

Т. Е. Елизарова<sup>1</sup>, М. А. Морозова<sup>2</sup>, Т. В. Плетенева<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА БЛИЖНЕЙ ИК-СПЕКТРОМЕТРИИ ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО ПОКАЗАТЕЛЮ “ОДНОРОДНОСТЬ ДОЗИРОВАНИЯ”

<sup>1</sup> ООО КоАЛ “Фарманализ”, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Исследована возможность применения метода спектроскопии в ближней ИК-области для контроля качества готовых лекарственных форм по показателю “однородность дозирования”. Разработаны методики определения содержания действующего вещества в лекарственных препаратах с разной массовой долей действующего вещества. Статистическая обработка результатов анализа показала, что обе методики дают воспроизводимые результаты и не содержат систематической ошибки.

**Ключевые слова:** фармацевтический анализ, однородность дозирования, ближняя инфракрасная спектроскопия.

Присутствие на фармацевтическом рынке лекарственных средств (ЛС), не отвечающих нормативным требованиям, стимулирует проведение исследований по совершенствованию контроля качества и разработке экспресс-методик анализа фармацевтической продукции. Спектроскопия ближнего инфракрасного диапазона (БИК) является быстрым, простым в использовании и достоверным инструментом контроля качества ЛС, который позволяет осуществлять анализ без нарушения материала упаковки. В комплексе с хемометрической обработкой информации БИК-спектроскопия представляет собой перспективный метод исследования и анализа как однокомпонентных, так и сложных по составу систем [1 – 5].

Известно, что одним из фармакопейных критериев качества лекарственных средств является показатель однородности дозирования. Традиционно анализ таблетированных лекарственных форм на однородность дозирования осуществляется количественными методами ВЭЖХ, ГХ, УФ-спектрофотометрии и др. [6 – 10]. Все эти методы характеризуются достаточно высокой точностью и воспроизводимостью результатов, однако довольно длительны, трудоемки, требуют пробоподготовки, подразумевают выборку образцов с производственной линии и исследование их в лаборатории контроля качества. Спектроскопия БИК является альтернативным, удобным, неразрушающим методом анализа на однородность дозирования [11 – 13]. БИК-спектрометр, при условии его объединения с формой для прессования таблеток, может обеспечить решение проблемы автоматического контроля продукции на фармацевтическом производстве [14]. Это особенно важно сегодня, когда многие производители стремятся не только выпустить конечный продукт самого высокого качества, но также повысить производственную эффективность с помощью жесткого лабораторного контроля технологии изготовления лекарственных препаратов [15].

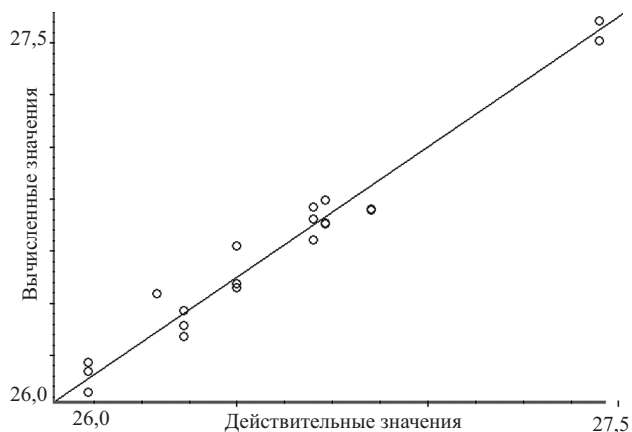
Цель исследования — оценка возможности применения метода ИК-спектроскопии в ближней области для контроля качества готовых лекарственных препаратов по показателю “однородность дозирования”.

