

К.С. БАЛЫКЛОВА, А.В. ТИТОВА, Н.П. САДЧИКОВА, О.Е. РОДИОНОВА,
Е.Ю. ШИШОВА, Е.Г. СКУДАРЕВА, Н.В. ГОРПИНЧЕНКО

Анализ таблеток ацетилсалициловой кислоты методом ИК-спектроскопии в ближней области

Балыклова К.С., Титова А.В., Садчикова Н.П., Родионова О.Е., Шишова Е.Ю., Скударева Е.Г., Горпинченко Н.В.

Анализ таблеток ацетилсалициловой кислоты методом ИК-спектроскопии в ближней области

Проведено изучение таблеток ацетилсалициловой кислоты разных производителей методом ИК-спектроскопии в ближней области. Установлено, что подтверждение подлинности таблеток визуальным методом БИК-спектроскопии возможно при концентрации действующего вещества более 70%. С помощью хемометрических методов PCA и SIMCA построены модели по БИК-спектрам таблеток ацетилсалициловой кислоты, которые позволяют проводить идентификацию препарата по производителю и могут быть использованы для выявления его фальсификатов.

Balyklova K.S., Titova A.V., Sadchikova N.P., Rodionova O.E. Shishova E.Yu., Skudareva E.G., Gorpinchenko N.V.

A study of acetylsalicylic acid tablets using near IR spectroscopy

The study of acetylsalicylic acid tablets of different manufacturers using near IR spectroscopy found that visual authentication of tablets using NIR spectroscopy is possible when concentration of the active substance is over 70%. Chemometric methods of PCA and SIMCA were used to build models of acetylsalicylic acid tablets using NIR spectroscopy that helped to investigate identity of the drug of a particular manufacturer and can be used to reveal counterfeits.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, ИК-спектроскопия в ближней области, хемометрические методы анализа, идентичность.

Keywords: acetylsalicylic acid, near infrared spectroscopy, chemometric methods of analysis, identity.

Введение

Современное развитие фармацевтического анализа лекарственных средств характеризуется потребностью в разработке экспресс-методик для выявления недоброкачественных и фальсифицированных препаратов, которые могут быть использованы в передвижной экспресс-лаборатории.

Одним из методов, широко используемых для экспресс-анализа лекарственных средств, является ИК-спектроскопия в ближней области [1—5, 8, 9]. Данный метод включен во все ведущие фармакопеи [10—13]. С 2011 г. он используется в системе государственного

контроля качества лекарственных средств для выявления недоброкачественных и фальсифицированных препаратов [6].

Препараты ацетилсалициловой кислоты занимают значительное место в медикаментозной практике. Они широко применяются в качестве противовоспалительного, жаропонижающего, анальгезирующего средства для купирования осложнений при развитии инфаркта миокарда. Кроме того, ацетилсалициловая кислота является препаратом первой помощи при стенокардии и входит в список важнейших лекарственных средств ВОЗ, а также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств РФ.

На территории РФ зарегистрировано 26 отечественных и 8 зарубежных производителей лекарственных препаратов, содержащих в качестве действующего вещества ацетилсалициловую кислоту, но фактически в настоящее время на рынке имеют обращение препараты 5 производителей.

Целью настоящего исследования является изучение возможности использования метода БИК-спектроскопии для экспресс-анализа таблеток ацетилсалициловой кислоты.

*К.С. БАЛЫКЛОВА, к.ф.н., ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», vedeteks@mail.ru;
А.В. ТИТОВА, д.ф.н., ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, titova1701@yandex.ru;
Н.П. САДЧИКОВА, д.ф.н., ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»;
О.Е. РОДИОНОВА, д.ф.-м.н., ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, oхапа.rodionova@gmail.com;
Е.Ю. ШИШОВА, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора;
Е.Г. СКУДАРЕВА, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора;
Н.В. ГОРПИНЧЕНКО, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»*

■ Объекты и методы исследования

Были исследованы 20 серий таблеток по 100 мг ацетилсалициловой кислоты пяти производителей.

