

Контроль складу сировини та готової продукції за допомогою ІЧ-Фур'є спектроскопії на прикладі дослідження парацетамолу

Марина Поліщук,
провідний спеціаліст
відділу спектроскопії «АЛТ Україна»

Компанія Thermo Fisher Scientific пропонує рішення для виконання рутинних завдань, таких як контроль якості згідно з Державною Фармакопеею України (метод 2.2.24. Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області), а також вирішення складніших задач, наприклад для аналізу ізомерів та поліморфів речовини або розподілу АФІ у лікарських засобах.

Дослідження ізомерних та полімерних форм ацетамідофенолу (парацетамолу)

Як відомо, стереоізомери відрізняються фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями, тому можуть мати різне терапевтичне застосування та побічні ефекти, отже, їхнє вивчення є дуже важливим для розроблен-

ня рецептури фармацевтичного препарату [2].

ІЧ-Фур'є спектроскопія у фармацевтичній промисловості набуває дедалі більшої популярності як якісний та кількісний інструмент завдяки її неруйнівному характеру, легкій пробопідготовці та простоті використання для контролю складу сировини чи готової продукції. ІЧ-Фур'є спектроскопія також є найкращим вибором для мінімізації екологічних проблем, пов'язаних із промисловими хімічними відходами, оскільки не потребує великої кількості розчинника [1].

ня рецептури фармацевтичного препарату [2].

В процесі дослідження було проведено експеримент із використанням ІЧ-Фур'є спектрометра Thermo Scientific™ Nicolet™ Summit™ X із DTGS детектором та програмним забезпеченням Thermo Scientific™ OMNIC™ Paradigm, в якому невелику кількість зразка поміщали на аксесуар порушеного повного внутрішнього відбиття (ППВВ) Thermo Scientific™ Everest™ з алмазним кристалом [3].

Було проаналізовано три ізомерні форми ацетамідофенолу. На рис. 1 представлено їхні спектри та

відповідні хімічні структури. Кожен спектр було отримано за лічені секунди за допомогою аксесуара Thermo Scientific™ Everest™ із використанням лише незначної кількості зразка, що робить цей аналіз найбільш придатним для контролю якості сировини, а також кінцевих продуктів.

У фармацевтичних препаратах застосовують 4-ацетамідофенол, якому відповідає верхній спектр (рис. 1).

Відомо, що ефективність фармацевтичних препаратів значною мірою залежить від їхньої поліморфної форми, тому це важливий

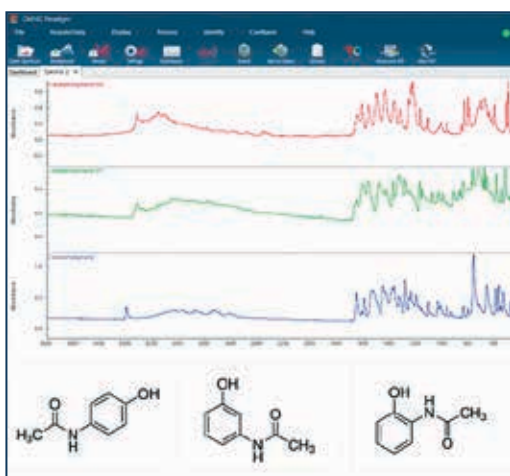


Рис. 1. Скриншот програмного забезпечення OMNIC™ Paradigm, на якому відображено різні ізомерні форми ацетамідофенолу

