

ОБЗОРЫ

Е. С. Сапон, В. Г. Лугин

ПРИМЕНЕНИЕ ИК-ФУРЬЕ СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Белорусский государственный технологический университет, г. Минск

Данная работа представляет собой обзор применения метода ИК-спектроскопии средней области для количественного анализа в фармацевтической промышленности. Метод является экспрессным и недорогим по сравнению с методом ВЭЖХ. ИК-Фурье спектроскопию применяют для определения активного фармацевтического ингредиента и вспомогательных веществ в лекарственных средствах, основных примесей в фармацевтических субстанциях, биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье. Анализ данным методом позволяет провести количественное определение без отделения интересующего компонента. Приведены работы количественного определения методом ИК-спектроскопии линейного дихроизма, подтверждающие возможность применения метода ИК-спектроскопии для количественного определения действующего вещества в лекарственных средствах, контроля однородности дозирования и стабильности технологического процесса.

Ключевые слова: ИК-спектроскопия, лекарственное средство, количественное определение.

ВВЕДЕНИЕ

Обеспечение и контроль качества лекарственных средств (ЛС) является важным аспектом деятельности и развития фармацевтического предприятия. С аналитической точки зрения методы контроля качества должны давать надежный однозначный результат для обеспечения эффективности и безопасности применения ЛС. В настоящее время потенциальный интерес представляют методы, позволяющие провести анализ быстрее, экономичнее, чем метод ВЭЖХ, и с требуемыми показателями точности, например, флуориметрические, спектрофотометрические методы, методы колебательной спектрометрии (ИК-спектрометрии ближней и средней области, рамановская спектроскопия) [1–4].

Количественное определение методом ВЭЖХ обычно включает экстракцию интересующего компонента из ЛС, фильтрование, разбавление, контроль значения pH всех приготавливаемых растворов, термостатирование колонки, градиентное элюирование, промывку используемой колонки до и после проведения анализа. Время элюирования действующего вещества составляет от 5–10 минут до нескольких часов. Флуориметрические и спектрофо-

тометрические, потенциометрические методы включают приготовление растворов, экстракцию, фильтрование и разбавление, промывку кювет и подготовку катодов соответственно. Время проведения одного измерения составляет около 1–2 минут. Растворы стандартных образцов используют обычно в течение часа и не хранят. Метод ИК-спектроскопии (ИКС) позволяет проводить количественное определение без экстракции – записывают спектр готового ЛС. Время одного измерения – 1–2 минуты. Кроме того, приготовленные стандартные образцы (смешанные с калия бромидом) можно хранить в эксикаторе в течение нескольких дней или недель.

Опубликовано несколько обзоров по количественному анализу ЛС методом ИКС [1, 3–6], но в последние несколько лет широкое применение методов математической статистики, включая анализ многомерных данных, предоставляет больше возможностей для обработки полученной информации и расширяет круг исследуемых объектов. Большинство вопросов, поднятых в ранних обзорах, недостаточно проанализировано, поэтому кажется своевременным изучить тему количественного анализа ЛС методом колебательной спектрометрии более подробно.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ В РЕЖИМЕ ПРОПУСКАНИЯ

Количественный анализ методом ИКС основан на законе Бера и применении методов хемометрики. ИК-спектры получают методами пропускания или отражения неполяризованного или поляризованного ИК-излучения. Для обработки полученной информации применяют различные методы математической статистики. В работе [6] детально описаны условия применения, достоинства и недостатки каждого из применяемых методов обработки данных.

Содержание действующего вещества в ЛС определяют по градуировочному графику, построенному по стандартным образцам. Пробоподготовка включает тщательное измельчение и смешивание стандарта и ЛС с матрицей из калия бромида или растворение и разбавление в подходящем растворителе. Для количественного определения обычно выбирают изолированные полосы поглощения, что позволяет далее обрабатывать данные простым методом наименьших квадратов (МНК). К этим полосам часто относятся валентные колебания карбонильных групп, поглощающих примерно около $1720\text{--}1800\text{ см}^{-1}$, поскольку многие вспомогательные вещества не поглощают в данной области. Стоит отметить, что кислоты (стеариновая,

альгиновая, лимонная, винная), повидон, метилгликолят, кроскармеллоза, полиэтиленоксид, аспартам и некоторые другие вспомогательные вещества имеют полосу абсорбции при 1720 см^{-1} .

Приемлемые результаты количественного анализа получены в работах [7–9], в которых антибиотики группы макролидов (рокситромицин, эритромицин, кларитромицин) количественно определяли в режиме пропускания через матрицу из КВг по интенсивности поглощения --C=O групп как изолированных (т.е. вспомогательные вещества не имеют полос поглощения в данном диапазоне длин волн), интенсивных и чувствительных к концентрационным изменениям. Количественный анализ ЛС азитромицина, ибупрофена и диазепама проводили путем растворения стандартных образцов и ЛС и измерения интенсивности поглощения также валентных колебаний карбонильных групп. Калибровочный график при определении азитромицина строили методом стандартов и методом добавок, при этом наилучшие метрологические характеристики достигнуты при построении калибровки последним методом [10–12]. На рисунке представлены спектры поглощения ампициллина тригидрата и его ЛС различной концентрацией в матрице из КВг.

