

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА СПЕКТРОСКОПИИ В БЛИЖНЕЙ ИНФРАКРАСНОЙ ОБЛАСТИ В АНАЛИЗЕ СУБСТАНЦИЙ И ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФАМОТИДИН

Е. В. Степанова, 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 11.09.2009 г.

Аннотация. Совершенствование методов контроля качества лекарственных препаратов является одной из основных задач фармацевтической химии и внедрение в практику новых методов анализа позволяет реализовать эту задачу. Одним из новых методов, внедряемых в последнее время в практику фармацевтического анализа, является ИК-спектроскопия в ближнем диапазоне. В настоящей статье показана возможность использования указанного метода для подтверждения подлинности субстанции фамотицина и выявления различий в субстанциях и содержащих указанное вещество таблетках разных серий и производителей.

Ключевые слова: фамотидин, субстанция, таблетки, ИК-спектроскопия в ближнем диапазоне, дискриминантный анализ.

Abstract. Development of methods of drug control is one of major task of pharmaceutical chemistry. Introduction of new analytical methods into pharmaceutical practice allows to realize this task. Near IR-spectroscopy is one of the new methods of the pharmaceutical analysis. In this article an opportunity for identification of famotidine substances and for revealing differences between substances and tablets, containing famotidine, various batches and manufacturers by NIR-spectroscopy and discriminant analysis has been shown.

Keywords: Famotidine, Substance, Tablets, Near IR-spectroscopy, Discriminant analysis.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время в научной литературе появляется все больше публикаций, посвященных применению ближней ИК-спектроскопии (БИК) в анализе лекарственных субстанций и лекарственных препаратов [1]. Этот метод включен в Американскую (общая статья 1119) [2] и Европейскую фармакопеи (общая статья 2.2.40) [3]. Преимуществом указанного метода является то, что в нем отсутствует длительная процедура пробоподготовки анализируемого образца. Он является экспрессным, объективным, позволяет анализировать препарат через стеклянную или полиэтиленовую упаковку, поэтому является весьма перспективным во входном контроле субстанций, в анализе контрольных точек производственного процесса фармацевтического продукта, а также в выявлении фальсифицированных лекарственных препаратов на рынке [4—7].

Целью работы является изучение возможности применения метода ИК-спектроскопии ближнего диапазона в анализе субстанций фамотицина и его таблетированных лекарственных форм.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Все исследования были проведены на приборе ИК-Фурье спектрометр Antaris II фирмы Thermo Electron Corporation (Интертек, США) с использованием интегрирующей сферы. Разрешение — 8 см^{-1} , количество сканирований 16, область измерения от 4000 до 10000 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 при вероятности 95%).

В качестве объектов исследования были изучены:

3 серии субстанции фамотицина фирм «СМС Фармацеутикалс Лимитед», Индия (1 серия); «Эд-

жзадживаши Ильяч санайи ве Туджарет АШ», Турция (1 серия); «Кимика Синтетика С.А.», Испания (1 серия);

15 серий таблеток фамотидина, покрытых оболочкой, дозировкой 40 мг фирм: «Эджзадживаши Ильяч санайи ве Туджарет АШ», Турция (2 серии);

«Гедеон Рихтер А.О.», Венгрия (4 серии); ЗАО «Макиз-Фарма», Россия (1 серия); «Хемофарм А.Д.», Сербия (4 серии); ОАО «Акционерное курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», Россия (1 серия); ООО «Озон», Россия (1 серия); «КРКА», д.д., Ново место, Словения (1 серия).

9 серий таблеток фамотидина, покрытых оболочкой, дозировкой 20 мг фирм: «Хемофарм А.Д.», Сербия (2 серии); «Гедеон Рихтер А.О.», Венгрия (2 серии); ЗАО «Макиз-Фарма», Россия (2 серии); ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин», Россия (1 серия); ООО «Озон», Россия (1 серия); Фармстандарт-Лексредства ОАО, Россия (1 серия).

1 серия таблеток фамотидина, покрытых оболочкой 10 мг, фирмы «Гедеон Рихтер А.О.», Венгрия.

Методика анализа субстанции. Субстанцию помещали в специальную кювету слоем приблизительно 4—6 мм, закрывали крышкой, помещали на интегрирующую сферу и проводили измерение каждого образца не менее 3 раз, перед каждым измерением образец перемешивали.

Методика анализа таблеток. Из каждой серии делали выборку по 10 таблеток. Каждую таблетку помещали в интегрирующую сферу, фиксировали держателем и проводили измерение не менее 3 раз для каждой таблетки.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Характерные спектры субстанции и таблеток фамотидина представлены на рис. 1.

В спектрах субстанции (рис. 1) видны интенсивные полосы в области смешанных колебаний (от 4000 до 5000 см⁻¹), первых (от 4762 до 6250 см⁻¹) и вторых обертонов (от 6250 до 10000 см⁻¹), обусловленные смешением колебаний групп С–Н и С–С, С–Н и С–Н, N–H, первыми обертонами групп S–H, C–H, вторыми обертонами групп R–NH и CH₂ в молекуле фамотидина.