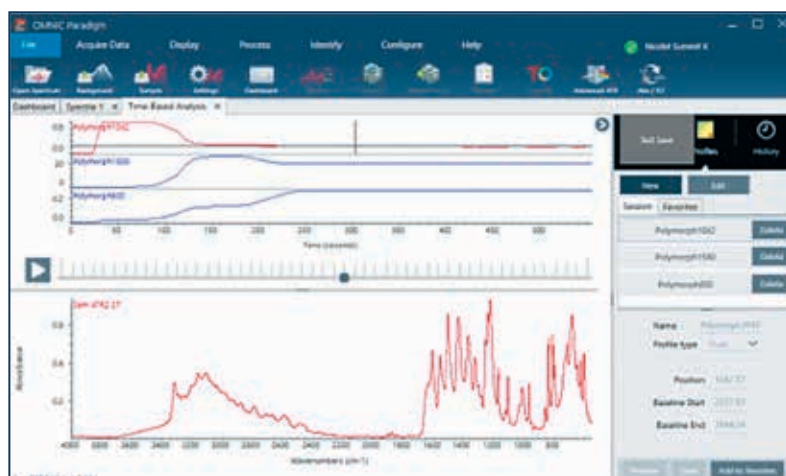


Рис. 2. Часова характеристика інтенсивності піків поліморфів ацетамідофенолу

аспект, який слід враховувати у процесі їхнього розроблення. Дуже важливо провести відповідний відбір для кожного АФІ та вибрати найбільш стабільний поліморф для розроблення та виведення на ринок продукту, щоб уникнути змін форми під час виробництва, доставлення або зберігання. Поліморфні перетворення у лікарській формі протягом терміну придатності, якщо такі відбуваються, не повинні суттєво впливати на якість та біодоступність препарату [4].

У наступному дослідженні краплю ацетамідофенолу розчиняли в етанолі і наносили на ППВВ-приставку Thermo Scientific™ Everest™. За допомогою програмного забезпечення Thermo Scientific™ OMNIC™ Paradigm знімали спектри із затримкою в часі в міру випаровування етанолу.

У початкових спектрах переважали піки розчинника етанолу. Приблизно через 10 хв від початку експерименту було отримано спектр сухого ацетамідофенолу. Протягом декількох хвилин спектр змінився на іншу форму, яка залишалася стабільною (рис. 2). Це пов'язано зі зміною морфології, спричиненою процесом сушіння. У верхній частині рис. 2 зображено зміну інтенсивності характерних піків при 800, 1042 і 1500 cm^{-1} для кожного з поліморфів із плином часу. Спектр, пов'язаний з полі-

морфом rh1042, показано у нижній частині рис. 2 [3].

Відомо, що одна й та сама молекула може кристалізуватися дещо по-різному на різних матрицях. Щоб дослідити цей ефект глибше, було проведено інший варіант аналізу з використанням ІЧ-підкладки.

Ацетамідофенол наносили на прозору для ІЧ-випромінювання поліетиленову мембрану, висихання якої відстежували за допомогою спектроскопії у режимі пропускання. Через кілька хвилин спектр стабілізувався з іншим профілем, який співставний з будь-яким із ППВВ-вимірювань. На рис. 3 показано результати всіх трьох експериментів: короткочасне ППВВ (початок дослідження), довготривале ППВВ (через 10 хв після початку дослідження) та пропускання (дослідження із застосуванням ІЧ-підкладки). Результати пошуку та опубліковані дані літератури свідчать про те, що спектр А на рис. 3 відповідає аморфній формі ацетамідофенолу, спектр В — моноклінному поліморфу (форма I), спектр С — орторомбічному поліморфу (форма II).

У виробництві фармацевтичних препаратів застосовують ацетамідофенол в орторомбічній формі.

Отже, спектрометр Thermo Scientific™ Nicolet™ Summit™ у поєднанні із ППВВ-приставкою Thermo Scientific™ Everest™ є по-

тужним інструментом для швидкого скринінгу, класифікації та аналізу ізомерів і поліморфів АФІ, таких як ацетамідофенол.