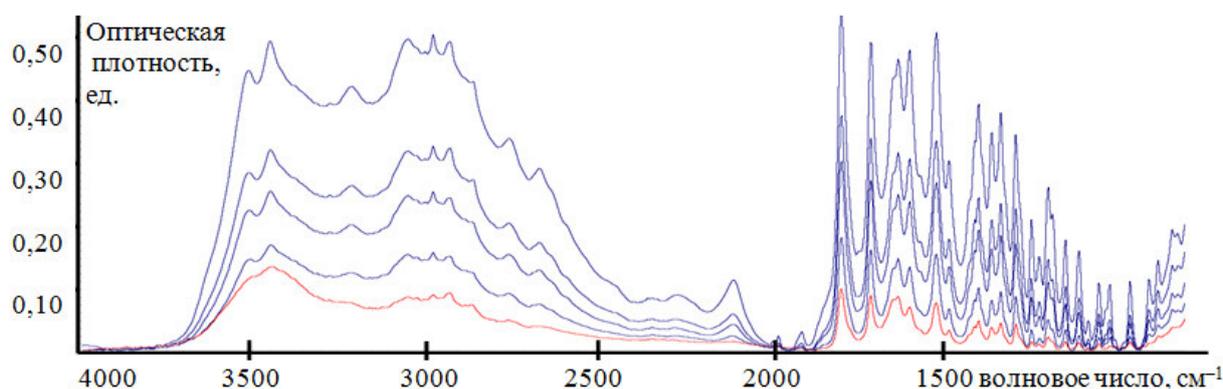


Рисунок – Спектры поглощения ИК-излучения ампициллина тригидрата разной концентрации и его ЛС (второй спектр сверху) в матрице из калия бромида

Еще одной областью, в которой большинство вспомогательных веществ не поглощают ИК-излучение, является $1500\text{--}1600\text{ см}^{-1}$, относящейся к скелетным колебаниям ароматического кольца, деформационным колебаниям amino- и амидогрупп, к валентным колебаниям кар-

боксилат-ионов. Например, цефуроксим натрия в порошке для инъекций определяли по интенсивности полосы поглощения гетероароматического кольца [13].

Однако в данной области поглощают такие вспомогательные вещества, как стеараты кальция и магния. С другой сторо-

ны, в составе твердых ЛС их должно быть не более 1%, и, учитывая разбавления ЛС для проведения анализа, концентрация смазывающих веществ оказывается ниже предела обнаружения. Тем не менее, для подтверждения правильности полученных данных необходимо провести эксперимент по определению интерференции со вспомогательными веществами, абсорбированной бромидом калия водой. Для этого применяют метод добавок и рассчитывают коэффициент извлечения. В другом случае, прибегают к многокомпонентной калибровке и обработке данных соответствующими методами математической статистики.

Методом ИК-Фурье спектроскопии можно определять одновременно несколько действующих веществ. Например, количественное определение парацетамола и ибупрофена в ЛС проводили в режиме пропускания в таблетке из калия бромида. Для калибровки использовали смесь стандартов и измеряли интенсивность поглощения в тех диапазонах длин волн, где не наблюдалось перекрывание полос поглощения парацетамола и ибупрофена. Более точная калибровка получена для ибупрофена, когда в качестве выходной величины брали интенсивность поглощения валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ групп карбоксильной группы, чем для парацетамола, где калибровку строили по интенсивностям поглощения полос в области валентных колебаний $\text{C}-\text{C}$ ароматического кольца и деформационными колебаниями $\text{N}-\text{H}$ амидной группы ($1500\text{--}1600\text{ см}^{-1}$) [14].

Одновременное определение ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и кофеина в ЛС проводили измерением высоты пика при 1770 и 1661 см^{-1} соответственно (проточно-инжекционный анализ). Предварительно таблетки растворяли в метилхлориде, фильтровали и 300 мкл раствора вводили в поток. При определении кофеина в присутствии аспирина может возникать как положительная (+10%), так и отрицательная (-5%) интерференция. Причиной положительной интерференции является наличие близкорасположенных полос поглощения аспирина к аналитической полосе кофеина 1661 см^{-1} , относительно большее содержание и соответственно более сильное поглощение при 1703 см^{-1} (более 20 мг/мл аспирина при концентрации кофеина 1 мг/мл). От-

рицательная интерференция возникает по причине относительно меньшего содержания аспирина (менее 8 мг/мл аспирина при концентрации кофеина 1 мг/мл) из-за коррекции базовой линии, что приводит к уменьшению высоты пика. Поэтому авторы советуют придерживаться при подготовке стандартных растворов концентраций, схожих с анализируемыми образцами [15].

Для количественного определения применяют и другие области поглощения ИК-излучения. Диметикон экстрагировали из ЛС хлороформом, а количественный анализ проводили по интенсивности поглощения симметричных валентных колебаний метильных групп, соединенных с атомом кремния, и симметричных и антисимметричных валентных колебаний $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$ [16]. Фуросемид в твердых лекарственных формах определяли по второй производной спектра, полученного после экстракции N,N -диметилформамидом действующего вещества, в области симметричных валентных колебаний группы $-\text{SO}_2$. Такое преобразование позволяет уменьшить влияние смещения базовой линии и интерференции между широкими полосами поглощения, усилить спектральные различия. Количественный анализ проводили по второй производной [17].

