

УДК 615.074:543.5

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ИК-СПЕКТРОМЕТРИИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ ИСПЫТАТЕЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

¹Александрова Т.В., ¹Крючкова Л.К., ¹Буданова Н.А., ²Григорьева И.В.

¹ГБУ РО «Центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств», Рязань, e-mail: fcentr@gmail.com;

²ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, e-mail: i.grigorieva62@mail.ru

Одной из основных задач ГБУ РО «Центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств» является предотвращение поступления фальсифицированных и забракованных лекарственных средств в обращение на территории Рязанской области. Проведен анализ применения метода ИК-спектроскопии при определении подлинности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций в «Центре» за 2015-2016 годы с целью выявления фальсифицированных лекарственных средств.

Ключевые слова: ИК-спектроскопия, качество лекарственных средств, подлинность, фальсифицированные, забракованные лекарственные средства

THE RELEVANCE OF THE APPLICATION OF THE METHOD OF IR-SPECTROMETRY IN THE DETERMINATION OF AUTHENTICITY OF MEDICINES IN THE CONDITIONS OF THE TESTING LABORATORY FOR QUALITY CONTROL OF MEDICINES

¹Alexandrova T.V., ¹Kryuchkova L.K., ¹Budanova N.A., ²Grigorieva I.V.

¹Ryazan region center of certification and quality control of medicines, Ryazan, e-mail: fcentr@gmail.com;

²Ryazan State Medical University, Ryazan, e-mail: i.grigorieva62@mail.ru

One of the main tasks of the «Centre for certification and quality control of medicines» is to prevent the receipt of falsification and defective medicines in circulation on the territory of the Ryazan region. The analysis of the application of the method of IR-spectroscopy in the determination of the authenticity of medicinal products and pharmaceutical substances in the «Centre for certification and quality control of medicines» for 2015-2016 years with the aim of identifying counterfeit medicines.

Keywords: IR-spectrometry, medicinal products quality, authenticity, falsification, defective medicines

Обеспечение граждан страны качественными, безопасными и эффективными лекарственными средствами является важнейшей задачей государства. Организация работы, направленной на предотвращение поступления фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств, и контроль за своевременным изъятием из обращения и уничтожением в случае их поступления, является одним из основных направлений совершенствования системы лекарственного обеспечения [1].

Основопологающим видом деятельности ГБУ РО «Центр по сертификации и контролю качества лекарственных средств» (далее «Центр») является работа по выявлению и предотвращению поступления в аптечные и медицинские организации недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств (далее НФЛС), реализация которых запрещена Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 57) [2]. Проведение контрольных мероприятий

в целях защиты прав потребителей позволяет выявить недоброкачественные, фальсифицированные, препараты с истекшим сроком годности, а также не зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные средства.

За период с начала 2015 г. на испытание в ГБУ РО ЦСККЛС поступило 1024 лекарственных средства, из них забраковано 30 отечественных препаратов по показателям подлинность, описание, номинальный объем, механические включения, в том числе 20 лекарственных препаратов по показателю подлинность без применения метода ИК-спектроскопии и 2 импортных препарата.

Проведены испытания 44 фармацевтических субстанций в порядке сомнения (забракованных субстанций не выявлено).

В 15 случаях для определения подлинности препаратов использовался метод ИК-спектроскопии.

Одним из основных физико-химических методов подтверждения подлинности является спектроскопия, в частности, ИК-

спектроскопия, часто применяемая в фармакопейных статьях Российских предприятий для анализа субстанций. ИК-спектроскопия включена в перечень рекомендованных Государственной Фармакопеей XIII издания (ОФС 1.2.1.1.0002.15) Из 68 фармацевтических, включенных в ГФ XIII, в качестве испытаний на подлинность в 35 случаях используется спектроскопия и в 35 ИК-спектроскопия.

Государственная Фармакопея XIII издания предполагает использование приборов двух типов: инфракрасные спектрофотометры, снабженные оптической системой, выделяющей монохроматическое излучение в измеряемой области и спектрометры с Фурье-преобразованием, в которых используется полихроматическое излучение и рассчитывается спектр в заданной области частот путем Фурье-преобразования исходных данных.