Дослідження розподілу АФІ за допомогою ІЧ-Фур'є мікроскопа

ІЧ-спектроскопію широко застосовують для візуалізації розподілу активних і допоміжних речовин. Розподіл різних компонентів (АФІ та допоміжних речовин) у матриці таблетки впливає на її твердість, міцність, властивості розчинення таблетки і вивільнення лікарського засобу. Для розуміння виробничих процесів і наслідків змін у визначеній матриці фармацевтичної рецептури важливо візуалізувати її склад та знати розподіл кожного інгредієнта. За допомогою традиційних спектроскопічних методів аналізу неможливо безпосередньо визначити просторовий розподіл компонентів у кінцевому продукті, саме тому в такому випадку застосовують підходи мапування та візуалізації [5]. ІЧ-Фур'є спектрометри Thermo Scientific™ у поєднанні з мікроскопом Thermo Scientific™ Nicolet™ RaptIR™ забезпечують необхідні можливості та продуктивність як у візуальних, так і в ІЧ-операціях, дозволяючи новачкам і досвідченим користувачам отримувати корисні результати.

У дослідженні було проаналізовано дві таблетки з ідентичними інгредієнтами в однакових концентраціях, щоб скласти мапу розподілу АФІ та допоміжних речовин. Спочатку було отримано високоякісні візуальні зображення таблеток (рис. 4). Програмне забезпечення Thermo Scientific™ OMNIC™ Paradigm дозволяє автоматично отримувати зображення декількох ділянок, які становлять інтерес, в автоматичному режимі, навіть на окремих таблетках. У цьому випадку ІЧ-дані були зібрані за допомогою ППВВ-приставки з германієвим кристалом (контактний метод, що має дуже високе співвідношення сигнал/шум) із кроком 25 мкм



Рис. 3. Спектри трьох «кінцевих» поліморфів ацетамідофенолу, отриманих за різних умов. Спектр А відповідає аморфній формі ацетамідофенолу, спектр В — моноклінному поліморфу, спектр С — орторомбічному поліморфу

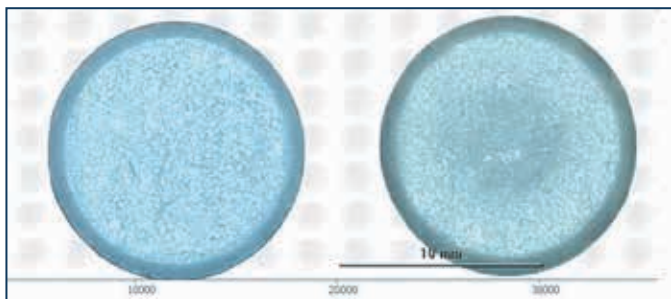


Рис. 4. Високоякісні візуальні зображення двох таблеток з ідентичними інгредієнтами

для створення мапи ділянок розміром 1200 x 950 мкм на кожній таблетці. Для оброблення отриманих спектрів використовували метод MCR (з англ. MCR — Multivariate Curve Resolution), призначений для розкладання сумішей на окремі компоненти. MCR-зображення на рис. 4 і 5 двох таблеток показують розподіл трьох компонентів; компонент 1 позначений синім кольором, компонент 2 — зеленим, компонент 3 — червоним. Ділянки, позначені чорним кольором, є невизначеними трьома компонентами. Зображення MCR свідчить про значну різницю в тому, що таблетка 1 має більш однорідний