Наличие полос поглощения вспомогательных веществ, которые перекрываются с полосами поглощения анализируемого компонента, является одной из причин экстракции действующего вещества или применения методов многомерного анализа: метода частичных (дробных) наименьших квадратов (далее по тексту PLS – partial least square) или метода регрессии на главные компоненты (далее по тексту PCR – principal component regression). Методы основаны на многомерной калибровке, при построении которой теряется меньше информации, что обеспечивает более точные результаты.

Буциламин в лекарственном средстве «Риматил» определяли в режиме пропускания, предварительно получая таблетки из калия бромида с известным содержанием стандарта и ЛС. Статистическую обработку данных проводили методами PLS и PCR, сравнивая результаты. Области для анализа автоматически выбирались специальной программой. Результаты эксперимента схожи, однако, относительное стан-

дартное отклонение (RSD) меньше при построении регрессии методом PCR (1,85%), чем методом PLS (2,54%) [18]. Похожие результаты при сравнении выше указанных методов статистической обработки данных представлены в [19], где объектом исследования выступал диосмин и ЛС, его содержащее.

Используя такие преобразования спектра, как вторая производная или саморазвертка сигнала на основе Фурье преобразования (Fourier self-deconvolution – FSD), можно обнаружить и идентифицировать примеси в субстанциях и, возможно, в ЛС. При этом, конечно, предварительно изучив, где будут проявляться изменения в спектре при наличии примесей. Использование спектров после таких преобразований для количественного анализа нежелательно, а результат может получиться сомнительным, поскольку они искажают изначальный спектр. Однако, если после FSD интересующего диапазона применить математическое разложение кривой на составляющие, то значение площадей полученных кривых можно использовать для количественного анализа. Таким образом определяли основную примесь в 2-оксо-1-пирролидинацетамиде (пирацетаме) – 2-оксо-1-пирролидинуксусную кислоту, анализируя диапазон валентных колебаний карбонильных групп $1600\text{--}1750\text{ см}^{-1}$. Для выявления изменений в спектре брали вторую производную и FSD, после чего проводили разложение кривой (анализируемой неизменной части спектра) по Гауссу-Лоренцу. Для мониторинга примеси выбрана полоса при 1723 см^{-1} , интенсивность которой росла, а для пирацетама – полоса при 1696 см^{-1} , интенсивность которой уменьшалась с увеличением количества примеси [20].

МЕТОД НАРУШЕННОГО ПОЛНОГО ВНУТРЕННЕГО ОТРАЖЕНИЯ

Количественный анализ жидких и твердых многокомпонентных растворов методом ИКС постоянно совершенствуется и трансформируется в течение нескольких последних десятилетий. Вместе с методами пропускания все большее распространение получают методы отражения, не требующие прессования образца в матрице калия бромида и упрощающие пробоподготовку. Спектры нарушенного

полного внутреннего отражения (НПВО) получают как для жидких, так и для твердых форм. При получении спектров жидких образцов важным является подбор растворителя, который должен полностью экстрагировать интересующие компоненты и не испаряться за время анализа.

Диклофенак натрия [21], тиамин гидрохлорид (витамин В₁) [22] в ЛС определяли методом НПВО на приставке SpecacGoldenGate. Предварительно проводили калибровку для активного ингредиента и вспомогательных веществ в разных концентрациях, выбирали области поглощения, подходящие для дальнейшего количественного анализа методом PLS. При этом диапазоны длин волн для образцов, содержащих и не содержащих сахарозу, отличались. Контроль состава стандартных и анализируемых образцов осуществляли методом анализа главных компонентов (principal component analysis – PCA). Приемлемые результаты были достигнуты только при проведении измерений не менее пяти раз.

Кетопрофен определяли после экстрагирования из капсул бензиловым спиртом на приставке НПВО с кристаллом из селенида цинка, где луч преломлялся шестикратно под углом 45° . Несмотря на маленькие концентрации определяемого компонента (1,5–2,5%), авторы показали возможность различать спектры кетопрофена и похожего на него по структуре ибупрофена. Для этого проводили вычитание спектра бензилового спирта из спектра экстракта профена и сравнивали получившийся спектр по наиболее выступающим частям с соответствующим спектром чистого профена. Определение кетопрофена и аргинина в ампулах проводили без пробоподготовки. Для градуировочной кривой стандарты в соотношении 10:7,2 (как в анализируемых ЛС) готовили в растворе бензилового спирта и воды. Спектр смеси кетопрофена и аргинина после вычитания растворителя также имел сходство со спектром смеси в таких же пропорциях, записанного в таблетке из калия бромида. Такое сравнение подтверждает неизменяющуюся структуру определяемого вещества и возможность его идентификации [23].

Интерес для фармацевтической промышленности может представлять количественный анализ эмульсий и суспензий методом НПВО. На приставке с алмазным

кристаллом (ячейкой) определяли цефиксим в суспензиях для приема внутрь, разбавляя водой стандартные вещества и ЛС для получения оптимальных концентраций (таблица) [24]. Таким же методом исследовали стабильность водно-масляной эмульсии – обогащенного антоцианами водного экстракта черники, диспергированного в среднецепочечном триглицериде. При добавлении эмульгатора наблюдали сдвиг валентных колебаний ОН-групп, что свидетельствует об ослаблении водородных связей в водной фазе [25].

Стоит отметить, что большое влияние на результат оказывают размеры глобул, так как зависимость абсорбции от их размера является обратной. Также могут иметь место образование кластеров, флокуляция, коалесценция. По этим причинам при размере глобул более 1 мкм зависимость абсорбции от концентрации анализируемого компонента имеет явный нелинейный характер и при количественном анализе необходимо учитывать это обстоятельство [26].