### *Экспериментальная часть*

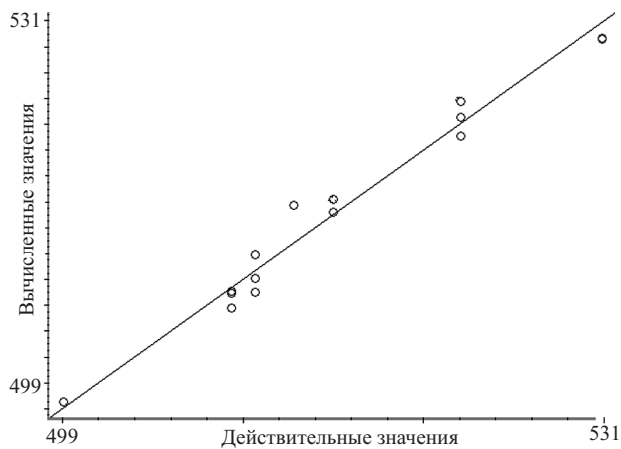
Для проведения исследования в качестве модельных препаратов были использованы ЛП Супрастин (Фармацевтический завод Эгис А. О., Венгрия) и Баралгин М (Авентис Фарма Лтд, Индия). Для более полной оценки правильности и воспроизводимости метода БИК-спектроскопии были специально отобраны препараты с различающимися массовыми долями действующих веществ (табл. 1).

Для работы использовали БИК-спектрометр “Nicolet ANTARIS”, Thermo Scientific, США. Все измерения проводили в режиме диффузного отражения с использованием интегрирующей сферы. Таблетку испытуемого препарата извлекали из упаковки и помещали непосредственно на круговое окно интегрирующей сферы. Для получения более достоверного результата меняли положение таблетки, многократно сканируя ее с обеих сторон: снимали по 9 БИК-спектров для каждой серии ЛП. Оптимальные условия записи спектров подбирали с учетом соотношения сигнал — шум и минимального времени записи 1 спектра. Число сканов равнялось 16, разрешение —  $4 \text{ см}^{-1}$ . На получение 1 спектра требовалось в среднем около 20 с.

Для количественной оценки однородности дозирования лекарственных препаратов супрастин и баралгин М применяли заложенный в программе прибора статистический метод Stepwise Multiple Linear Regression (множественная линейная регрессия), представляющий концентрацию как функцию поглощения при различных частотах. Для построения калибровочной прямой точные значения содержания действующего вещества, определяемые арбитражными валидированными методами, вносились в программу прибо-



**Рис. 1.** Корреляция между результатами определения хлоропирамина гидрохлорида в препарате супрастин методом БИК-спектрометрии и нормативным методом (УФ-спектрофотометрия).



**Рис. 2.** Корреляция между результатами определения метамизола натрия в препарате баралгин М методом БИК-спектрометрии и нормативным методом (йодометрическое титрование).

ра. Оценка правильности и воспроизводимости полученной калибровки производилась с использованием тех же валидированных нормативных методик.

При определении однородности дозирования препарата супрастин содержание активного ингредиента, хлоропирамина гидрохлорида, устанавливали для ка-

ждого калибровочного стандарта арбитражным нормативным методом — УФ-спектрофотометрии (спектрофотометр Cary, Varian, США).

Согласно ГФ XI вып. 2 испытание на однородность дозирования проводят для таблеток без оболочки с содержанием действующего вещества 50 мг и менее и для таблеток, покрытых оболочкой, с содержанием

#### Характеристика исследуемых препаратов

Таблица 1

Препарат	НД	Описание	Действующее вещество	Масса действующего вещества, мг	Средняя масса таблетки, мг	Массовая доля действующего вещества, %
Супрастин, таблетки	42-67-05	таблетки белого или серовато-белого цвета, круглой формы, одна сторона гладкая, на другой имеется гравировка SUPRASTIN	Хлоропирамина гидрохлорид	25	200	12,50
Баралгин М, таблетки	42-9848-03	круглые, плоские таблетки от белого до почти белого цвета с гравировкой "Baralgin-M" на одной стороне и разделительной риской – на другой	Метамизол натрия	500	550	90,91

#### Результаты определения содержания хлоропирамина гидрохлорида в препарате Супрастин методом БИК-спектрометрии в сравнении с нормативным методом — УФ-спектрофотометрии

