

Т. Е. Елизарова¹, С. В. Штылева¹, Т. В. Плетенева²

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ БЛИЖНЕГО ДИАПАЗОНА ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ И ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

¹ Контрольно-аналитическая лаборатория ФАРМАНАЛИЗ, Москва;² Российский университет дружбы народов, Москва

Ближнему инфракрасному диапазону (БИК) электромагнитного спектра соответствует область от 800 до 2500 нм — между средней ИК-областью и видимой областью. Метод БИК-спектрофотометрии основан на сочетании спектрометрии и статистических методов анализа многофакторных зависимостей. Выявленные возможности применения метода для идентификации ЛС без нарушения упаковки открывают большие перспективы внедрения его в систему контроля качества лекарств. Исследования субстанции “Цефазолина натрия соль”, дженериковых препаратов на основе эналаприла малеата, подлинной и фальсифицированной продукции препарата X проводили по группам “наименование”, “производитель”, “фальсификат” на приборах ИК-Фурье ближнего диапазона “МРА” (“Multi Purpose Analyzer”, фирма “Брукер”, Германия) и “Antaris” (фирма “Thermo Electron Corporation”, США). Результаты исследования свидетельствуют о необходимости внедрения метода в практику контроля качества лекарственных средств и внесения его в Государственную Фармакопею РФ в качестве общего метода исследования лекарственных средств.

Ближнему инфракрасному диапазону (БИК) электромагнитного спектра соответствует область от 800 до 2500 нм (от 12500 до 4000 см⁻¹) — между средней ИК-областью с большей длиной волн и видимой областью с более короткими длинами волн [1, 2]. В то время как спектры, полученные в среднем ИК-диапазоне, отражают главным образом атомные колебания в химических связях молекул, соответствующие спектры БИК-диапазона показывают так называемые обертоны и комбинационные полосы. Основная информационная область находится в диапазоне от 1700 до 2500 нм (от 6000 до 4000 см⁻¹). В БИК-спектрах преобладают С–Н, N–H, O–H и S–H резонансные обертона и комбинации основных вибрационных ладов, которые несут важную информацию при обработке соответствующей хемометрической алгометрией [3]. БИК-полосы поглощения более слабые, чем соответ-

ствующие им фундаментальные вибрации в среднем инфракрасном диапазоне. Из-за того что молярная абсорбция в БИК-диапазоне низкая, излучение обычно проникает вглубь материала на несколько миллиметров, включая твердые фазы. Многие материалы (стекло, пленка ПВХ, полиэтилен), используемые для упаковки фармацевтических препаратов, прозрачны в этой области. Это позволяет проводить снятие БИК-спектров лекарственных средств (ЛС) через упаковочные материалы. Используя различные приставки, которыми оснащены современные приборы, — оптоволоконные (для твердых и жидких фаз), интегрирующие сферы (для твердых фаз и жидких окрашенных растворов) и приставки для снятия спектров пропускания (для жидких фаз) — можно идентифицировать лекарственные субстанции и готовые лекарственные формы без разрушения упаковки. Преимуществами данного метода являются отсутствие стадии пробоподготовки, высокая скорость получения результатов, возможность создания электронной библиотеки



Рис. 1. Усредненные БИК-спектры нескольких серий субстанции “Цефазолина натрия соль” 3 производителей (спектрометр “Antaris”).



Рис. 2. Визуализированная статистическая модель БИК-спектров нескольких серий субстанции “Цефазолина натрия соль” разных производителей. По оси абсцисс и по оси ординат — статистическое расстояние, единицы Махаланобиса (Mahalanobis).

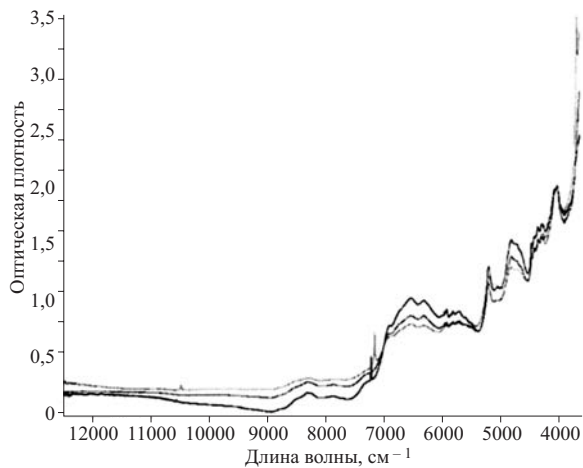


Рис. 3. Усредненные БИК-спектры дженериковых препаратов эналаприла разных производителей “КРКА”, “Яка 80” и “Хемофарм”.