Кроме того, метод ИКС в режиме НПВО является надежным для изучения *in vivo* высвобождения и проникновения активного компонента, влияния модификаторов на эти процессы [27]. Также НПВО можно применять для *in-line* контроля качества лекарственных веществ при их синтезе [28].

МЕТОДЫ ДИФфуЗНОГО И ЗЕРКАЛЬНОГО ОТРАЖЕНИЯ

Анализ методами диффузного и зеркального отражения включает простую подготовку образцов – смешивание и растирание анализируемой пробы с матрицей без прессования таблеток. Такая процедура пробоподготовки расширяет круг исследуемых объектов и позволяет анализировать образцы, проявляющие полиморфизм при прессовании, обладающих смазывающими свойствами (например, орлистат).

Кофеин с процентным содержанием в ЛС от 4,4 до 17,1% количественно определяли методом диффузного отражения (DRIFT) путем измельчения и смешиванием с калия бромидом. После обработки данных методом наименьших квадратов относительное стандартное отклонение составило 10–12%, что превышает рекомендуемое значение для методик количе-

ственного анализа, которое должно быть не более 2% [29]. При валидации методики количественного определения ципрофлоксацина гидрохлорида методом DRIFT в таблетках и обработке данных методом наименьших квадратов относительное стандартное отклонение превышает рекомендуемое значение и составляет 4,772–6,665% [30].

Количественное определение методом DRIFT дигидратной формы в моногидрате цефепима дигидрохлорида проводили в области валентных колебаний ОН-групп (3529 для моногидрата, 3574 и 3432 для дигидрата). Согласно данным исследований, на результат количественного определения оказывают влияние размер частиц, форма кристаллов дигидрата и моногидрата, насыпная плотность после размещения в ячейку и положение образца при записи спектра. Поскольку простое измельчение и смешивание в ступке не дало существенного улучшения, для уменьшения влияния первых двух факторов подготовку проб проводили путем приготовления суспензии образцов в небольшом количестве ацетона. Это обеспечивает, во-первых, однородную смесь двух гидратов, во-вторых, меньшее распределение (расхождение) частиц по размерам. Кроме того, для уменьшения влияния размера частиц стандарты предварительно просеивали через сито и использовали фракции 125–590 мкм. Однако последующие операции с образцом все равно оказали большое влияние на результат анализа, и RSD составило 12,7% [31].

Буциламин в таблетке определяли методом DRIFT, разбавляя стандарт измельченным калия бромидом в 10 раз. Для уменьшения составляющих зеркального отражения в спектре диффузного отражения на поверхность пробы, находящейся в емкости, помещали матовое предметное стеклышко. Относительное стандартное отклонение при обработке результатов методом PCR+ составило 1,97%, а методом PLS – 2,73% [18].

Применение данных хемометрических методов позволяет существенно снизить разброс значений и применять метод диффузного отражения для количественного анализа. Авторы работы [32] также проводили обработку данных методом PLS после автоматического нормирования спектров и множественной поправки на

рассеяние ИК-излучения и показали возможность его применения в качестве недорогого неразрушающего метода контроля.

В таблице приведены данные количественного анализа вышеописанных работ,

в том числе предел обнаружения (ПО), предел количественного определения (ПКО) и отношения «введено : найдено» (Z), характеризующий правильность и прецизионность методики.

Таблица – Данные количественного анализа ЛС методом ИКС

Наименование определяемого вещества	Режим, матрица/растворитель, волновое число или диапазон волновых чисел, см ⁻¹	Метод обработки данных	Характеристики				
			R ²	RSD,% (другое*)	ПО	ПКО	Z, %
1	2	3	4	5	6	7	8
Эритромицин [7]	пропускание, КВг, 1697–1743	МНК	0,998	-	0,006 мг	0,018 мг	97,24–101,76
Рокситромицин [8]	пропускание, КВг, 1705–1765	МНК	0,9992	1,6–2,2	0,01 мг	0,05 мг	98,0–104,0
Кларитромицин [9]	пропускание, КВг, 1675–1750	МНК	0,9954	2,8	-	-	98,0–106,0
Цефуроксим натрия [13]	пропускание, КВг, 1475–1600	МНК	0,9991	2,01	0,15 мг	0,5 мг	98,69–101,35
Азитромицин [10, 46]	Пропускание через ячейку, толуол, 1700–1750, калибровка методом стандартов, калибровка методом добавок	МНК	0,9995 0,9999	0,9 0,2	2,01·10 ⁻⁴ моль/л	-	98,5–105,9
	пропускание через тонкую жидкую пленку, ацетонитрил, 1716–1742	-	0,9991	1,3	0,07 мг/мл	0,22 мг/л	87–108
Диосмин [19]	пропускание, КВг, 1006–1570	PLS PCR	- -	3,05 2,25	- -	- -	-
Парацетамол [47]	пропускание, КВг, 1000–1800	МНК PLS	0,9994 0,9999	0,353 (SD) 0,348 (SD)	0,005 мг	0,018 мг	98,85–99,97
Ибупрофен [11]	пропускание, хлороформ, 1461–1807	МНК	0,9982	1,5	0,77 мкг/мл	2,54 мкг/мл	98,53–102,02
Ибупрофен и парацетамол [14]	пропускание, КВг, 1683–1781 (для ибупрофена), 1530–1630 (для парацетамола)	PLS	0,9999 0,9998	0,525 (RMSEP) 2,13	0,001 мг/г	0,012 мг/г	98,70–101,20
Диклофенак [21]	НПВО, алмазный кристалл, КВг, 1233,5–1615,9 и 2801,9–2976,4 (810,6–1620,3 и 2761,6–2988,5 для образцов, содержащих сахарозу)	PLS	0,9815	2,77 (RSEP)	-	-	99,1–101,3
Тиамин гидрохлорид [22]	НПВО, алмазный кристалл, КВг, 952–996 и 1314–1684	PLS	0,9452	3,09 (RSEP)	-	-	101,2
	диффузное отражение, КВг, 845–1770	PLS	0,9769	2,21 (RSEP)	-	-	100,4
Фуросемид [17]	пропускание, N,N-диметилформамид, вторая производная, 1158–1174	МНК	0,9998	0,32	-	1,03 мг/мл	99,1–104,8
Цефиксим [24]	НПВО, алмазная ячейка, 890–1179	PLS	0,99976	3,45 (RMSEP)	-	-	-