ИК-спектры в ближней области (БИК-спектры) были получены на ИК-Фурье спектрометре МРА фирмы Bruker (Германия) с помощью оптоволоконного датчика методом диффузного отражения. Разрешение — 8 см^{-1} , количество сканов — 16, область измерения — от 4 000 до $12\,500\text{ см}^{-1}$, фазовое разрешение — 32, интерполяция — 2, базовая линия — по эталону из тефлона. Обработку результатов проводили визуально и хемометрическими методами с помощью пакетов программ «TQ Analyst», «OPUS 6.5», «The Unscrambler 9.2». Для получения стабильных результатов измерение проводили с использованием лабораторного штатива фирмы Микромед.

■ Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования был использован визуальный анализ БИК-спектров таблеток ацетилсалициловой кислоты, в результате которого исследуемые образцы были разделены на две группы. В БИК-спектрах первой группы видны пики ацетилсалициловой кислоты: 7410, 7289, 6037, 5810, 5656, 4830, 4774, 4678, 4641, 4559, 4434, 4210, 4166, 4132 см^{-1} , во второй группе они не различимы (рис. 1). Это объясняется различием концентраций действующего

РИСУНОК 1. БИК-спектры таблеток ацетилсалициловой кислоты первой (а) и второй (б) группы, субстанции ацетилсалициловой кислоты (в), крахмала (г), талька (д)

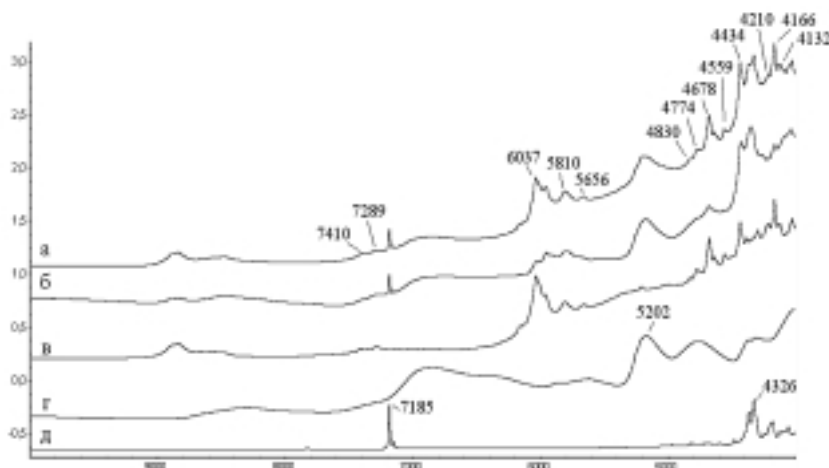


РИСУНОК 2. БИК-спектры таблеток ацетилсалициловой кислоты в пределах серии (а) и между сериями (б) одного производителя

