

УДК 543.421/424:615.2

Е. С. Лихтарович, аспирант (БГТУ);

В. Г. Лугин, кандидат химических наук, доцент, директор центра ФХМИ (БГТУ)

### ПРИМЕНЕНИЕ ИК-ФУРЬЕ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛАРИТРОМИЦИНА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

В данной работе показана возможность применения ИК-Фурье спектроскопии для качественного и количественного анализа кларитромицина, антибиотика группы макролидов, в фармацевтических препаратах. Для построения калибровочного графика на основе закона Бера была выбрана область поглощения карбонильных групп (C=O) от 1750 до 1675  $\text{cm}^{-1}$ . Математическая обработка результатов эксперимента проведена с помощью программы TQ Analyst методом наименьших квадратов. Получена калибровочная кривая с коэффициентом линейной регрессии  $R^2 = 0,9973$ . Степень обнаружения кларитромицина составила от 98 до 106%. Метод ИК-Фурье спектроскопии для количественного анализа кларитромицина в готовых лекарственных средствах является экспрессным перспективным методом.

Method for the qualitative and quantitative assessment of clarithromycin – macrolide antibiotic – in pharmaceutical formulations was developed by using Fourier-transform infrared (FT-IR) transmission spectroscopy for quality control. The calibration model was developed based on simple Beer's law using the FT-IR carbonyl region (C=O) from 1,750 to 1,675  $\text{cm}^{-1}$ . Statistical analysis of the results was developed by using TQ Analyst program and based on the least square method. The good coefficient of determination was achieved  $R^2 = 0.9973$ . Recovery was achieved from 98 to 106%. The method based on the FT-IR spectroscopy for the quantitative analysis of clarithromycin in pharmaceutical formulations is a fast and promising technique.

**Введение.** Кларитромицин – антибиотик, полусинтетический макролид, состоящий из 14-членного лактонного кольца (рис. 1). Кларитромицин обладает широким спектром действия, проявляет активность в отношении возбудителей инфекций дыхательных путей и является одним из основных средств профилактики и лечения (в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами) микобактериозов при ВИЧ-инфекции [1].

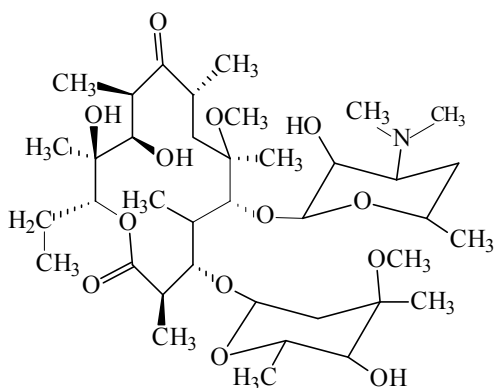


Рис. 1. Химическая структура кларитромицина

Для качественного и количественного контроля кларитромицина в лекарственных средствах применяют ИК-спектроскопию и ВЭЖХ соответственно [2]. Также разрабатывают различные электрохимические и другие методы. Проведение анализа по этим методам требует использования дорогостоящих растворителей, сложной подготовки проб и занимает много времени. ИК-Фурье спектроскопия – основной

метод идентификации лекарственного вещества, который включен во все фармакопеи. ИК-спектры можно получать не только для чистых субстанций, но и для лекарственных средств. При этом вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного средства, не должны подавлять спектр действующего вещества [2]. В современном фармацевтическом анализе лекарственных средств важное значение имеет разработка надежных экспресс-методик, позволяющих провести идентификацию, количественное определение действующего вещества и его однородное распределение. Поэтому разработка экспрессного метода качественного и количественного анализа на основе ИК-Фурье спектроскопии является актуальной задачей [3].

**Основная часть.** Цель работы – исследовать возможность применения метода ИК-Фурье спектроскопии не только для качественного, но и для количественного анализа в лекарственных средствах. Объектами исследования выступали коммерческие препараты «Кларитромицин» производства СП ООО Фармлэнд Республики Беларусь. Согласно инструкции по применению каждая таблетка содержит 250 мг кларитромицина и следующие вспомогательные вещества: кукурузный крахмал, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалгликолят, тальк очищенный, повидон К-30, магния стеарат.

Идентификацию кларитромицина в лекарственном средстве осуществляли по характеристическим полосам поглощения. В качестве спектра сравнения использовали спектр субстанции кларитромицина.

