

Е. В. Степанова¹, А. П. Арзамасцев¹, А. В. Тумова²**АНАЛИЗ РАНИТИДИНА ГИДРОХЛОРИДА МЕТОДОМ БЛИЖНЕЙ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ**¹ Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Москва, Россия;² ФГУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения", Москва, Россия

ИК-спектроскопия в ближнем диапазоне является одним из новых методов, внедряемых в последнее время в практику фармацевтического анализа. В настоящей статье показана возможность использования указанного метода для подтверждения подлинности субстанции ранитидина гидрохлорида и идентификации производителя таблеток.

Ключевые слова: ранитидина гидрохлорид, субстанции, таблетки, ближняя ИК-спектроскопия, дискриминантный анализ.

Вот уже более 20 лет для лечения кислотозависимых заболеваний используется ранитидина гидрохлорид, блокатор H_2 -гистаминовых рецепторов, размещенных в париетальных клетках слизистой оболочки желудка. За это время создано и выпущено на фармацевтический рынок большое количество дженериковых препаратов, содержащих указанное действующее вещество. Широкое применение ранитидина гидрохлорида в медицинской практике сделало его лекарственные формы объектами фальсификации.

Одним из методов анализа, используемых сегодня для идентификации изготовителя лекарственного препарата с целью выявления фальсификатов, является ближняя ИК-спектроскопия (БИК) в сочетании с хемометрическими методами обработки результатов [1 – 4].

Настоящее исследование посвящено изучению возможности использования метода ИК-спектроскопии ближнего диапазона в анализе субстанций и таблеток ранитидина гидрохлорида.

Материалы и методы

В качестве объектов исследования были изучены:

7 серий субстанций ранитидина гидрохлорида фирм "Ранбакси Лабораториз Лимитед", Индия (3 серии), "СМС Фармацевтикалс Лимитед", Индия (2 серии), "Шицзячжуан Фарма Групп Цонгнуо Фармасьютикал (Шиджуанг) Ко. Лтд.", Китай (2 серии);

32 серии таблеток ранитидина гидрохлорида, покрытых оболочкой, 13 производителей — ОАО "Акционерное курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез", Россия (3 серии); ОАО "Химико-фармацевтический комбинат "Акрихин", Россия (4 серии); ООО "Озон", Россия (3 серии); "ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалз СА", Польша (3 серии), "ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.", Чешская Республика (3 серии); "Софарма АО", Болгария (3 серии); "Хемофарм А. Д.", Сербия (3 серии); ЗАО "Северная Звезда", Россия (2 серии); ОАО "Фармасинтез", Россия (2 серии); ОАО "Уфавита", Россия (2 серии); "Ранбакси Лабораториз Лимитед", Индия (2 серии); ОАО "Татхимфармпрепараты", Россия (1 серия); ОАО "Тюменский ХФЗ", Россия (1 серия). Все указанные препараты были приобретены в аптеках.

Исследование проведено 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} . В качестве эталона для построения базовой линии использовали тефлон, количество сканирований — 32. Обработку результатов осуществляли хемометрическим методом с помощью программы TQ Analyst (дискриминантный анализ, критическое расстояние Махаланобиса — 3σ при вероятности 95 %).

Методика анализа субстанции. Субстанцию слоем приблизительно 4 – 6 мм помещали в специальную кювету, 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 на оптическое окно интегрирующей сферы, фиксировали специальным держателем и проводили измерение не менее 10 раз для каждой таблетки.

Результаты и их обсуждение

Характерные спектры субстанций и таблеток ранитидина гидрохлорида представлены на рис. 1.

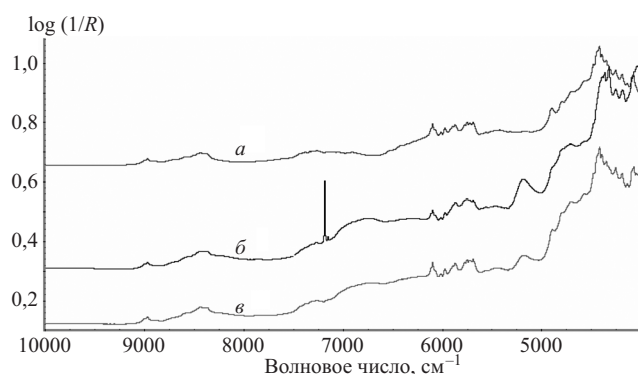


Рис. 1. БИК-спектры субстанции ранитидина гидрохлорида (а), таблеток ранитидина гидрохлорида в оболочке (б) и без оболочке (в).