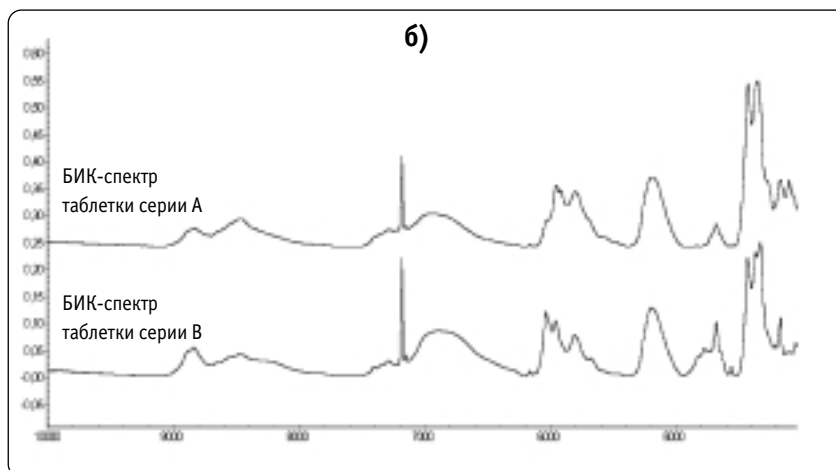
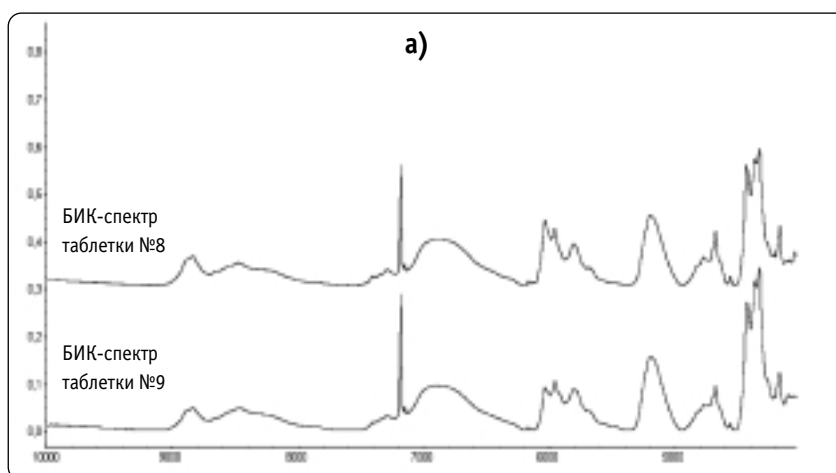
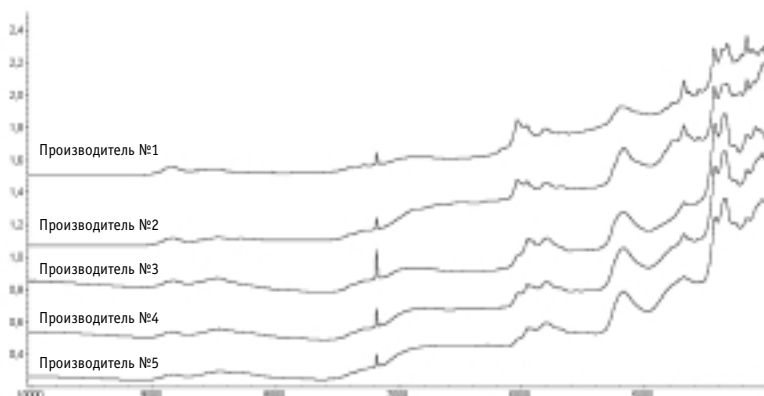


РИСУНОК 3. БИК-спектры таблеток ацетилсалициловой кислоты пяти производителей



дителя (рис. 2а), а также разных серий одного производителя (рис. 2б), что свидетельствует о неоднородности выпускаемой продукции. В областях 7100—6800, 6000—5600, 4500—4000 см⁻¹ имеются различия в спектрах таблеток разных производителей (рис. 3).

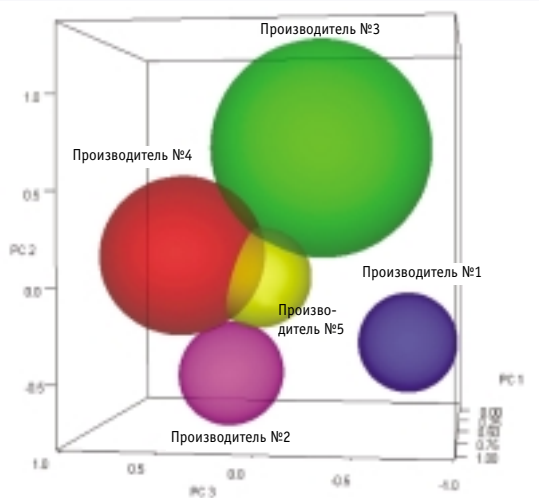
На втором этапе для разделения препаратов по производителям были использованы хеометрические методы анализа: кластерный анализ, метод главных компонент (PCA), дискриминантный анализ, метод классификации SIMCA [6].

На основании полученных БИК-спектров таблеток и хеометрических методов были построены модели. Для проверки работоспособности моделей их необходимо было валидировать. Валидация модели состоит в том, чтобы доказать, что препараты производителя, для которого построена модель, будут восприниматься как «свои», а фальсифицированные препараты — как «чужие».

