

Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2009

А. В. Титова¹, А. П. Арзамасцев¹, С. В. Грецкий²

АНАЛИЗ РИМАНТАДИНА ГИДРОХЛОРИДА МЕТОДОМ БЛИЖНЕЙ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

¹ ФГУ «НЦ ЭСМП», Москва, Россия;

² Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Изучена возможность применения ИК-спектроскопии в ближней области и дискриминантного анализа для подтверждения подлинности субстанции римантадина гидрохлорида и установления производителей субстанции и таблеток римантадина гидрохлорида.

Ключевые слова: лекарственное средство, римантадина гидрохлорид, субстанции, таблетки, БИК-спектроскопия, дискриминантный анализ.

Ближняя ИК-спектроскопия (БИК) известна давно, но только в последние 10 лет стала широко использоваться в анализе лекарственных средств [1]. Этому способствовали прежде всего создание приборов соответствующего класса и сочетание их с хемометрическими методами обработки спектров соединений.

Объектом данного исследования был выбран римантадина гидрохлорид — производное адаманта. Римантадина гидрохлорид применяется как противовирусное средство, эффективное в отношении различных штаммов вируса гриппа А, вирусов *Herpes simplex* типа I и II, вирусов клещевого энцефалита сем. *Flaviviridae*. Его полимерная структура обеспечивает длительную циркуляцию соединения в организме, что позволяет применять его в качестве профилактического средства.

Целью настоящего исследования является изучение возможности использования ближней ИК-спектроскопии в анализе субстанций и таблеток римантадина гидрохлорида.

Материалы и методы

Объекты исследования:

– **субстанции римантадина гидрохлорида** (6 серий 5 производителей): 1) АО «Олайнфарм»; 2) фирмы «Shandong Xinhua Pharmaceutical Factory» по контракту с фирмой «Shandong Oriental International Trading Co., Ltd», Китай; 3 и 4) «Thai wuhan pharmaceutical factory», Китай (2 серии); 5) «Zhejiang Kanyu Pharmaceutical Co Ltd.», Китай; 6) «Shandong Xinhua Pharmaceutical Factory», Китай;

– **таблетки римантадина гидрохлорида** (7 серий 4 производителей): ОАО «Биосинтез», Пенза (1 серия), ООО «Розфарм» (3 серии), АО «Олайнфарм» (2 серии), ОАО «Ай Си Эн Томскхимфарм» (1 серия).

Исследования проводились на ИК-Фурье спектрометре Antaris II фирмы Thermo Electron Corporation (Интертек, США) с интегрирующей сферой; разреше-

ние — 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, вероятность 95 %).

Методика анализа субстанции. Субстанцию слоем 4–6 мм в специальной кювете с закрытой крышкой помещали на интегрирующую сферу и снимали спектр не менее 10 раз для каждой пробы, перемешивая ее перед каждым измерением.

Методика анализа таблеток. Таблетку помещали на интегрирующую сферу, фиксировали с помощью специального устройства и снимали спектр. Анализировали 10 таблеток из каждой серии препарата, измеряя каждую таблетку не менее 3 раз.

Результаты и их обсуждение

В области смешанных колебаний (от 5000 до 4000 см^{-1}) в спектре римантадина гидрохлорида (рис. 1) имеются четыре полосы при волновых числах 4018 , 4199 , 4257 и 4335 см^{-1} , обусловленные смешанными колебаниями групп C–H и C–C, C–H и C–N, N–H. Полосы при волновых числах 5668 и 5812 см^{-1} — первые обертоны групп CH_2 . По всей видимости, первый обертон смешанных колебаний C–H проявляется в виде широкой полосы при 7197 см^{-1} , а второй обертон указанной группы — при 8250 см^{-1} .

Спектры таблеток римантадина гидрохлорида в ближней области всех исследуемых нами производителей препарата схожи (рис. 2). Римантадина гидрохлорид в них проявляется в виде небольших 2 полос в области смешанных колебаний (4257 и $4325–4326 \text{ см}^{-1}$), 2 полос в области первых обертонов ($5668–5670$ и $5815–5817 \text{ см}^{-1}$) и широкой полосы в области вторых обертонов (8251 см^{-1}). Малоинтенсивная полоса при волновом числе 7185 см^{-1} в