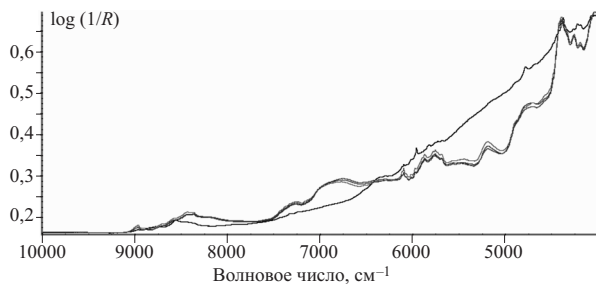


Рис. 2. БИК-спектры таблеток ранитидина гидрохлорида разных серий одного производителя.

В спектре субстанции (рис. 1, *a*) полосы в области смешанных колебаний (от 4000 до 5000 cm^{-1}) обусловлены смещением колебаний групп С-Н и С-С, С-Н и С-Н, N-H. В области первых обертонов (от 5000 до 6250 cm^{-1}) присутствуют несколько ярко выраженных полос, вероятно, первых обертонов групп S-H, С-Н. Вторые обертоны групп С-Н и CH_2 проявляются в спектре ранитидина гидрохлорида в виде 2 широких, но малоинтенсивных полос (8367 и 8969 cm^{-1}).

Таблетки, несмотря на то, что изготовлены разными производителями и по разным технологиям, при визуальном сравнении имеют очень близкие спектры в ближней области. Только 1 серия таблеток значительно отличалась от других серий, в том числе изготовленных тем же производителем (рис. 2).

Ранитидина гидрохлорид в спектрах таблеток проявляется в виде едва заметных полос при волновых числах 4191–4187, 4257, 6097, 6016, 5689–5687, 5753, 5874, 5974 cm^{-1} и 2 широких полос в области первых обертонов (рис. 1, *b*). Полоса при волновом числе 7184 cm^{-1} в БИК-спектрах образцов таблеток фирм “Хемофарм А. Д.,” “Ранбакси Лабораториз Лимитед”, “Софарма АО”, ОАО “ХФК “Акрихин”, ЗАО “Северная Звезда”, ОАО “Уфавита”, ОАО “АКО медицинских препаратов и изделий “Синтез”, ОАО “Татхимфармпрепараты”, ОАО “Тюменский ХФЗ”, ООО “Озон” обусловлена присутствием в них талька.

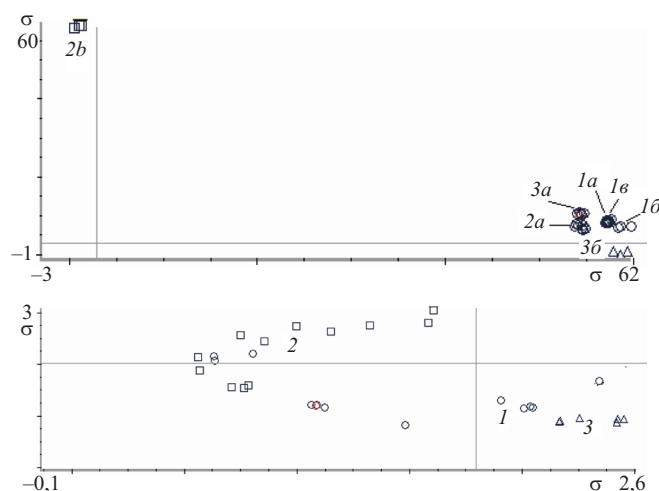


Рис. 3. Дискриминантный анализ БИК-спектров субстанций ранитидина гидрохлорида: 1а, 1б, 1в — “Ранбакси Лабораториз Лимитед”, Индия (3 серии); 2а, 2б — “СМС Фармацевтикалс Лимитед”, Индия (2 серии); 3а, 3б — “Шицячжуан Фарма Групп Цонгнуо Фармасьютикал (Шиджуанг)Ко. Лтд.”, Китай (2 серии).

