4, нижний). Остальные фирмы использовали для изготовления своих препаратов пеллеты, близкие по своим характеристикам и не имеющие достоверных раз-

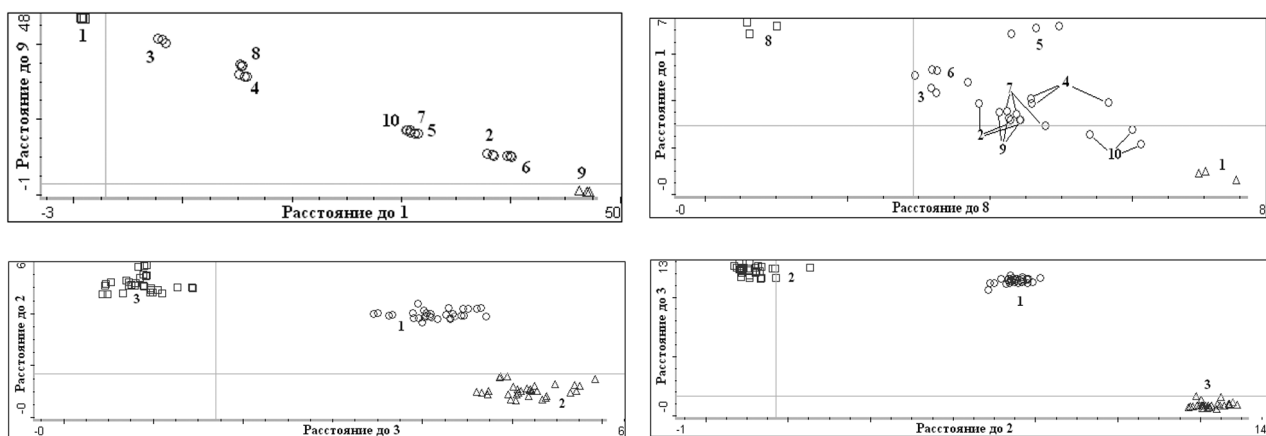


Рис. 4. Результаты дискриминатного анализа БИК-спектров капсул (правый) и пеллет (левый), входящих в состав капсул омепразола одной серии (верхний рисунок), трех серий одного производителя (средний) и разных производителей (нижний)

## Анализ омепразола методом ближней инфракрасной спектроскопии

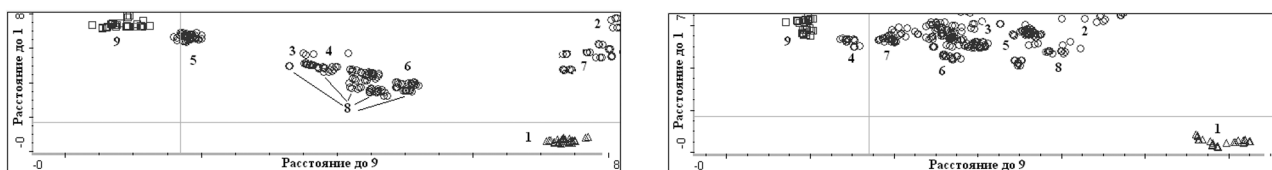


Рис. 5. Результаты дискриминатного анализа БИК-спектров капсул (левый рисунок) и пеллет омепразола (правый рисунок), используемых для изготовления препарата разными производителями: 1 — «Гедеон Рихтер», Венгрия (2 серия); 2 — «Dr.Reddy's Lab.», Индия (3 серия); 3 — ОАО «ХФК «Акрихин», Россия (1 серия); 4 — ЗАО «Канон-фарма продакшн», Россия (2 серия); 5 — «KRKA», Словения (3 серия); 6 — ООО «Озон», Россия (3 серия); 7 — «Ranbaxy Lab. Ltd.», Индия (2 серия); 8 — ЗАО «Северная звезда», Россия (3 серия); 9 — ОАО «Фармстандарт», Россия (2 серия)