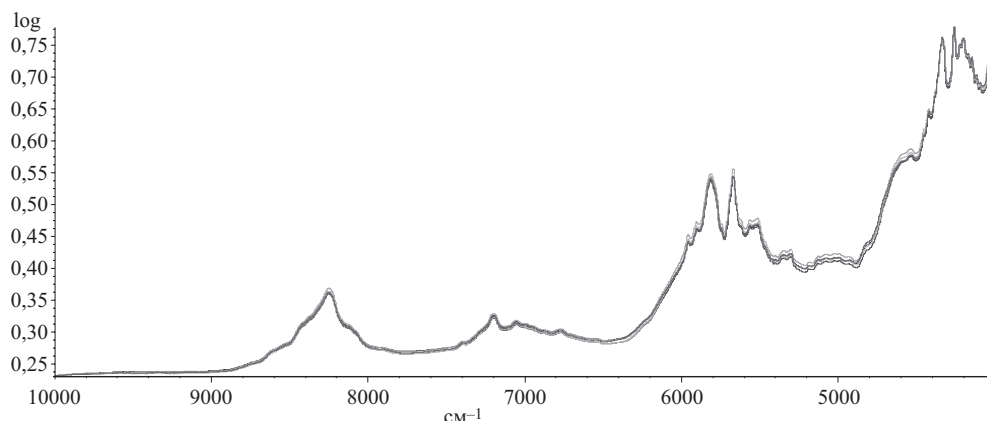


Рис. 1. ИК-спектры в ближней области субстанций римантадина гидрохлорида 5 производителей.

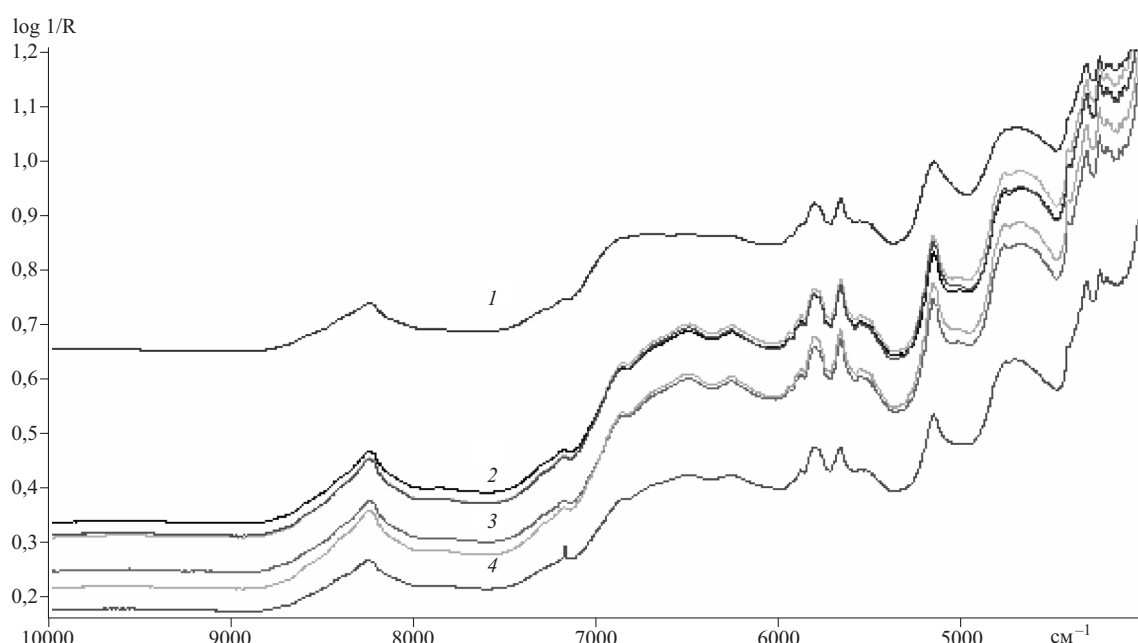


Рис. 2. ИК-спектры в ближней области таблеток римантадина гидрохлорида: 1 — ОАО “Биосинтез”, Пенза (1 серия), 2 — ООО “Розфарм” (3 серии), 3 — АО “Олайнфарм” (2 серии), 4 — ОАО “Ай Си Эн Томскхимфарм” (1 серия).

БИК-спектре образцов таблеток фирмы ОАО “Ай Си Эн Томскхимфарм” обусловлена присутствием в них талька.

Наблюдаются небольшие смещения полос римантадина гидрохлорида в спектрах таблеток по сравнению с субстанцией, что, возможно, обусловлено вспомогательными веществами, входящими в их состав.

Очевидно, что для подтверждения подлинности римантадина гидрохлорида в таблетках его необходимо из них извлечь и сконцентрировать.