БИК-спектров, при сравнении с которой проводится идентификация ЛС и выявление фальсификатов.

Целью работы является разработка методик идентификации лекарственных субстанций одного наименования, разных серий одного производителя, а также субстанций различных производителей и таблетированных дженериковых лекарственных средств.

Материалы и методы

В работе были использованы 2 прибора ИК-Фурье ближнего диапазона — “МРА” (“Multi Purpose Analyzer”, фирмы “Брукер”, Германия) и “Antaris” (фирма “Thermo Electron Corporation”, США). Основу обработки результатов в методе БИК-идентификации составляет сочетание спектроскопии и статистических методов анализа многофакторных зависимостей. Исследования проводили на субстанции “Цефазолина натриевая соль” 3 производителей: “Главный фармзавод Харбинской фармацевтической корпорации”, Китай; “Ауробиндо Фарма Лтд.”, Индия) и “Орхид Кемикалз Энд Фармасьютикал”, Индия. Были исследованы БИК-спектры нескольких серий от каждого производителя (всего 15 серий) в трехкратной повторности каждого образца. Кроме того были исследованы дженериковые препараты различных производителей.

Результаты и их обсуждение

Усредненные БИК-спектры нескольких серий субстанции “Цефазолина натриевая соль” от каждого производителя, полученные на приборе “Antaris”, представлены на рис. 1. В результате хемометрической обработки БИК-спектров нескольких серий субстанции “Цефазолина натриевая соль” от разных производителей была получена их визуализированная статистическая модель. Последняя представляет собой распределение отдельных спектров, обозначенных геометрическими фигурами (кругами, треугольниками и квадратами), группирующимися со статистически значимыми расстояниями по отдельным производителям

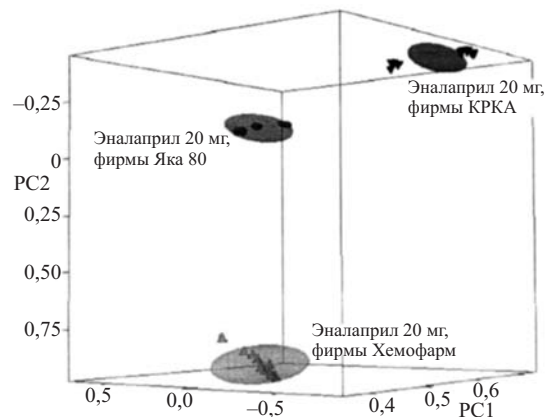


Рис. 4. БИК-спектры дженериковых препаратов Эналаприла различных производителей после хемометрической обработки. Здесь и на рис. 5: по осям x , y и z — коэффициент качества совпадения (Hit Quality).

(рис. 2). Выделившиеся группы однородны, т. е. нет переходов спектров одного производителя в группу другого.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности после расширения банка данных по статистически значимым группам по производителям проводить идентификацию любого БИК-спектра субстанции “Цефазолина натриевая соль” на принадлежность тому или иному производителю. Соответствующие электронные базы позволят определить “источник происхождения” лекарственного средства и осуществить контроль рынка обращения, что особенно актуально в настоящее время.

Исследования таблетированных лекарственных форм с одинаковым международным непатентованным названием (МНН, International Nonproprietary Name, INN) различных производителей проводили на дженериковых препаратах эналаприла дозой 20 мг производителей “КРКА”, Словения; “Яка 80”, Македония и “Хемофарм”, Югославия. Были исследованы несколько серий препарата от каждого производителя (всего 35) на БИК-спектрофотометре “МРА” (“Multi Purpose Analyzer”, фирма “Брукер”). Подходы к идентификации таблеток, содержащих действующее вещество — эналаприла малеат, были аналогичны методу идентификации субстанций. В связи с некоторыми особенностями по составу вспомогательных веществ БИК-спектры имели заметные отличия, проявляющиеся в основном в интенсивностях основных полос поглощения на отдельных участках спектров (рис. 3).

Используя программное обеспечение “OPUS IDENT” спектрофотометра “МРА” (фирма “Брукер”) для трехмерной модели статистической обработки спектров, так называемый “кластерный анализ”, нами было получено распределение БИК-спектров дженериков эналаприла кластерной формы (рис. 4). Видно, что после хемометрической обработки спектров лекарственных средств 3 производителей они занимают определенные области в форме кластерных эллипсоидов или сфер. При дополнительной идентификации

препаратов эналаприла-20 мг одного из исследуемых производителей его спектр непременно попадал в область соответствующего кластера. Все другие препараты также занимали кластерный эллипсоид, соответствующий конкретному производителю.