Для решения поставленной задачи образцы препарата производителя были разделены на две части, одну из которых использовали для построения модели, а другую — для ее проверки. В данном случае для проверки использовали одну из четырех анализируемых серий препарата. Модель строили по трем оставшимся сериям, используя 10 таблеток из каждой серии, выбранных рандомизированным образом. С каждой таблетки снимали БИК-спектр три раза.

В нашем распоряжении не было фальсифицированных препаратов ацетилсалициловой кислоты, поэтому для проверки модели были использованы образцы пре-

РИСУНОК 4. Кластерный анализ БИК-спектров таблеток ацетилсалициловой кислоты пяти производителей



вещества в таблетках (доза/средняя масса). В первой группе она превышает 70%, во второй — менее 45%.

Кроме пиков действующего вещества в спектрах таблеток проявились пики вспомогательных веществ (рис. 1): тальк (7185, 4326 см⁻¹), крахмал (область 7100 — 6800, 5202 см⁻¹).

Визуальный анализ выявил незначительные различия в спектрах таблеток одной серии и одного произво-

РИСУНОК 5. Построение моделей по БИК-спектрам таблеток ацетилсалициловой кислоты пяти производителей методом главных компонент

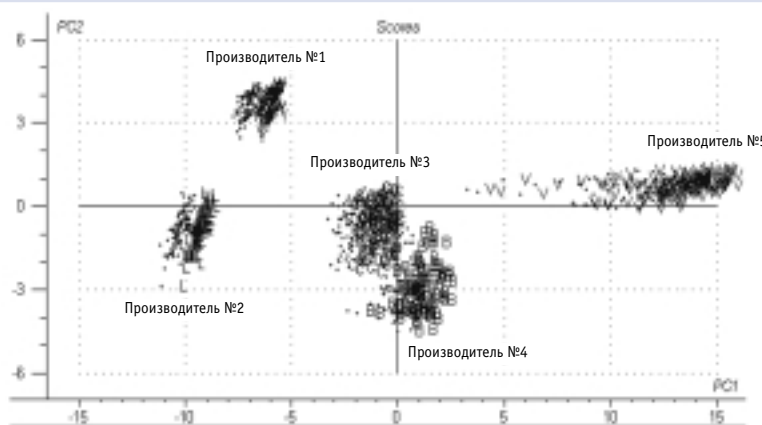
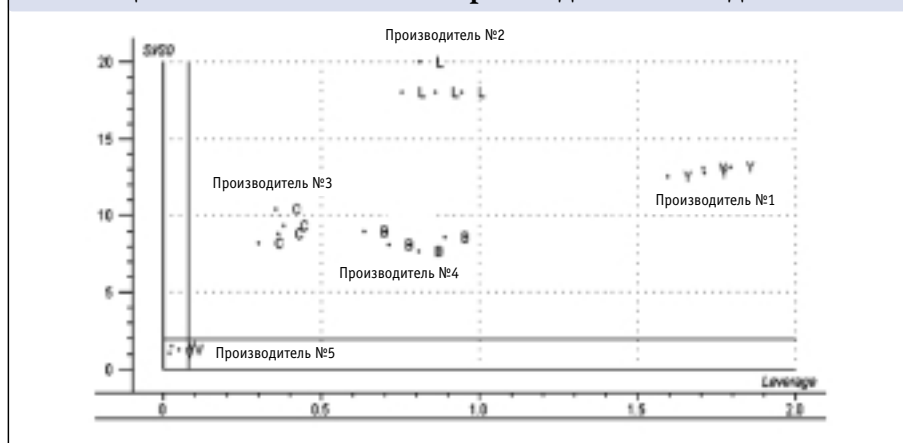


РИСУНОК 6. Классификация БИК-спектров таблеток ацетилсалициловой кислоты по пяти производителям методом SIMCA



парата с тем же действующим веществом, но других производителей.

Кластерный анализ не дал нам полного разделения препаратов производителей 3, 4 и 5 (рис. 4). При использовании проверочных образцов модель не позволила правильно идентифицировать их по указанным производителям.