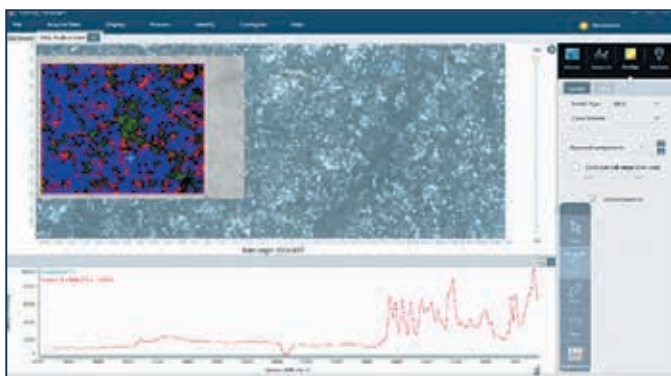


Рис. 5а. MCR-зображення таблетки 1

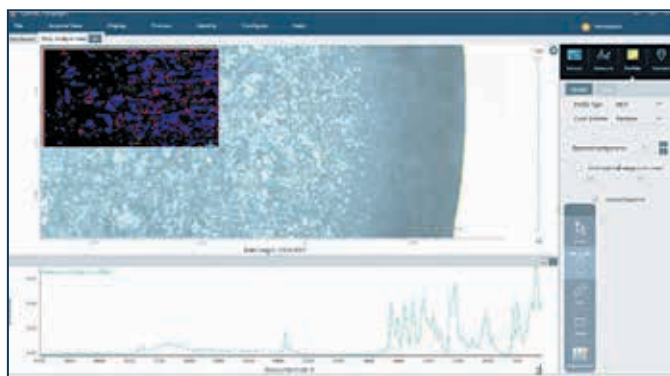


Рис. 5б. MCR-зображення таблетки 2

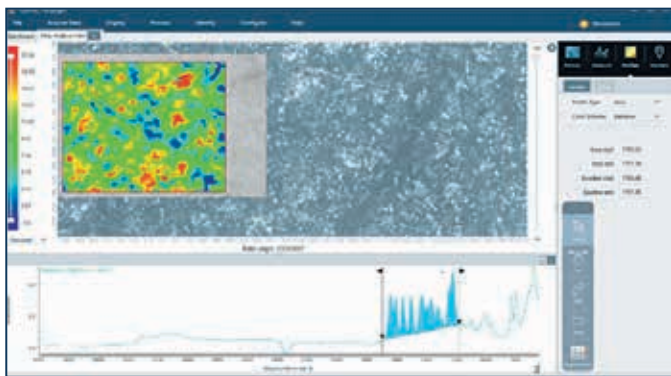


Рис. 6. Профіль ацетамідофенолу для таблетки 1

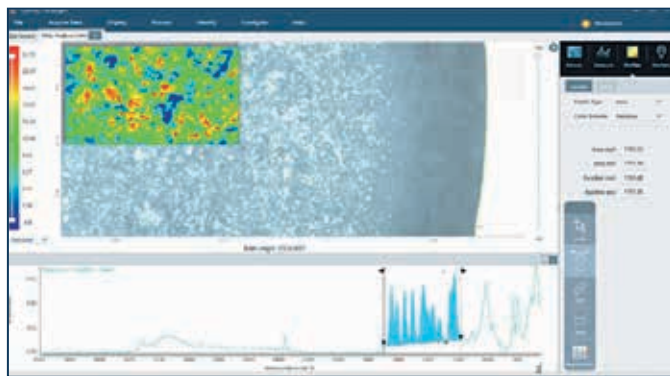


Рис. 7. Профіль ацетамідофенолу для таблетки 2

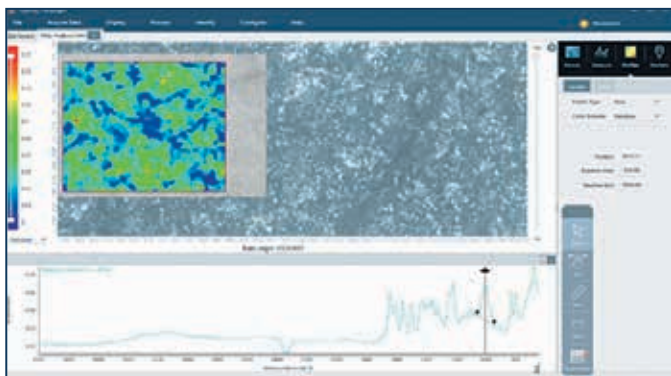


Рис. 8. Профіль крохмалю для таблетки 1

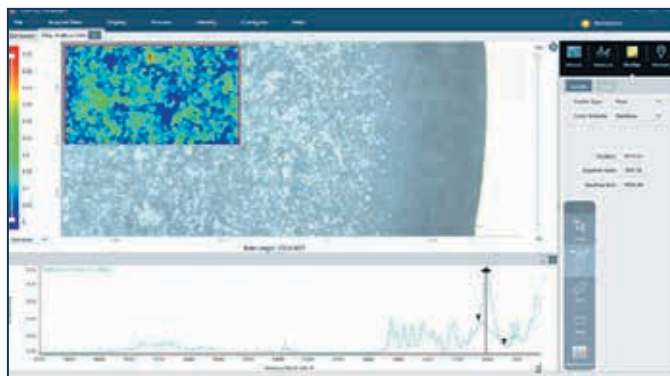


Рис. 9. Профіль крохмалю для таблетки 2



Рис. 10. ІЧ-Фур'є спектрометр Nicolet Summit X



Рис. 11. ІЧ-Фур'є спектрометр Nicolet iS20 з мікроскопом Nicolet iN5



Рис. 12. ІЧ-Фур'є спектрометр Nicolet iS50 з мікроскопом RaptIR+

розподіл компонентів порівняно з таким у таблетці 2.

Аналіз трьох складників засвідчив, що ацетамідофенол, натрію бікарбонат та крохмаль є інгредієнтами 1, 2 та 3 відповідно. Отже, за один цикл було визначено ідентичність, розподіл та відмінності у двох таблетках. На рис. 6 — 9 представлено специфічний розподіл ацетамідофенолу (див. рис. 6, 7) та крохмалю (див. рис. 8, 9) у двох таблетках.

У обох випадках таблетка 2 продемонструвала менший діапазон розмірів скупчень компонентів, що

свідчить про різницю у виробництві таблеток (можливо, у процесі пресування або під час приготування двох препаратів), що видно навіть на візуальних зображеннях.

Таким чином, ІЧ-Фур'є мікроскоп Thermo Scientific™ Nicolet™ RaptIR™ забезпечує чудові візуальні зображення (<1 мкм) та ІЧ-спектри з високою просторовою роздільною здатністю, а також набір потужних програмних інструментів для аналізу результатів. Широкий спектр застосування робить його ідеальним методом для використання у фармацевтичній

галузі — від R&D до лабораторій контролю якості [6].