Одной из задач, для решения которой сегодня используется ближняя ИК-спектроскопия, является идентификация производителя субстанции или лекарственного препарата [1]. Это связано с появлением на фармацевтическом рынке большого количества фальсифицированных препаратов. Решение указанной задачи осуществляется с помощью хемометрического метода обработки спектров образцов лекарственных средств.

В данном исследовании использован дискриминантный анализ, который является одним из способов реализации хемометрического метода.

На первом этапе полученные спектры каждого образца субстанции римантадина гидрохлорида были проверены на однородность. В 3 и 6 образцах субстанций были выявлены по 1 результату, выходящему за пределы дискриминантной группы (расстояние Махаланобиса превышало 3). Наличие этих результатов можно объяснить артефактом измерения или неоднородной дисперсностью исследуемого порошка.

Анализ спектров субстанций римантадина гидрохлорида разных производителей (рис. 3) показал, что образец 4 и 5 объединились в одну дискриминантную группу (расстояние Махаланобиса менее 3), что свидетельствует о близости технологических процессов их изготовления. Остальные образцы имели четкое разделение по группам. Из них 2 серии, выпущенные одним

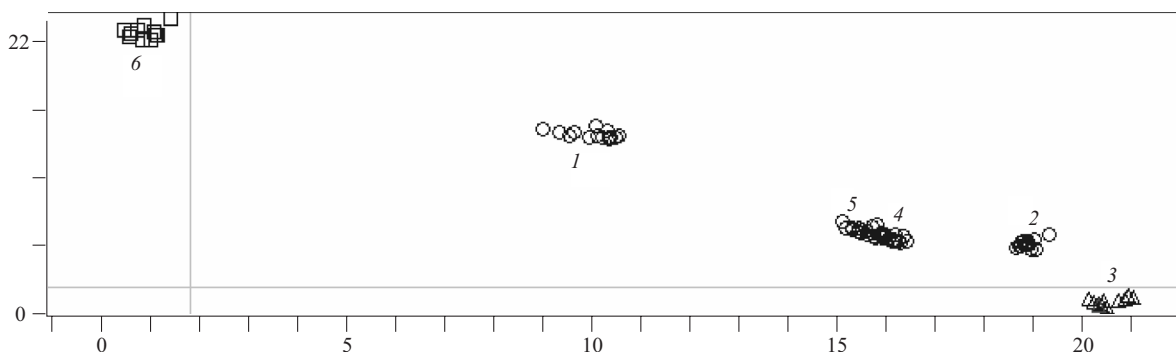


Рис. 3. Дискриминантный анализ субстанций римантадина гидрохлорида АО “Олайнфарм” (1), “Shandong Xinhua Pharmaceutical Factory”, Китай по контракту с “Shandong Oriental International Trading Co. Ltd.”, Китай (2), “Thai wuhan pharmaceutical factory”, Китай (3, 4), “Zhejiang Kanyu Pharmaceutical Co Ltd.”, Китай (5), “Shandong Xinhua Pharmaceutical Factory”, Китай (6).

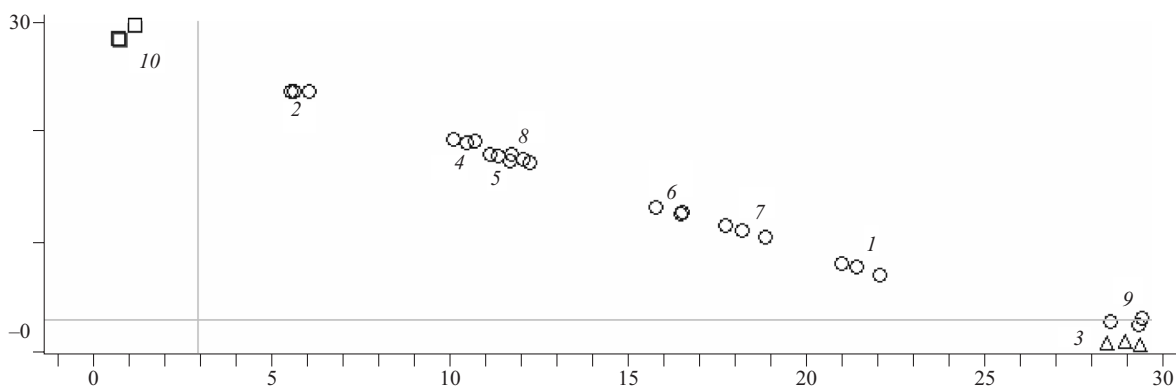


Рис. 4. Дискриминантный анализ таблеток римантадина гидрохлорида одной серии.