Аналогичный результат был получен при использовании дискриминантного анализа.

Полное разделение препарата по производителю удалось достичь методами PCA и SIMCA (рис. 5, 6). Все проверочные образцы были правильно идентифицированы по производителю.

Причина, по которой кластерный и дискриминантный анализы не позволили разделить образцы препарата по производителю, возможно, состоит в неоднородности продукции, выпускаемой производителями 3, 4 и 5. Из указанных производителей наиболее неоднородную продукцию выпускает производитель 5, далее 3 и 4 (рис. 5). Продукция производителей 1 и 2 представляет собой компактные зоны, которые хорошо делятся между собой и отделяются от других производителей.

Таким образом, из указанных хеометрических методов построения моделей по БИК-спектрам наиболее оптимальными для идентичности таблеток ацетилсалициловой кислоты по производителю оказались PCA и SIMCA.

■ Заключение

В результате проведенных исследований было установлено, что в БИК-спектрах таблеток ацетилсалициловой кислоты видны основные пики действующего вещества при его концентрации более 70%.

Показано, что использование разных математических методов построения моделей по БИК-спектрам дают неодинаковые результаты, поэтому применение каж-

дого метода должно быть обосновано и валидировано.

С помощью хеометрических методов PCA и SIMCA были построены и валидированы модели по БИК-спектрам таблеток ацетилсалициловой кислоты, позволяющие проводить идентичность препарата по производителю. Полученные модели могут быть использованы для выявления фальсифицированных препаратов.

ИСТОЧНИКИ

1. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Титова А.В. Метод ближней ИК-спектроскопии в системе контроля качества лекарственных средств (обзор) // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. — 2010. — №1. — С. 63–67.
2. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Титова А.В. Современное состояние проблемы применения ИК-спектроскопии в фармацевтическом анализе лекарственных средств // Хим.-фарм. журн. — 2008. — Т. 42. — №8. — С. 47–51.
3. Балыклова К.С. Новые методы в оценке качества сульфаниламидов (дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ, нарушенное полное внутреннее отражение, ближняя инфракрасная спектроскопия): автореф. дис. канд. фарм. наук. — Москва: Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2011. — 24 с.
4. Использование метода ближней инфракрасной спектроскопии в анализе субстанций и таблеток сульфалена / Балыклова, К.С. Садчикова, Н.П. Арзамасцев А.П., Титова А.В. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: химия, биология, фармация. — 2009. — №1. — С. 97–100.
5. Rodionova O.Ye, Pomerantsev A.L. «NIR based approach to counterfeit-drug detection» Trends Anal. Chem. — 2010. — 29 (8). — С. 781–938.
6. Косенко В.В., Трапкова А.А., Тарасова С.А. Организация государственного контроля качества лекарственных средств на базе федеральных лабораторных комплексов // Вестник Росздравнадзора. — 2012. — №6. — С. 17–27.
7. Родионова О.Е., Померанцев А.Л. Хеометрика: достижения и перспективы. — Успехи химии. — 2006. — 75 (4). — С. 302–317.
8. Садчикова Н.П., Титова А.В., Балыклова К.С. Оценка качества сульфацил-натрия методами дифференциальной сканирующей калориметрии и ИК-спектроскопии // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. — 2011. — №4 (10). — С. 122–125.
9. Титова А.В., Садчикова Н.П., Балыклова К.С. Оценка качества субстанций и таблеток фталазола методами дифференциальной сканирующей калориметрии и ИК-спектроскопии // Вестник Росздравнадзора. — 2012. — №5. — С. 60–65.
10. XII Фармакопея Российской Федерации, Москва. — 2007. — 704 с.
11. British Pharmacopoeia. — London: 2009. — Электронный оптический диск (CD-ROM)
12. European Pharmacopoeia. — 7th Ed. — 2010. — Электронный оптический диск (CD ROM).
13. The United State Pharmacopoeia 32 and National Formulary 27. — 2009. — Электронный оптический диск (CD ROM).