Таблица. Продолжение

1	2	3	4	5	6	7	8
Ацетилсалициловая кислота и кофеин [15]	пропускание, CH_2Cl_2 , общая базовая линия 1537–1900, высота пика при 1770 cm^{-1} (для ацетилсалициловой кислоты), высота пика при 1661 cm^{-1} (для кофеина)	МНК	0,9999 0,9998	0,5 1,1	мкг/мл: 22 5,8	ед/мг мл/мм: 0,231 1,065	-
Кетопрофен [23]	МНПВО, ZnSe, 800–4000	PLS	0,999164	1,0	-	-	-
Кетопрофен и аргинин [23]	МНПВО, ZnSe, 900–4000, кетопрофен, Аргинин	PLS1	0,999851 0,999354	1,15 1,39	-	-	-
Диметикон [16]	пропускание через солевую ячейку, CCl_4 , 909–1300	МНК	0,9976	4,41	-	-	98,72– 100,37
Примесь в парацетаме [20]	пропускание, КВг, разложение кривой после FSD 1723 для 2-оксо-1-пирролидинуксусной кислоты	МНК	0,9923	0,281 (SD)	0,01 мг/мг	0,1 мг/мг	100,962– 102,298
Амоксициллин тригидрат [32]	диффузное отражение, КВг, комбинирование областей 3000–2650 и 2100–1750	PLS	0,994	0,790 (RMSEP)	-	-	-

Примечание: * – в случае отсутствия данных о RSD в скобках приведены другие используемые характеристики из источника: SD – стандартное отклонение; RMSEP или RSEP – среднеквадратические остатки проверки

ЛИНЕЙНЫЙ ДИХРОИЗМ В ИНФРАКРАСНОЙ ОБЛАСТИ СПЕКТРА

ИК-спектроскопия линейного дихроизма (ИКС-ЛД) – метод спектрального анализа, состоящий в пропускании поляризованного инфракрасного излучения через образец в двух взаимно перпендикулярных направлениях и наблюдении изменений интенсивности поглощения определенных полос [33]. При необходимости, ориентацию образцов проводят обычно в виде коллоидной суспензии в нематическом жидком кристалле. ИКС-ЛД спектроскопия позволяет изучать супрамолекулярную структуру образцов при нормальных условиях, что позволяет избежать фазовых и полиморфных превращений и обеспечивает дополнительную информацию при отнесении полос к соответствующим колебаниям. Б. Б. Иванова, Б. Б. Колева, Т. Колев в сотрудничестве с другими учеными посвятили немало работ не только структурному анализу веществ методом ИКС-ЛД [34–38], но и их количественному определению [39, 40]. Особый интерес представляет количественный анализ дан-

ным методом полиморфных форм [41].

Количественное определение методом ИКС-ЛД цефалексина, цефалотина, цефалоглицина и цефамандола в шести парных смесях и ЛС определяли путем отношения интенсивности поглощения полосы при 800 cm^{-1} ($\delta_{\text{C-O}}$ в β -лактамном кольце), характерной для всех анализируемых антибиотиков, к интенсивности полосы, относящейся к конкретному цефалоспориному при 721, 723 или 738 cm^{-1} (ν_{CSC} , проявляющиеся при $680 \pm 45 \text{ cm}^{-1}$). Для выбора типичных полос поглощения прибегали к обращенной свертке и разложению кривой на составляющие. Отношение выбранных полос поглощения к соответствующим колебаниям подтверждалось ИКС-ЛД спектроскопией и кристаллографическим анализом. Коэффициент детерминации $R^2 = 99,32\text{--}99,88\%$, стандартные отклонения для трех параллельных опытов при уровне значимости $p=0,95$ составили 0,011; 0,010 и 0,013. Результаты показывают возможность применения данного метода для количественного анализа [39].

Аналогичным образом определяли салофен и фенацетин в бинарной смеси с кофеином, предварительно проведя струк-

турный анализ. Для количественного анализа использовали отношение полос 746 (721) см^{-1} , характерной для кофеина и фенацетина (салофена), к 1509 (1616) см^{-1} , характерной для фенацетина (салофена) [40].