Таблетки, несмотря на то, что изготовлены разными производителями и по разным технологиям, при визуальном сравнении имеют очень близкие БИК-спектры. Фамотидин в них проявляется в виде малоинтенсивных полос при волновых числах 6950, 6787, 6709, 5031 и 4573 см⁻¹. Полоса при волновом числе 7184 см⁻¹ в БИК-спектрах образцов таблеток фирмы «Хемофарм А.Д.», «КРКА», «Эджзадживаши Ильяч санайи ве Туджарет АШ», ЗАО «Макиз-Фарма», ОАО «ХФК «Акрихин», «Гедеон Рихтер А.О.» обусловлена присутствием в них талька. Указанные полосы фамотидина малопригодны для достоверного подтверждения подлинности препарата. Это обусловлено низкой массовой долей действующего вещества в лекарственной форме (15—20%), требующей для его идентификации предварительного выделения из нее.

Удаление оболочки с таблеток привело к незначительному увеличению интенсивности полос фамотидина в спектрах таблеток (рис. 1).

С помощью хемометрической обработки результатов (дискриминантный анализ) выявлены различия в спектрах субстанций разных производителей (расстояние Махаланобиса более 3). На основании полученных результатов было сделано предположение о возможности использования БИК-спектроскопии для идентификации производителя (рис. 2).

Некоторые препараты имели достоверные различия между таблетками внутри серии (рис. 3) и между сериями одного и того же препарата

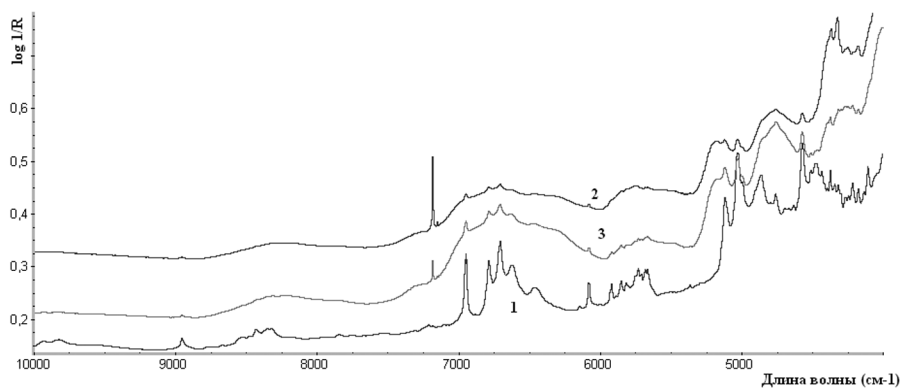


Рис. 1. БИК-спектры субстанции фамотидина (1), таблеток фамотидина в (2) и без оболочки (3)

(рис. 4), что может быть обусловлено несовершенством технологии их изготовления. Очевидно, что метод может быть использован для совершенствования технологического процесса изготовления препарата.

С помощью дискриминантного анализа таблетки были разделены по производителям (рис. 5), при этом наибольший разброс результатов имели производители «Эджзадживаши Ильяч санайи ве

Туджарет АШ», Турция и ОАО «Акционерное курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез».

Таблетки разных дозировок одного производителя также образуют разные дискриминантные группы, что обнаружено нами на примере анализа препаратов фирмы «Геден Рихтер А.О.»: таблетки с дозировкой 10 мг значительно отличались от таблеток с дозировками 20 мг и 40 мг.