В результате проведенных исследований по идентификации лекарственных веществ и их производителей методом БИК-спектроскопии нам удалось получить оригинальные результаты по выявлению контрафактной продукции для препарата с условным названием "X". БИК-спектры 3 разных серий контрафактного препарата "X", выявленных в разное время и предоставленных нам для исследований, сравнивались с несколькими сериями подлинного, т.е. оригинального препарата. При этом спектры разных серий контрафактного препарата после хемометрической обработки образовывали отдельные кластерные области, не перекрывающиеся как с оригинальным препаратом, так и между собой (рис. 5). Серии оригинального препарата, наоборот, образовывали единый, однородный кластер, что подтверждает серийный выпуск оригинального препарата на одном оборудовании по одинаковой технологии.

Учитывая тот факт, что контрафактный препарат полностью воспроизводит все показатели качества в соответствии с нормативной документацией (НД), в том числе и количественное содержание действующего вещества, хемометрический анализ БИК-спектров статистически достоверно подтвердил его отличие от оригинального препарата. Полученные результаты были подтверждены и характерными особенностями графических отличий во вторичной и первичной упаковках оригинального и контрафактного препаратов, предоставленных производителем.

Таким образом, изучение области применения БИК-спектрофотометрии как дополнительного (на настоящий день) метода контроля качества ЛС демонст-

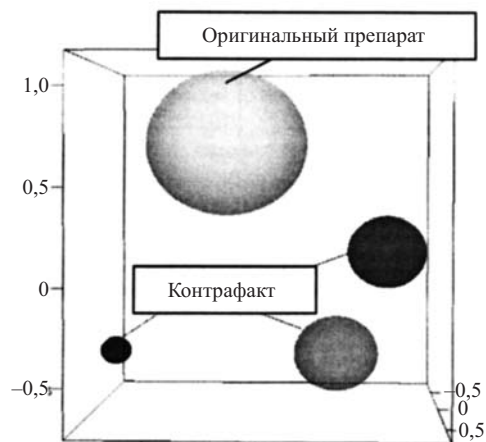


Рис. 5. БИК-спектры оригинального препарата X и его контрафактных образцов после хемометрической обработки

рирует его оригинальные возможности при идентификации лекарственных субстанций по группам "наименование" и "производитель". Возможности применения метода для выявления фальсифицированных ЛС без нарушения упаковки открывает большие перспективы внедрения его в систему контроля качества. Метод должен быть рекомендован для внесения в Государственную Фармакопею РФ в качестве общего метода исследования лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia-5, V. 1, *Near-Infrared Spectrophotometry* (2004), pp. 59 – 63.
2. United States Pharmacopoeia, National Formulary № 29, *Near-Infrared Spectrophotometry* (2006), pp. 1119 – 1120.
3. О. Е. Родионова, А. Л. Померанцев, *Хемометрика в аналитической химии*, Изд-во Ин-та химической физики РАН, Москва (2005), сс. 61.

Поступила 06.05.08

USING NEAR-IR SPECTROPHOTOMETRY FOR THE IDENTIFICATION OF PHARMACEUTICALS AND DRUGS

T. E. Elizarova¹, S. V. Shtyleva¹, and T. V. Pleteneva²

¹ FARMANALIZ Analytical Control Laboratory, Moscow, Russia;

² Medical Faculty, Peoples Friendship University, Moscow, Russia

The near infrared range (NIR) of electromagnetic spectrum extends from 800 to 2500 nm, being confined between the middle IR and visible spectral regions. The method of NIR spectroscopy is based on the combination of spectrophotometry and statistical methods of multifactor analysis, which provides excellent possibilities of drug identification and quality control even without opening the package. We have studied a series of drugs including cefazolin sodium and generic drugs based on enalapril maleate. True and falsified variants of a given drug X were classified into groups according to "drug name", "drug manufacturer", "falsified product" by means of NIR spectroscopic analyses performed using the NIR Fourier-transform instruments Multi Purpose Analyzer (Bruker, Germany) and Antaris (Thermo Electron Corporation, USA). The potential of this method for the identification of drugs without violation of their packing shows good prospects for introducing it into the drug quality control system. This method should be recommended for introduction into the future Russian State Pharmacopoeia as a general method of drug analysis.