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Лекарственное растительное сырье применяют с давних времен, и оно не потеряло своей актуальности до настоящего времени. Выбор подходящего растения или определенного сорта для получения биологически активных веществ и его контроль качества осложняется многокомпонентным составом сырья, полученных настоек, отваров, настоев, бальзамов, мазей и других ЛС из них. Для скрининга применяют метод ВЭЖХ, который обеспечивает надежные результаты, но является длительным и трудоемким. Альтернативным методом контроля некоторых биологически активных веществ может стать метод ИКС с применением техники НПВО. Исследованию возможности применения и разработке соответствующих методик посвящено несколько работ.

Олеуропеин в листьях оливкового дерева (*Olea europaea*), байкалин и общее содержание байкалеина в корнях скутелляррии, вербеналин и вербаскозид в вербене лекарственной определяли методом НПВО. Предварительно листья высушивали и измельчали. Наилучшая корреляция между результатами ВЭЖХ и ИКС наблюдалась при построении модели методом PLS. Для уменьшения влияния на результаты эксперимента перекрытия полос и рассеивания ИК-излучения предварительно проводили нормирование полученных данных и трансформацию спектра в первую или вторую производную и выбирали наилучшую корреляцию ($R^2=0,91$). При построении модели исключали резко отличающиеся данные (выбросы), а также те области спектра, в которых наблюдались высокий уровень шума и низкая информативность [42–44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количественный анализ фармацевтических субстанций и лекарственных средств, полиморфных форм и приме-

сей в фармацевтических субстанциях, биологически активных веществ лекарственного растительного сырья методом ИК-спектроскопии (ИКС) получает свое распространение благодаря применению многокомпонентной калибровки. Преимущественным методом обработки полученных данных является метод частичных наименьших квадратов, особенно когда объектом исследования являются многокомпонентные системы, в которых интересные полосы поглощения активного вещества перекрываются вспомогательными полосами.

Отношение «введено : найдено» в описанных выше работах соответствует международным требованиям ($Z=90-108\%$) [45] и требованиям [46, 47], относительное стандартное отклонение результатов измерений редко превышает 2% (за исключением DRIFT). Приведенные данные подтверждают возможность применения метода ИКС для количественного анализа ЛС, контроля однородности дозирования, межсерийной воспроизводимости и стабильности технологического процесса.

Недостатком ИКС средней области является сложность анализа водных растворов, преимуществом – возможность количественного определения нерастворимых или малорастворимых в воде и других органических растворителях веществ. Невозможность провести полную экстракцию активных ингредиентов затрудняет применение таких чувствительных методов анализа, как газовая или высокоэффективная жидкостная хроматография, потенциометрические, спектрофлуориметрические методы. Метод ИКС позволяет проводить анализ быстрее и экономичнее, чем метод ВЭЖХ, уменьшить влияние на окружающую среду за счет сокращения использования органических растворителей.

SUMMARY

A. S. Sapon, V. H. Luhn
FTIR-SPECTROSCOPY IN
QUANTITATIVE PHARMACEUTICAL
ANALYSIS

This article presents mid FTIR-spectroscopy as a method for the quantitative analysis of active pharmaceutical ingredients, some related substances and polymorphic forms in pharmaceuticals, biologically active substances in medicinal herbs. Review shows

that mid FTIR-spectroscopy is suitable for the purpose and could be applied for quantitative determination, control of uniformity of content and stability of technological process.

Keywords: IR-spectroscopy, pharmaceuticals, quantitative analysis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonfilio, R. Recent applications of analytical techniques for quantitative pharmaceutical analysis: a review / R. Bonfilio, M. Benjamim De Araujo, H. Regina Nunes Salgado // WSEAS transactions on biology and biomedicine. – 2010. – Vol. 7, iss. 4. – P. 316–338.

2. Арзамасцев, А. П. Современное состояние проблемы применения ИК-спектроскопии в фармацевтическом анализе лекарственных средств / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, А. В. Титова // Хим.-фарм. журн. – 2008. – Т. 42, № 8. – С. 26–30.

3. Wartewig, S. Pharmaceutical applications of Mid-IR and Raman spectroscopy / S. Wartewig, H. H. Reinhard Neubert // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2005. – № 57. – P. 1144–1170.

4. Moros, J. Vibrational spectroscopy provides a green tool for multi-component analysis / J. Moros, S. Garrigues, M. de la Guardia // Trends in Analytical Chemistry. – 2010. – Vol. 29, № 7. – P. 578–591.

5. Смит, П. Идентификация фармацевтических препаратов с помощью ИК-Фурье спектроскопии: знания, необходимые для обеспечения соблюдения требований / П. Смит, Дж. Селлорс // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2015. – № 2. – С. 68–72.

6. Cadet, F. Quantitative Analysis, Infrared / F. Cadet, M. de la Guardia // Encyclopedia of Analytical Chemistry, published by John Wiley & Sons, Ltd. – Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/258836935_Quantitative_Analysis_Infrared_2012. – Дата доступа: 10.08.2016.

7. Sherazi, S. T. H. Application of Fourier transform infrared (FT-IR) transmission spectroscopy for the estimation of roxithromycin in pharmaceutical formulations / S. T. H. Sherazi, M. Ali, S. A. Mahesar // Vibrational Spectroscopy. – 2011. – Vol. 55, № 1. – P. 115–118.