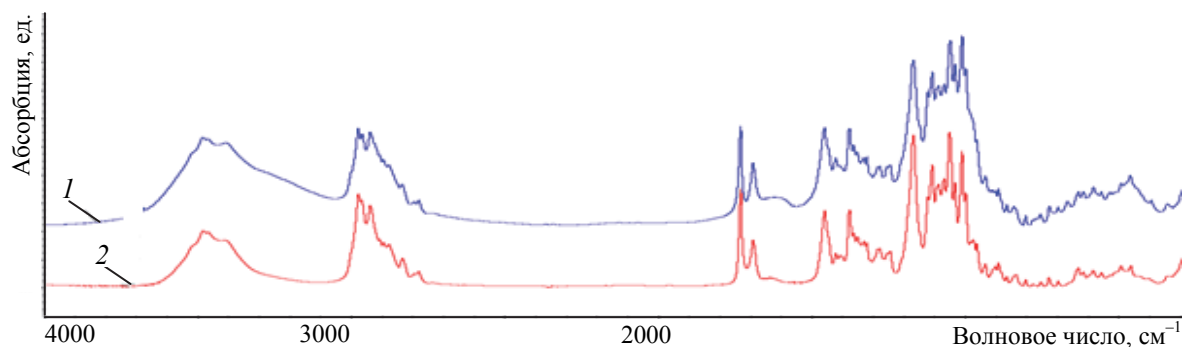


Рис. 2. ИК-спектры таблетки кларитромицина (1) и стандартного образца кларитромицина (2)

Исследования проводили с использованием ИК-Фурье спектрометра Nexus 670 фирмы Thermo Nicolet в режиме пропускания в диапазоне 4000–400  $\text{см}^{-1}$  при 32-кратном сканировании с разрешением 4  $\text{см}^{-1}$ . Образцы готовили в виде таблеток из КВг диаметром 13 мм массой 250 мг. Перед записью спектра каждой пробы регистрировали фоновый спектр, который затем вычитался. Из сравнения спектров таблетки и стандартного образца кларитромицина можно сделать вывод, что спектр поглощения кларитромицина в таблетке не подавляется вспомогательными веществами. Поэтому данный метод подходит для идентификации кларитромицина в лекарственных средствах.

Калибровочную зависимость получали по девяти стандартам с содержанием кларитромицина от 0,2 до 1 мг. Количественное определение осуществляли по площади пиков в области поглощения карбонильных групп: 1750–1675  $\text{см}^{-1}$  (рис. 3). Проведенные исследования показали хорошую зависимость площади пика от концентрации кларитромицина. В этой области не происходит наложение пиков исследуемого компонента и вспомогательных веществ (рис. 4). Обработку результатов проводили с помощью программы TQ Analyst, используя закон Бера, методом наименьших квадратов. Уравнение калибровочной кривой имеет вид  $y = 15,0 \cdot x$ , коэффициент линейной регрессии  $R^2 = 0,9973$  (рис. 5).

Применимость разработанной методики количественного анализа кларитромицина определяли на коммерческом препарате с содержанием кларитромицина 250 мг (таблетки массой 500 мг). По данным исследований содержание кларитромицина в лекарственном средстве составило  $(244,51 \pm 6,92)$  мг.

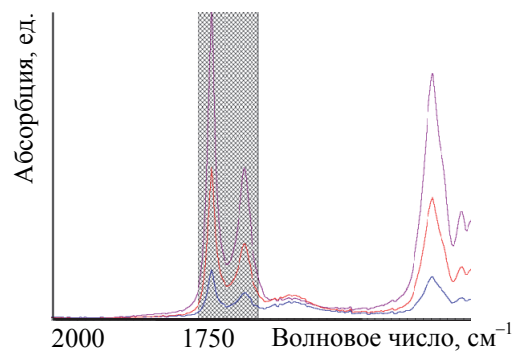


Рис. 3. Область поглощения карбонильных групп кларитромицина

Допустимое отклонение массы действующего вещества в таблетке с дозировкой от 10 до 1000 мг не должно превышать  $\pm 7,5\%$ , или в данном случае  $\pm 18,25$  мг. Данный пример подтверждает возможность применения ИК-Фурье спектроскопии для количественного определения кларитромицина в лекарственном средстве.