Таблица 2

№	Серия	Содержание хлоропирамина гидрохлорида, мг		Относительная ошибка определения, % $[(B - A)/A] \cdot 100$
		метод БИК-спектрометрии (B)	метод УФ-спектрофотометрии (A)	
1	348A0708	26,68	26,83	0,56
2	343A0708	26,15	26,76	2,30
3	342A0708	26,40	26,85	1,68
4	170A0308	26,67	27,60	<b>3,37</b>
5	334A0708	26,56	27,08	1,92
6	335A0708	26,77	26,65	0,45
7	344A0708	26,72	26,49	0,87
8	168A0308	26,95	26,22	2,78
9	349A0708	27,43	26,55	<b>3,31</b>
10	171A0308	26,56	26,55	0,04

#### Результаты определения содержания метамизола натрия в препарате баралгин М методом БИК-спектрометрии в сравнении с нормативным методом — йодометрическим титрованием

Таблица 3

№	Серия	Содержание метамизола натрия, мг		Относительная ошибка определения, % $[(B - A)/A] \cdot 100$
		метод БИК-спектрометрии (B)	метод йодометрического титрования (A)	
1	028078	521,68	513,12	1,67
2	028080	513,78	505,23	1,69
3	028083	515,61	498,73	<b>3,38</b>
4	028082	515,25	509,52	1,12
5	028076	519,68	523,84	0,79
6	028081	523,94	537,30	2,49
7	028079	516,72	509,42	1,43
8	028011	517,16	534,89	<b>3,31</b>
9	028060	523,44	525,31	0,36
10	028056	525,97	524,41	0,3

действующего вещества 10 мг и менее. Поскольку таблетка ЛП баралгин М содержит 500 мг действующего вещества — метамизола натрия, то спецификация на данный препарат не включает определение показателя однородности дозирования. В связи с этим в качестве арбитражного количественного метода была использована методика йодометрического титрования, адаптированная для заданных условий эксперимента. Согласно методике, утвержденной в частной фармакопейной статье, определение действующего вещества проводят из навески порошка 20 измельченных таблеток баралгина, эквивалентной 500 мг метамизола натрия. Однако для обеспечения точности калибровочной прямой, на которой каждому калибровочному стандарту должна соответствовать определенная концентрация активного компонента, данная методика была преобразована: каждое измерение проводили для отдельной таблетки баралгина М. После снятия БИК-спектра таблетку ЛП растворяли по методике НД, а аликвоту полученного раствора титровали 0,1 М раствором йода на автоматическом титраторе “794 BASIC” производства фирмы Metrohm.

#### Результаты и их обсуждение

В программном методе множественной линейной регрессии для обоих исследуемых препаратов были получены экспериментальные модели, описывающие зависимость между спектральным откликом и содержанием действующего вещества (рис. 1 и 2). На оси ординат откладывали значения содержания действующего вещества, рассчитанные программой на основа-

нии спектральных данных. На ось абсцисс наносили значения содержания действующего вещества, полученные арбитражным валидированным методом. Для обоих случаев получили высокие коэффициенты корреляции: для супрастина — 0,983, для баралгина М — 0,987.

Полученные калибровочные модели использовали для определения содержания активного ингредиента в образцах других серий лекарственных препаратов супрастин и баралгин М, не включенных в построение калибровочной прямой. Параллельно для каждой вновь исследуемой серии определяли также содержание действующего вещества нормативным методом, который играл роль арбитражного. Результаты, полученные в обоих случаях, представлены в табл. 2 и 3.

Для каждой серии обоих ЛП вычислена относительная ошибка определения содержания действующего вещества в исследуемом препарате методом БИК-спектрометрии в сравнении с аттестационным методом (см. табл. 2, 3).

Из полученных результатов следует, что относительная ошибка определения в обоих случаях превышает 3 % лишь для 2 измерений из 10 и составляет для супрастина — 3,37 и 3,31 % для серий 170A0308 и 349A0708 соответственно, для баралгина М — 3,38 и 3,31 % для серий 028083 и 028011 соответственно. В остальных случаях относительная ошибка определения не превышает 3 %.