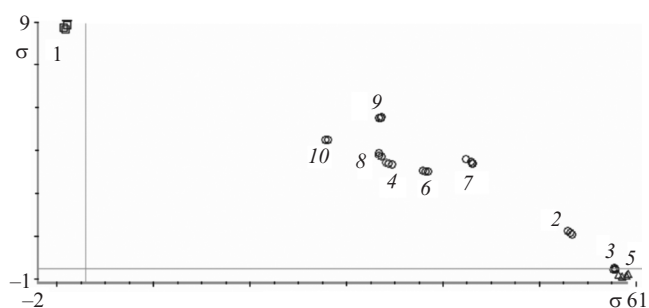


Рис. 4. Дискриминантный анализ 10 таблеток ранитидина гидрохлорида одной серии.

После удаления оболочки с таблеток полосы отражения ранитидина гидрохлорида более четко проявились в спектрах ядер. Кроме этого наблюдалось исчезновение или снижение интенсивности полосы талька (рис. 1, *в*).

Из приведенных данных видно, что оболочка мешает достоверному подтверждению подлинности действующего вещества в таблетках ранитидина гидрохлорида.

В настоящее время перед фармацевтической наукой встает задача разработки методик, позволяющих различить субстанции и дженериковые препараты по производителям. Для решения указанной проблемы используется хемометрический метод обработки БИК-спектров образцов лекарственных средств. В данной работе использован дискриминантный анализ.

Анализ спектров разных серий субстанций ранитидина гидрохлорида одного производителя (рис. 3, верхний) показал, что они различаются и образуют дискриминантные группы с расстоянием Махаланобиса от 4 до 30 (должно быть не более 3). Большой разброс между сериями готовой продукции одного производителя не позволил различить субстанции ранитидина гидрохлорида по производителям: все исследуемые серии 3 производителей сформировали 1 дискриминантную группу с расстоянием Махаланобиса менее 3 (рис. 3, нижний).

При анализе таблеток провели сравнение их внутри серии, между сериями и производителями.

Исследование показало, что практически все таблетки внутри серии образуют несколько дискриминантных групп с расстоянием Махаланобиса между ними от 6 до 17, а в одной серии препарата это расстояние достигло 60 (рис. 4).

Среди исследуемых препаратов 2 имели логотип на таблетках (с одной стороны — таблетки фирмы “ГлаксосмитКляйн Фармасьютикалс СА”, Польша, и с двух сторон — фирмы Ранбакси Лабораториз Лимитед”, Индия). Сравнение спектров с 2 сторон таблеток указанных фирм показало, что в первом случае они имеют различия, но с расстоянием Махаланобиса около 2,5, что не позволяет их достоверно разделить в отдельные дискриминантные группы. Во втором случае спектры, полученные с разных сторон таблеток, образовали 2 дискриминантные группы с расстоянием Махаланобиса 4–5.

Исследование спектров таблеток между различными сериями, но внутри одного производителя, также

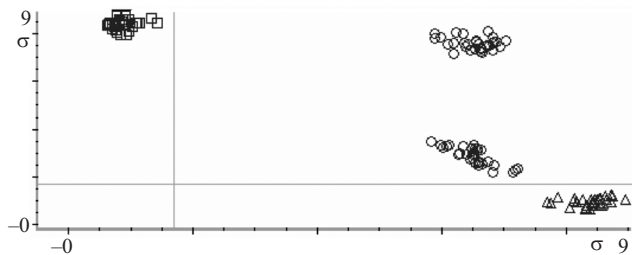


Рис. 5. Дискриминантный анализ таблеток ранитидина гидрохлорида 4 серий одного производителя.

выявило неоднородность продукции (рис. 5) — в большинстве случаев расстояние Махаланобиса между дискриминантными группами, соответствующее этим сериям, варьировало от 4 до 10. Было зафиксировано значительное отделение группы таблеток одной серии от других серий препарата данного производителя (расстояние Махаланобиса около 60). Указанная серия препарата была также выделена нами ранее при визуальном исследовании спектров этих таблеток (рис. 2). Возможно, что данная серия препарата изготовлена с нарушениями технологии или является фальсифицированным препаратом, поэтому была исключена из дальнейшего исследования.