В испытательной лаборатории «Центра» установлен прибор Фурье-спектрометр инфракрасный модификации ФСМ 1201, предназначенный для регистрации и исследования оптических спектров в инфракрасной области, а также для количественного анализа и контроля качества продукции химической и фармацевтической промышленности, в криминалистической и других видов экспертиз.

В состав Фурье-спектрометра входят оптический блок и система обработки данных.

Система обработки данных, реализованная на базе совместимого персонального компьютера, обеспечивает автоматическое измерение спектров, включая управление всеми системами спектрометра и оптимизацию режимов измерения, сохранение результатов измерения в базе данных, тестирование, математическую обработку спектральных данных, работу со спектральной базой данных, графическое представление спектров на дисплее и получение твердой копии результатов на принтере.

Технические возможности прибора позволяют выделить таблицу пиков спектра, поиск максимумов и минимумов в выбранном спектре.

Пробоподготовка проводится с помощью пресса гидравлического ручного для создания усилия величиной 0-10 Тс, необходимого для приготовления таблеток для оптических спектральных измерений в специальных пресс-формах.

1-3 мг вещества, предназначенного для испытания, растирают с 150-200 мг тщательно измельченного в агатовой ступке и высушенного при 105 °С в вакууме, в течение 12 ч. калия бромида. Обычно такого

количества вполне достаточно для приготовления диска диаметром 13 мм и получения спектра подходящей интенсивности. Смесь тщательно перетирают, добываясь необходимой однородности, и прессуют диск при давлении около 800 Мпа в вакууме (2-3 мм рт. Ст.) в течение 2-5 минут. При визуальном осмотре на диске не должно быть неоднородностей и трещин. Затем помещают диск с испытуемым веществом в специальную кювету и проводят испытание. Лабораторные испытания проводятся в рабочей области спектра от 4000 до 400 см⁻¹, спектральном разрешении 1,0 см⁻¹ в режиме пропускания, количество сканов 20.

В основном экспертизе подвергаются ЛС, находящиеся в обращении и поступающие в порядке сомнения ЛС вызывают сомнения в своей доброкачественности по несоответствию внешнего вида упаковки, маркировки или по упоминанию в письмах Росздравнадзора. Медицинские. Оптовые фармацевтические организации, аптечные организации и население обращаются с заявкой в «Центр» о проведении фармацевтической экспертизы. Из числа ЛС, поступивших в лабораторию за период 2015-2016 гг. с целью подтверждения подлинности препарата, для ряда ЛП используется методом ИК-спектроскопии. Информация о наиболее часто встречающихся в обороте ЛП, представлена в таблицах.

Лекарственные средства и субстанции из аптечных организаций (табл. 1) могут поступать на анализ в рамках приемочного контроля, в соответствии с приказом Министрства здравоохранения Российской Федерации № 751н от 21 апреля 2016 года «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

Оптовые организации, занимающиеся поставкой в производственные аптеки фармацевтических субстанций, которые не подвергаются декларированию, так же передают их на анализ в «Центр» (табл. 2). При этом в фармацевтический оборот они должны поступать с 2 протоколами испытаний: аккредитованной испытательной лаборатории и отдела контроля качества предприятия-изготовителя.

В ходе проведения федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств и при проведении мероприятий, предусмотренных статьей 38 Федерального закона от 27.12.2002 № 184 «О техническом регулировании» анализи-

руются образцы лекарственных средств, качество которых не отвечает установленным требованиям и забракованных по информационным письмам Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

Росздравнадзор предлагает субъектам обращения лекарственных средств провести проверку наличия указанных серий лекарственных средств (табл. 3), о результатах которой информировать территориальный орган Росздравнадзора. Причем результаты

проверки могут быть как положительными так и отрицательными.

Лекарственные средства анализируются по обращению следственного отдела МВД Рязанской области (табл. 4) в связи со смертельными случаями при приеме лекарственных средств пациентами смерть, которых наступила внезапно.

Лекарственные средства могут поступать на анализ на испытание по всем показателям при обращении граждан при сомнении в их эффективности (табл. 5).