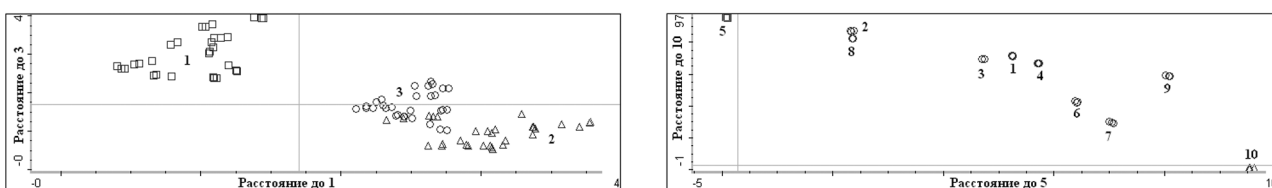


Рис. 6. Результаты дискриминатного анализа БИК-спектров таблеток Лосек МАПС: 1 — 10 мг (1 серия) и 2 — 20 мг (2 серии) одного производителя (правый) и внутри серии (левый)

личий, которые могли бы быть установлены с помощью ближней ИК-спектроскопии.

При анализе таблеток омепразола были выявлены очень большие различия между таблетками внутри серии (расстояние Махаланобиса достигало 95 при допустимом значении не более 3). При этом две имеющиеся в нашем распоряжении серии таблеток с дозировкой 20 мг составили единую дискриминантную группу, имеющую достоверное отличие от дискриминантной группы таблеток с дозировкой 10 мг (рис. 6).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что метод ближней ИК-спектроскопии в сочетании с дискриминантным методом анализа может быть использован только для подтверждения подлинности субстанций омепразола. Выявленные различия между капсулами и входящими в их состав пеллетами внутри серии препарата свидетельствуют о необходимости совершенствования его технологии производства, однако не препятствуют установлению его идентичности (соответствие образцу пред-

приятия) по совокупности анализа спектров капсул и пеллет. Аналогичные выводы получены по таблеткам омепразола.

Авторы выражают благодарность фирме «Интертек» (США) за предоставленную возможность проведения данного исследования на приборе фирмы.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исаков В.А. Ингибиторы протонного насоса: их свойства и применение в гастроэнтерологии / В.А. Исаков — Москва, ИКЦ Академкнига, 2001. — С.304.
2. Cullen D. Campilobacter pylori and recurrences of duodenal ulcers — a 12-month follow-up study / Cullen D., Collins B., Humphries H. et al. // Lancet. — 1987. — 2. — P.1109—1111.
3. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report. European H. pylori Study Group. Gut. — 1997. - v. 41. — №1. — P. 8—13.
4. Арзамасцев А.П. Современное состояние проблемы применения ИК-спектроскопии в фармацевтическом анализе лекарственных средств / А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, А.В. Титова // Хим.-фарм.ж. — 2008. — т. 42. — №.8. — С.47—51.

Азимова И. Д. — аспирант кафедры фармацевтической химии с курсом токсикологической химии Московской медицинской академии имени И. М. Сеченова

Azimova I. D. — post-graduate student, chair of pharmaceutical chemistry and course of toxicological chemistry, Sechenov Moscow Medical Academy

*Арзамасцев А. П.* — заведующий кафедрой фармацевтической химии с курсом токсикологической химии Московской медицинской академии имени И. М. Сеченова, академик РАМН

*Титова А. В.* — ведущий научный сотрудник лаборатории по организации фармэкспертизы Института стандартизации и контроля лекарственных средств Федерального государственного учреждения «Научный центр средств медицинского применения» e-mail: Titova1701@yandex.ru, тел.: (495) 234-6104

*Arsamastsev A. P.* — Head the department of pharmaceutical chemistry and course of toxicological chemistry, Sechenov Moscow Medical Academy, Academic of RAMS, Professor

*Titova A. V.* — Leading researcher of laboratory of organization of pharmaceutical examination, Institute for Drug Standardization and Control, State Scientific Center for Drug Expertise and Control; e-mail: Titova1701@yandex.ru, tel.: (495) 234-6104