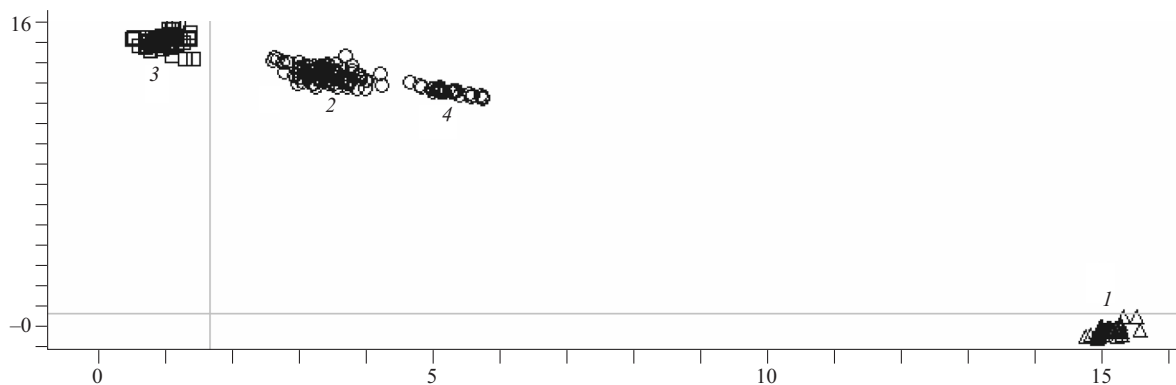


Рис. 5. Разделение таблеток римантадина гидрохлорида по производителям с помощью дискриминантного анализа: 1 — ОАО “Биосинтез”, Пенза; 2 — АО “Олайнфарм”; 3 — ООО “Розфарм”; 4 — ОАО “Ай Си Эн Томскхимфарм” (1 серия). Дискриминантный анализ.

производителем (образцы 3 и 4), попали в разные дискриминантные группы. Аналогичная ситуация возникла у производителя образцов 2 и 6, причем образец 2 выпущен по контракту на другом предприятии.

Сравнение таблеток осуществляли внутри серии, между сериями и производителями.

Только в 1 серии таблетки представляли собой единую дискриминантную группу (расстояние Махалано-биса было менее 3). Еще в одной серии расстояние

Махалано-биса между таблетками достигало 30 (рис. 4). Расстояние между отдельными таблетками в остальных сериях препарата было между 6 и 8, и эти таблетки могли быть разделены на 2 или 3 дискриминантные группы. Возможно, причина такого расхождения между таблетками одной серии кроется в неоднородности таблеточной массы или в несовершенстве процесса таблетирования.

Таблетки римантадина гидрохлорида 3 серий ООО “Розфарм” объединились в 1 дискриминантную группу, а 2 серий АО “Олайнфарм” разделились на 2 группы.

Однако, несмотря на расхождения внутри и между сериями, таблетки разделились по производителям (рис. 5). Наиболее четко отделился препарат, произведенный ОАО “Ай Си Эн Томскхимфарм” (расстояние Махаланобиса более 10). Расстояние Махаланобиса между остальными препаратами достигало 4 – 5, что также свидетельствует о достоверном их разделении.

Таким образом, в результате проведенных исследований показана возможность использования метода ИК-спектроскопии в ближнем диапазоне для подтверждения подлинности субстанций римантадина гидро-

хлорида. С помощью указанного метода в сочетании с хемометрией можно идентифицировать изготовителя субстанции или таблеток римантадина гидрохлорида. Показана необходимость оптимизации технологии изготовления таблеток римантадина гидрохлорида.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, А. В. Титова, *Хим.-фарм. журн.*, **42**(8), 47 – 51 (2008).

Поступила 27.03.09

ANALYSIS OF RIMANTADINE HYDROCHLORIDE BY NEAR-IR SPECTROSCOPY

A. V. Titova¹, A. P. Arsamastsev², and S. V. Gretskii²

¹ State Scientific Center for Drug Expertise and Control, Moscow, Russia;

² Sechenov Medical Academy, Moscow, Russia

The possibility of using near-IR spectroscopy and discriminant analysis for the identification of rimantadine hydrochloride substance and determination of the substance and tablet manufacturers has been studied.

Key words: drug, Rimantadine hydrochloride, substances, tablets Near IR-spectroscopy, discriminant analysis.