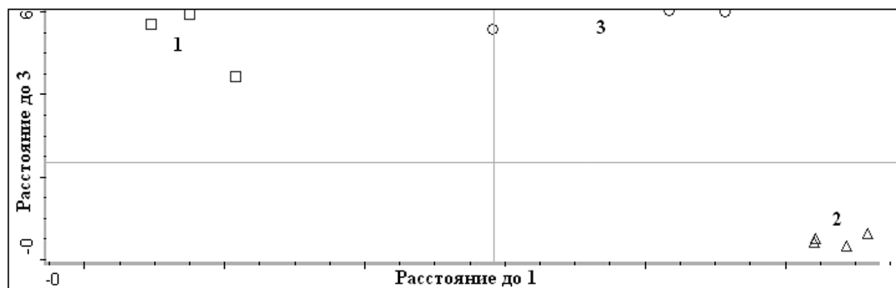


Рис. 2. Дискриминантный анализ субстанций фамотидина

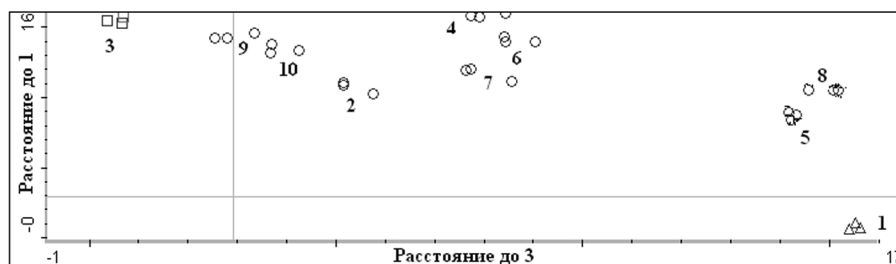


Рис. 3. Дискриминантный анализ 10 таблеток фамотидина одной серии

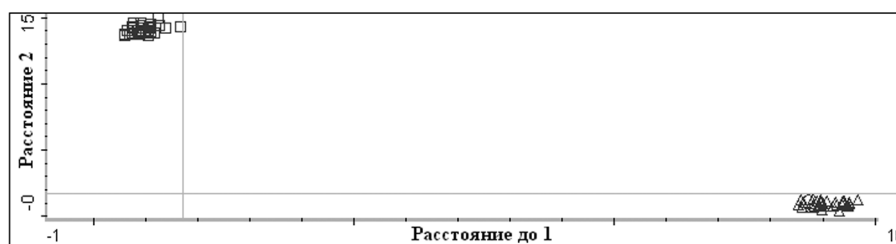


Рис. 4. Дискриминантный анализ спектров двух серий таблеток одного и того же препарата фамотидина

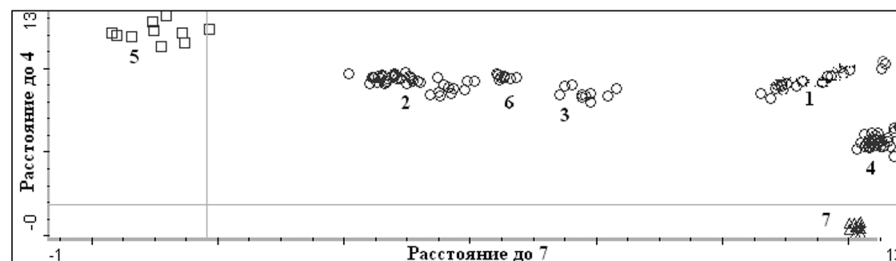


Рис. 5. Дискриминантный анализ спектров таблеток фамотидина, покрытых оболочкой, с дозировкой 40 мг производителей: 1 — «Эджзадживаши Ильяч санайи ве Туджарет АШ», Турция (2 серии); 2 — «Геден Рихтер А.О.», Венгрия (4 серии); 3 — ЗАО «Макиз-Фарма», Россия (1 серия); 4 — «Хемофарм А.Д.», Сербия (4 серии); 5 — ОАО «Акционерное курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», Россия (1 серия); 6 — ООО «Озон», Россия (1 серия); 7 — «КРКА», д.д., Ново место, Словения (1 серия)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований показано, что БИК-спектроскопия может быть использована для подтверждения подлинности субстанции фамотидина, контроля технологического процесса изготовления таблеток фамотидина. С помощью указанного метода можно идентифицировать производителя субстанции и таблеток фамотидина.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Панков С.А. Использование ближней инфракрасной спектроскопии для анализа зерна пшеницы / Панков С.А., Борзенко А.Г. // Вестн. Моск. Ун-та. — сер.2 Химия. — 2006. — Т. 47. — №3. — С. 174—176
 2. European Pharmacopoeia 6-th Edithion.
 3. The United State Pharmacopoeia XXX.
 4. Арзамасцев А.П. Современное состояние проблемы применения ИК-спектроскопии в фармацевтическом анализе лекарственных средств / Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Титова А.В. // Хим.-фарм.ж. — 2008. — Т. 42. — №.8. — С. 47—51.
 5. Reich G. Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications / Reich G. // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2007. — V. 57. — P. 1109—1143.
 6. Власова И. СПФО изучает передовой опыт TEVA / Власова И. // Фармацевтический вестник. — 2007. — Т. 464. — №17. — С. 20.
 7. Елизарова Т.Е. Применение метода спектрофотометрии ближнего диапазона для идентификации лекарственных субстанций и готовых лекарственных средств / Елизарова Т.Е., Штылева С.В., Плетенева Т.В. // Химико-фармацевтический журнал. — 2008. — Т. 42. — №7. — С. 51—53.
-
- Степанова Е.В.* — аспирант кафедры фармацевтической химии с курсом токсикологической химии Московской медицинской академии имени И. М. Сеченова
- Арзамасцев А.П.* — заведующий кафедрой фармацевтической химии с курсом токсикологической химии Московской медицинской академии имени И. М. Сеченова, академик РАМН, профессор
- Титова А.В.* — ведущий научный сотрудник лаборатории по организации фармэкспертизы Института стандартизации и контроля лекарственных средств Федерального государственного учреждения «Научный центр средств медицинского применения»
- Stepanova E.V.* — post-graduate student, chair of pharmaceutical chemistry and course of toxicological chemistry, Sechenov Moscow Medical Academy
- Arsamastzev 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; тел.: (495) 234-6104, e-mail: Titova1701@yandex.ru