Для количественной оценки показателя “однородность дозирования” был рассчитан первый показатель приемлемости ( $AV$ ), характеризующий разброс в содержании действующего вещества по отдельно взя-

Таблица 4

#### Результаты испытания на однородность дозирования для ЛП супрастин, полученные 2 методами

Метод	Содержание хлоропирамина гидрохлорида, %										$AV$ , %	$L_1$ , %
	Номер измерения											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
УФ-спектрометрии	107,3	107	107,4	110,4	108,3	106,6	106	104,9	106,2	106,2	3,48	15
БИК-спектрометрии	106,7	104,6	105,6	106,7	106,2	107,1	106,9	107,8	109,7	106,2	3,12	

$L_1$  — максимально допустимое значение первого показателя приемлемости ( $AV$ )

Таблица 5

#### Результаты испытания на однородность дозирования для ЛП баралгин М, полученные 2 методами

Метод	Содержание метамизола натрия, %										$AV$ , %	$L_1$ , %
	Номер измерения											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Йодометрического титрования	102,6	101	99,7	101,9	104,8	107,5	101,9	107	105,1	104,9	5,92	15
БИК-спектрометрии	104,3	102,8	103,1	103,05	103,9	104,8	103,3	103,4	104,7	105,2	1,94	

$L_1$  — максимально допустимое значение первого показателя приемлемости ( $AV$ )

тым единицам дозированной лекарственной формы испытуемых ЛП (см. табл. 4, 5).

Согласно требованиям ОФС 42-0129-0 “Однородность дозирования” результат испытания признается удовлетворительным, если при  $n = 10$  первый показатель приемлемости  $AV \leq L_1$ . Исходя из данных, представленных в таблице 4 и 5, результаты испытания на однородность дозирования во всех случаях можно считать удовлетворительными.

Для оценки метода БИК-спектрометрии по правильности и воспроизводимости была проведена статистическая обработка результатов количественного анализа, полученных 2 методами — методом БИК-спектрометрии и валидированным арбитражным методом. В ходе статистической обработки данных установлено, что обе разработанные методики дают воспроизводимые результаты и не содержат систематической ошибки определения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. R. G. Brereton, *Applied Chemometrics for Scientists*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester (2007).
2. T. Fearn, *Spectrosc. Europe*, **13**(2), 10 – 14 (2001).
3. W. F. McClure, *Near-infrared Spectrometry: Learning the Fundamentals*, John Wiley & Sons, New York (2006).
4. D. A. Burns, E. W. Ciurczak, *Handbook of Near-Infrared Analysis*, Marcel Decker, New York (2001).
5. О. Е. Родионова, *Рос. хим. ж.*, **1**(2), 128 – 144 (2006).
6. *Государственная фармакопея Российской Федерации*, XII издание, Москва (2008).
7. *The Japanese Pharmacopoeia*, 15-th ed., Japan (2007).
8. *European Pharmacopoeia*, 5-th ed, Germany (2007).
9. *The United States Pharmacopoeia*, 30-th ed., Toronto (2007).
10. *The British Pharmacopoeia*, London (2009).
11. N. W. Broad, R. D. Jee, A. C. Moffat, et al., *Analyst*, **126**, 2207 – 2211 (2001).
12. И. Д. Азимова, А. П. Арзамасцев, А. В. Титова, *Вестн. ВГУ, Сер.: Химия. Биология. Фармация*, № 2, 152 – 156 (2009).
13. Ю. Беккер, *Спектроскопия*, Техносфера, Москва (2009).
14. Y. Sulub, R. LoBrutto, R. Vivilecchia, et al., *Anal. Chim. Acta*, **611**(2), 143 – 150 (2008).
15. M. Popo, S. Romero-Torres, C. Conde, et al., *AAPS PharmSci-Tech.*, **3**(3), article 24 (2002).

Поступила 16.01.10

## POSSIBILITY OF USING NEAR-IR SPECTROMETRY FOR DRUG QUALITY CONTROL WITH RESPECT TO DOSE UNIFORMITY

T. E. Elizarova<sup>1</sup>, M. A. Morozova<sup>2</sup>, and T. V. Pleteneva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Farmanaliz Company, Moscow, 127282 Russia;

<sup>2</sup> Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, 117198 Russia

The possibility of applying the method of near-IR spectroscopy for drugs quality control with respect to dose uniformity was studied. Methods for the calibration and determination of the content of active components in the model drugs with various mass fractions of the active component were developed. Statistical processing of the results showed that both methods give reproducible results and do not introduce systematic errors.

**Key words:** Pharmaceutical analysis, dose uniformity, near-infrared spectrometry