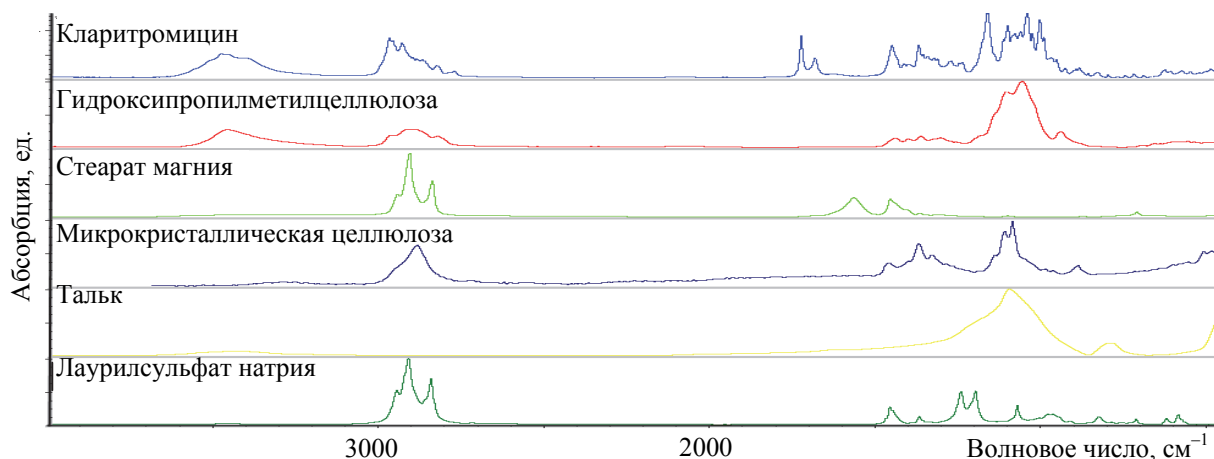


Рис. 4. ИК-спектры кларитромицина и вспомогательных веществ

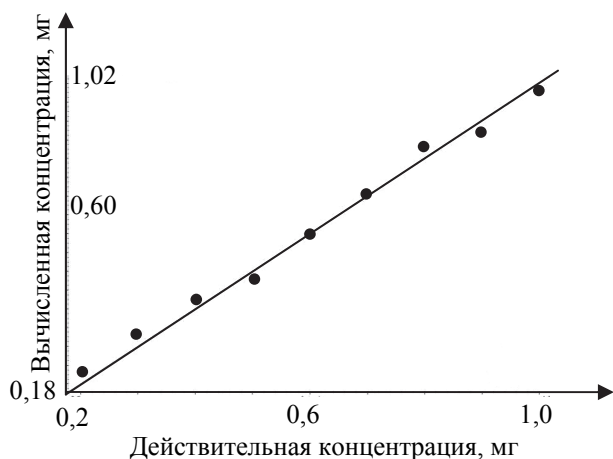


Рис. 5. Калибровочный график содержания кларитромицина

Для исключения интерференции поглощения карбонильных групп кларитромицина и некоторых групп вспомогательных веществ, а также воды при  $1630\text{ см}^{-1}$ , что могло повлиять на количественное определение, был применен метод «введено : найдено». К 50 мг тщательно измельченной таблетки (28,94 мг кларитромицина) добавляли 5, 10 и 15 мг стандартного образца кларитромицина. Измерения проводили трижды в каждой из точек и определяли коэффициент извлечения.

Расчет коэффициента извлечения проводили по формуле (1) [4, 5].

$$Z = \frac{C - A}{B} \cdot 100,$$

где  $Z$  – коэффициент извлечения, %;  $C$  – найденное содержание кларитромицина в 50 мг таблетки после добавки стандарта, мг;  $A$  – содержание кларитромицина в 50 мг таблетки до введения стандартного образца, мг;  $B$  – количество введенного стандартного образца кларитромицина, мг.

Результаты данного исследования представлены в таблице.

Результаты анализа содержания кларитромицина по методу «введено : найдено»

Начальное содержание, мг	Введено, мг	Найдено, мг	Коэффициент извлечения, %
28,9	5	34,2	106,0
28,9	10	38,7	98,0
28,9	15	44,0	100,6

Приемлемое значение коэффициента извлечения составляет 90–108% [3]. Полученные результаты удовлетворяют данным требованиям,

что говорит о том, что не происходит наложение полос поглощения кларитромицина и вспомогательных компонентов и на величину сигнала они не влияют, что подтверждает возможность контроля количества кларитромицина в препарате с данными вспомогательными веществами. Уравнение калибровочной кривой по методу наименьших квадратов имело вид  $y = 0,93 \cdot x + 0,59$ . Коэффициент линейной регрессии составил  $R^2 = 0,9954$ .

**Заключение.** Проведенные исследования показали, что метод ИК-Фурье спектроскопии может быть использован не только для качественного, но и для количественного анализа кларитромицина в фармацевтических препаратах для оценки такого показателя качества как «однородность дозирования». Это позволит сократить затраты и время проведения анализа по сравнению с традиционно используемым методом ВЭЖХ. Кроме того, применение метода ИК-Фурье спектроскопии для количественного анализа не требует растворения препарата и экстракции активного вещества, а также может быть использован для одновременного определения вспомогательных, в том числе нерастворимых компонентов, входящих в состав фармацевтических препаратов.

#### Литература

- Буданов С. В., Василев А. Н., Смирнова Л. Б. Макролиды в современной терапии бактериальных инфекций. Особенности спектра действия, фармакологические свойства // Антибиотики и химиотерапия. 2003. № 11 [Электронный ресурс]. 2005. URL : <http://medi.ru/doc/1475172.htm> (дата обращения: 20.01.2014).
- Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 3 т. / под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно: Победа. Т. 3: Контроль качества фармацевтических субстанций / Министерство здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении. 2009. 728 с.
- Sherazi S. T. H., Ali M., Mahesar S. A. Application of Fourier-transform infrared (FT-IR) transmission spectroscopy for the estimation of roxithromycin in pharmaceutical formulation // Vibrational spectroscopy. 2011. No. 55. P. 115–118.
- Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний: ТКП 432-2012. Введ. 01.03.2013. Минск: НПЦ ЛОТИОС, 2012. 24 с.
- Руководство для предприятий фармацевтической промышленности / методические рекомендации. М.: Спорт и Культура-2000. 2007. 192 с.

Поступила 24.02.2014