8. Ali, M. Quantification of erythromycin in pharmaceutical formulation by transmis-

sion Fourier transform infrared spectroscopy / M. Ali, S. T. H. Sherazi, S. A. Mahesar // Arabian Journal of Chemistry. – 2014. – Vol. 7, № 6. – P. 1104–1109.

9. Лихтарович, Е. С. Применение ИК-Фурье спектроскопии для определения кларитромицина в фармацевтических препаратах / Е. С. Лихтарович, В. Г. Лугин // Труды БГТУ. – 2014. – Т. 4. – С. 204–206.

10. Determination of Azithromycin in Pharmaceutical Formulations by Differential Pulse Voltammetry: Comparison with Fourier Transformed Infrared Spectroscopic Analysis / J. Araujo [et al.] // Portugaliae Electrochimica Acta. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 71–81.

11. Estimation of ibuprofen in urine and tablet formulations by transmission Fourier Transform Infrared spectroscopy by partial least square / A. R. Khaskheli [et al.] // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2013. – Vol. 102. – P. 403–407.

12. Moros, J. Quality control Fourier transform infrared determination of diazepam in pharmaceuticals / J. Moros, S. Garrigues, M. de la Guardia // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2007. – Vol. 43, № 4. – P. 1277–1282.

13. De Macedo Vieir, D. C. Development and validation of the quantitative analysis of cefuroxime sodium in powder for injection by infrared spectroscopy / D. C. de Macedo Vieir, P. de Castro Ricarte, H. R. N. Salgado // Advances in Analytical Chemistry. – 2012. – Vol. 2, № 6. – P. 80–87.

14. Simultaneous quantification of ibuprofen and paracetamol in tablet formulations using transmission Fourier infrared spectroscopy / M. Mallah [et al.] // Am J Anal Chem. – 2012. – Vol. 3. – P. 503–511.

15. Garrigues, S. Simultaneous determination of acetylsalicylic acid and caffeine in pharmaceuticals by flow injection with Fourier transform infrared detection / S. Garrigues, M. Gállignani, M. de la Guardia // Talanta. – 1993. – Vol. 40, № 12. – P. 1799–1807.

16. Quantitative determination of dimethicone in commercial tablets and capsules by Fourier transform infrared spectroscopy and antifoaming activity test / G. Torrado [et al.] // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 1999. – Vol. 19, № 3. – P. 285–292.

17. Transmission FTIR derivative spectroscopy for estimation of furosemide in raw material and tablet dosage form / M. Gallignani [et al.] // Acta Pharmaceutica Sinica B. –

2014. – Vol. 4, № 5. – P. 376–383.

18. Bunaciu, A. A. Quantitative analysis of buccillamine and its pharmaceutical formulation using FT-IR spectroscopy / A. A. Bunaciu, H. Y. Aboul-Enein, S. Fle-schin // *Il Farmaco*. – 2005. – Vol. 60, № 8. – P. 685–688.

19. Determination of diosmin in pharmaceutical formulations using Fourier transform infrared spectrophotometry / A. A. Bunaciu [et al.] // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2009. – Vol. 17, № 4. – P. 303–306.

20. Karamancheva, I. Determination of possible impurities in piracetam using FTIR spectroscopy / I. Karamancheva, T. Staneva // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2000. – Vol. 21, № 6. – P. 1161–1169.

21. Mazurek, S. Comparison of infrared attenuated total reflection and Raman spectroscopy in the quantitative analysis of diclofenac sodium in tablets / S. Mazurek, R. Szostak // *Vibrational Spectroscopy*. – 2011. – Vol. 57, № 1. – P. 157–162.

22. Mazurek, S. Quantitative analysis of thiamine hydrochloride in tablets. Comparison of infrared attenuated total reflection, diffuse reflectance infrared and Raman spectroscopy / S. Mazurek, R. Szostak // *Vibrational Spectroscopy*. – 2012. – Vol. 62. – P. 10–16.

23. Van Overbeke, A. Quantitative Fourier transform infrared/attenuated total reflectance analysis of ketoprofen in some pharmaceutical formulations / A. Van Overbeke, W. Baeyens, W. Van den Bossche // *Vibrational Spectroscopy*. – 1995. – Vol. 9, № 2. – P. 121–130.

24. Application of attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy for determination of cefixime in oral pharmaceutical formulations / A. A. Kandhro [et al.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2013. – Vol. 115. – P. 51–56.

25. Infrared Spectroscopy of Bilberry Extract Water-in-Oil Emulsions: Sensing the Water-Oil Interface / J. Kiefer [et al.] // *Biosensors*. – 2016. – Vol. 6, iss. 2, № 13. – P. 11. – Режим доступа: <http://www.mdpi.com/2079-6374/6/2/13/htm>. – Дата доступа: 02.08.2016.

26. Kemsley, E. K. Quantitative analysis of emulsions using attenuated total reflectance (ATR) / E. K. Kemsley, G. P. Appleton, R. H. Wilson // *Spectrochim. Acta*. – 1994. – Vol. 50A. – P. 1235–1242.

27. Advance applications of Fourier transform infrared spectroscopy / M. N. Dole [et al.] // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* – 2011. – Vol. 7. – P. 159–166.

28. Real-time endpoint monitoring and determination for a pharmaceutical salt formation process with in-line FT-IR spectroscopy / Z. Lin [et al.] // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2006. – Vol. 41, № 1. – P. 99–104.