Таблица 1

Информация о лекарственных средствах, поступивших для подтверждения подлинности от аптечных организаций

№ п/п	Название лекарственного средства (ЛС)	МНН*	Производитель	Страна	Номер Реестровой записи	Дата включения в реестр	Заявитель
1	Хлоргексидина биглюконат, раствор для приготовления лекарственных форм 20%	Хлоргексидин	Дж. Амфрей Лабораториз	Индия	ФС-000050	30.01. 2011 г.	ГБУ РО «ОКБ»
2	Ксероформ	Трибромфенолята висмута и висмута оксида комплекс	ЗАО «Ласкрафт»	Россия	РН№003191/01	14.01. 2009 г.	ООО «Аптека № 6»
3	Аминофиллин	Аминофиллин	Джилинская Шуланская Компания Фармацевтического синтеза	Китай	ЛС-000965	13.08. 2010 г.	ФГБУ ДТС «Кириць»

Примечание. * – Международное непатентованное или группировочное наименование (здесь и далее).

Таблица 2

Информация о лекарственных средствах, поступивших для подтверждения подлинности от оптовых фармацевтических организаций

№ п/п	Название лекарственного Средства	МНН*	Производитель	Страна	Номер Реестровой записи	Дата включения в реестр	Заявитель
1	Дерматол	Висмута субгаллат	ФГУП «СКТБ «Технолог»	Россия	ЛСР-003490/08	05.05 2008 г.	ООО «Альфафарма»
2	Метронидазол	Метронидазол	ВИРУД Гмбх	Германия	ФС-000324	07.03. 2012 г.	ООО «Интерфарма»

Таблица 3

Информация о лекарственных средствах, забракованных по информационным письмам Росздравнадзора

№ п/п	Название ЛС	МНН*	Производитель	Страна	Номер Реестровой записи	Дата включения в реестр	Заявитель
1	Цефотаксим-ЛЕКСВМ	Цефотаксим	ОАО «Редкинский опытный завод»	Россия	ЛП-00 1545	28.02. 2012 г.	ЗАО «Фирма ЦВ «Протек»

Таблица 4

Информация о лекарственных средствах, поступивших для подтверждения подлинности по обращению следственного отдела МВД

№ п/п	Название ЛС	МНН*	Производитель	Страна	Номер Реестровой записи	Дата включения в реестр	Заявитель
1	Цефотаксим	Цефотаксим	ООО «Компания Деко»	Россия	ЛС-001 225	30.01. 2012 г.	Рязанский МСО СУ СК России по Рязанской области
2	Цефтриаксон	Цефтриаксон	ООО «Компания ДЕКО»	Россия	ЛСР-002 294	17.08. 2007 г.	Железнодорожный межрайонный следственный отдел г. Рязань СУ СК России по Рязанской области

Таблица 5

Информация о лекарственных средствах, поступивших для подтверждения подлинности от граждан

№ п/п	Название лекарственного средства	МНН*	Производитель	Страна	Номер Реестровой записи	Дата включения в реестр
1	Цефтриаксон	Цефтриаксон	ОАО «Красфарма»	Россия	ЛС-000 846	12.10. 2011 г.