Несмотря на наличие существенных различий между таблетками внутри серии и между сериями одного производителя, препараты разделились на дискриминантные группы по производителям (рис. 6). В четкие группы выделились таблетки ранитидина гидрохлорида, изготовленные ОАО “Химико-фармацевтический комбинат “Акрихин” (Россия), “ГлакоСмитКляйн Фармасьютикалз СА” (Польша), “ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.” (Чешская Республика), “Ранбакси Лабораториз Лимитед” (Индия), ЗАО “Северная Звезда” (Россия), “Софарма АО” (Болгария). Очень близко расположились группы препаратов производства ОАО “Акционерное курганское общество медицинских препаратов и изделий “Синтез” (Россия) и ОАО “Фармасинтез” (Россия), ОАО “Татхимфармпрепараты” (Россия), ОАО “Тюменский ХФЗ” (Россия) и ООО “Озон” (Россия), “Хемофарм А. Д.” (Сербия) и ОАО “Уфавита” (Россия). При детальном анализе было установлено, что эти группы имеют статистически значимое различие (расстояние Махаланобиса между ними — от 4 до 6), т.е. данный метод позволяет идентифицировать производителя препарата.

Таким образом, проведенное исследование показало, что ближняя ИК-спектроскопия может быть использо-

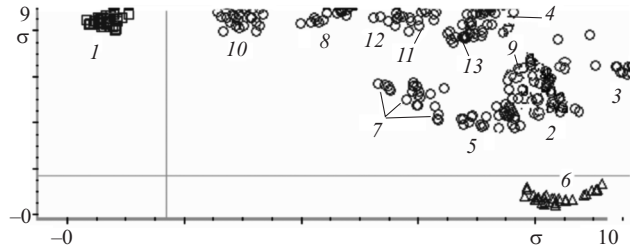


Рис. 6. Дискриминантный анализ таблеток ранитидина 13 производителей: ОАО “Химико-фармацевтический комбинат “Акрихин”, Россия (1), ОАО “Акционерное курганское общество медицинских препаратов и изделий “Синтез”, Россия (2), “ГлакоСмитКляйн Фармасьютикалз СА”, Польша (3), “Хемофарм А. Д.”, Сербия (4), ООО “Озон”, Россия (5), “ПРО. МЕД. ЦС Прага а.о.”, Чешская Республика (6), “Ранбакси Лабораториз Лимитед”, Индия (7), ЗАО “Северная Звезда”, Россия (8), ОАО “Фармасинтез”, Россия (9), “Софарма АО”, Болгария (10), ОАО “Татхимфармпрепараты” (11), ОАО “Тюменский ХФЗ” (12), ОАО “Уфавита”, Россия (13).

ванной для подтверждения подлинности субстанции ранитидина гидрохлорида, но большой разброс спектральных характеристик между сериями исследуемых субстанций ранитидина гидрохлорида не позволяет идентифицировать их производителей. В ряде случаев выявлена неоднородность спектральных характеристик таблеток ранитидина гидрохлорида внутри серии и между сериями одного производителя, что свидетельствует о необходимости совершенствования технологического процесса их изготовления. Логотип на поверхности таблетки может существенным образом повлиять на ИК-спектр препарата в ближнем диапазоне и должен учитываться при формировании библиотеки спектров лекарственных препаратов. Метод ближней ИК-спектроскопии в сочетании с дискриминантным анализом позволяет различить таблетки ранитидина гидрохлорида по производителям и может быть использован для установления их идентичности.

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).
2. G. Reich, *Adv. Drug Del. Rev.*, **57**, 1109 – 1143 (2007).
3. И. Власова, *Фармац. вестн.*, **464**(17), 20 (2007).
4. Т. Е. Елизарова, С. В. Штылева, Т. В. Плетенева, *Хим.-фарм. журн.*, **42**(7), 51 – 53 (2008).

Поступила 27.03.09

ANALYSIS OF RANITIDINE HYDROCHLORIDE BY NEAR-IR SPECTROSCOPY

E. V. Stepanova¹, A. P. Arzamastsev¹, and A. V. Titova²

¹ Sechenov State Medical Academy, Moscow, Russia;

² Institute for Drug Standardization and Control, State Scientific Center for Drug Expertise and Control, Moscow, Russia

Near-IR (NIR) spectroscopy is a new method that is implemented in recent years in the pharmaceutical analysis. The possibility of using the NIR spectroscopy for identifying ranitidine hydrochloride parent substance and determining ranitidine hydrochloride tablet manufacturers has been studied.

Key words: ranitidine hydrochloride, parent substance, tablets, near-IR spectroscopy, discriminant analysis.