29. Quantitative analysis of caffeine applied to pharmaceutical industry / M. Baucells [et al.] // *Journal of molecular structure*. – 1993. – Vol. 294. – P. 219–222.

30. Bhongade, B. Validated method for the quantitation of ciprofloxacin hydrochloride using diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy / B. Bhongade, S. Talath, S. A. Dhaneshwar // *International Journal of Spectroscopy*. – 2014. – Режим доступа (<http://dx.doi.org/10.1155/2014/294612>). – Дата доступа: 10.08.2016.

31. Bugay, D. E. Quantitation of cefepime·2HCl dihydrate in cefepime 2HCl monohydrate by diffuse reflectance IR and powder X-ray diffraction techniques / D. E. Bugay, A. W. Newman, W. P. Findlay // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 1996. – Vol. 15, № 1. – P. 49–61.

32. Determinação de amoxicilina em formulações farmacêuticas em pó empregando DRIFTS-PLS / G. Parisotto [et al.] // *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. – 2007. – Vol. 43, № 1. – P. 89–96.

33. Беллами, Л. Инфракрасные спектры молекул / Л. Беллами. – Москва: Издательство иностранной литературы, 1957. – 444 с.

34. Jordanov, B. Reduced IR-LD spectra of substances oriented as nematic solutions / B. Jordanov, B. Schrader // *Journal of molecular structure*. – 1995. – Vol. 347. – P. 389–398.

35. Ivanova, B. B. Solid state linear dichroic infrared spectral analysis of benzimidazoles and their N 1-protonated salts / B. B. Ivanova // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2005. – Vol. 62, № 1. – P. 58–65.

36. Kolev, T. IR-LD spectral and theoretical analysis of L-tyrosinamide hydrochloride monohydrate / T. Kolev // *Journal of molecular structure*. – 2007. – Vol. 828, № 1. – P. 195–200.

37. Koleva, B. Linear-dichroic infrared spectral (IR-LD) analysis of codeine and its derivatives / B. Koleva, T. Kolev, R. Bakal-

ska // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2007. – Vol. 67, № 1. – P. 196–201.

38. Ivanova, B. B. Aromatic dipeptides and their salts – solid-state linear-dichroic infrared (IR-LD) spectral analysis and ab initio calculations / B. B. Ivanova // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2008. – Vol. 70, № 2. – P. 324–331.

39. Koleva, B. B. Determination of cephalosporins in solid binary mixtures by polarized IR-and Raman spectroscopy / B. B. Koleva, T. M. Kolev, M. Spittler // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2008. – Vol. 48, № 1. – P. 201–204.

40. Determination of phenacetin and salophenanalgetics in solid binary mixtures with caffeine by infrared linear dichroic and Raman spectroscopy / B. B. Koleva [et al.] // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2008. – Vol. 46, № 2. – P. 267–273.

41. Koleva, B. B. Polymorphs of Aspirin–Solid-state IR-LD spectroscopic and quantitative determination in solid mixtures / B. B. Koleva // Journal of molecular structure. – 2006. – Vol. 800, № 1. – P. 23–27.

42. Rapid quantitative determination of oleuropein in olive leaves (*Olea europaea*) using mid-infrared spectroscopy combined with chemometric analyses / F. Aouidi [et al.] // Industrial Crops and Products. – 2012. –

Vol. 37, № 1. – P. 292–297.

43. Rapid determination of baicalin and total baicalein content in *Scutellariae radix* by ATR-IR and NIR spectroscopy / M. N. Escamilla [et al.] // Talanta. – 2013. – Vol. 114. – P. 304–310.

44. Simultaneous quantification of verbenaol and verbascoside in *Verbena officinalis* by ATR-IR and NIR spectroscopy / S. A. Schönbichler [et al.] // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2013. – Vol. 84. – P. 97–102.

45. Horwitz, W. AOAC guidelines for single laboratory validation of chemical methods for dietary supplements and botanicals / W. Horwitz // AOAC International: Gaithersburg, MD, USA. – 2002. – P. 1219.

46. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности: методические рекомендации. – М.: Спорт и Культура-2000, 2007. – 192 с.

47. Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний: ТКП 432-2012. – Введ. 01.03.2013. – Минск: НПЦ ЛОТИОС, 2012. – 24 с.

Адрес для корреспонденции:

220006, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Свердлова, 13а,
Центр ФХМИ,
тел. +375(017) 327-81-32,
e-mail: sapon_center@belstu.by,
Сапон Е.С.

Поступила 20.09.2016 г.

В. В. Кугач, Е. И. Давидович

ИСТОРИЯ ЭЛЕКТРОННОГО РЕЦЕПТА

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

Внедрение информационно-коммуникационных технологий в здравоохранение является актуальной проблемой, так как позволяет повысить доступность и качество медицинской помощи населению. Важным элементом электронного здравоохранения является электронный рецепт. Цель настоящего исследования – изучить историю применения электронного рецепта в разных странах мира. Методами контент-анализа, синтеза, сравнения изучены научные публикации, интернет-источники, нормативные правовые акты по внедрению электронных назначений лекарственных средств. Установлено, что впервые электронный рецепт применен в Швеции в 1983 году. В 1990-е годы система электронных назначений начала использоваться в Дании и США, в начале 2000-ых годов – в Финляндии, Великобритании, во Франции. В настоящее время система электронных рецептов внедряется в разных странах мира в Западной Европе, Америке, Австралии, Азии, на постсоветском пространстве,