Таблица 6

Требования нормативного документа и результаты испытаний

№ п/п	Название ЛС	Требования нормативного документа	Результат анализа
1	Хлоргексидина биглюконат	ИК-спектр препарата снятый в диске с калия бромидом (2 мг препарата с 300 мг калия бромида) в области от 4000 до 400 см ⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать ИК-спектру хлоргексидина биглюконата приготовленного аналогичным способом.	Соответствует ФС-000050, изм. 1-2.
2	Ксероформ	ИК-спектр поглощения препарата, снятый в таблетках калия бромида (2 мг препарата на 300 мг калия бромида) в области от 4000 до 400 см ⁻¹ должен иметь совпадение полос поглощения с полосами поглощения в прилагаемом спектре.	Соответствует ФСП 003191/01 изм. 1
3	Аминофиллин	ИК-спектр осадка, снятый в таблетке калия бромида (1 мг препарата в 500 мг калия бромида) в области от 4000 до 400 см ⁻¹ должен иметь полное совпадение полос поглощения по положению и относительным интенсивностям полос с полосами поглощения прилагаемого спектра.	Соответствует НД 42-13736-05, изм. 1
4	Дерматол	ИК-спектр поглощения препарата, предварительно высушенного до постоянной массы при температуре от 100 до 105°С, снятый в таблетках калия бромида (1 мг препарата в 600 мг калия бромида) в области от 4000 до 400 см ⁻¹ должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения в прилагаемом спектре.	Соответствует ФСП-003490/08 изм. 1-2
5	Метронидазол	ИК-спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом (2 мг субстанции в 300 мг калия бромида), в области от 4000 до 400 см ⁻¹ , по положению полос поглощения должен соответствовать прилагаемому рисунку ИК-спектра метронидазола.	Соответствует ФС-000324
6	Цефотаксим	ИК-спектр препарата, снятый в диске с калия бромидом (10 мг препарата в 150 мг калия бромида) в области от 4000 до 400 см ⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца цефотаксима натрия, снятому в аналогичных условиях.	Соответствует ФСП-001545
7	Цефтриаксон	ИК-спектр препарата (диски 1 мг препарата в 300 мг калия бромида) в области от 4000 до 400 см ⁻¹ должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения ИК-спектра государственного стандартного образца цефтриаксона натриевой соли.	Соответствует ФСП-001225
8	Цефтриаксон	ИК-спектр препарата (диски 1 мг препарата в 300 мг калия бромида) в области от 4000 до 400 см ⁻¹ должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения ИК-спектра государственного стандартного образца цефтриаксона натриевой соли.	Соответствует ФСП 002294 изм. 1-5

Полученные в процессе анализа ИК-спектры сравниваются с эталонными спектрами, имеющимися в нормативных документах предприятий и фармакопейными спектрами. Полосы поглощения в спектре испытуемых образцов должны соответствовать по положению полосам поглощения в спектре стандартного образца. В табл.6 приведены примеры нескольких лекарственных средств из числа наиболее часто поступающих на анализ за последнее время, разных фирм-производителей.

Под полосами поглощения подразумевают минимумы пропускания и максимумы поглощения. Спектральные данные записываются как зависимость коэффициента поглощения от длины волны, т.е. выражаются с помощью двух переменных величин-фактора интенсивности и фактора длины волны. Установление характеристических частот позволяет, не производя никаких расчетов, определять по спектру присутствие в молекуле различных групп и связей и тем самым установить строение молекулы, определить подлинность вещества и сделать вывод о его дальнейшем обращении. Положительные результаты анализа подтверждают доброкачественность находящихся в обращении лекарственных средств.

Основным требованием к фармацевтическому анализу является высокая точность и достоверность полученных данных. Применение физико-химических методов анализа позволяет с большей точностью определять подлинность, идентифицировать лекарственные средства. В частно-

сти, широко применяются спектральные методы: инфракрасная спектрометрия, ультрафиолетовая спектрофотометрия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса и др. В процессе последних проведенных испытаний, в условиях испытательной лаборатории «Центра» и описанных в статье, бракованных и фальсифицированных лекарственных средств не обнаружено. «Центр» основной своей задачей видит повышение качества лекарственного обеспечения населения Рязанской области в целом и всей своей деятельностью ставит заслон фальсифицированным и недоброкачественным лекарственным средствам, чтобы не допустить причинения вреда здоровью граждан при обращении лекарственных средств.

Список литературы

1. Пискунова В.А., «Анализ методов и результатов работы по предотвращению поступления в оборот недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств» / В.А. Пискунова, Н.А. Буданова, И.В. Григорьева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2015. – № 5. – С. 95–98.
2. Буданова Н.А. Проблемы выявления фальсифицированных лекарственных средств и фармацевтическое образование / Н.А. Буданова, Н.А. Платонова, Г.Ю. Чекулаева // Сборник материалов Всероссийского съезда фармацевтических работников. – М., 2014. – С. 32–33.
3. Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / под ред. Быковского С.Н., Василенко И.А., Харченко М.И., Белова А.Б., Шохина И.Е., Дориной Е.А. – М., Изд-во «Перо», 2014. – С. 27–124, 588–600.
4. ОФС 1.2.1.1.0001.15. // Государственная фармакопея Российской Федерации / М-во здравоохранения Российской Федерации. – XIII изд. – М., 2015. – Т. 1. – С. 363–369.