Рішення для аналізу фармацевтичних препаратів за допомогою ІЧ-Фур'є спектроскопії від компанії Thermo Fisher Scientific

ІЧ-Фур'є спектрометри Thermo Scientific™ (рис. 10 — 12) є ідеальним рішенням як для рутинних, так і для дослідницьких завдань. Окрім описаних вище прикладів застосування, у поєднанні зі спеціалізованим програмним забезпеченням Thermo Scientific™ TQ Analyst™ вони також є ефективним інструментом для проведення кількісного аналізу [1].

Програмне забезпечення, за допомогою якого відбувається управління спектрометрами Thermo Scientific™, відповідає всім вимогам 21 CFR, частина 11, та включає такі інструменти, як журнал аудиту, цифрові підписи, розмежування рівня доступу користувачів тощо. ■

Список літератури

1. MALLAH, Muhammad Ali, et al. A rapid Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopic method for direct quantification of paracetamol content in solid pharmaceutical formulations. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2015, 141: 64 — 70.
2. CHHABRA, Naveen; ASERI, Madan L.; PADMANABHAN, Deepak. A review of drug isomerism and its significance. *International journal of applied and basic medical research*, 2013, 3.1: 16.
3. LOWRY, Stephen R.; SUKUMARAN, Suja. THERMO FISHER SCIENTIFIC. Application Note: Measuring isomers and polymorphs Featuring the Nicolet Summit X FTIR Spectrometer. Application Note, 2022.
4. RAZA, Kaisar, et al. Polymorphism: The phenomenon affecting the performance of drugs. *SOJ Pharm Pharm Sci*, 2014, 1.10.
5. DOLE, Manjusha N., et al. Advance applications of Fourier transform infrared spectroscopy. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*, 2011, 7.2: 159 — 166.
6. THERMO FISHER SCIENTIFIC. Application Note: Rapid infrared microscopy in pharmaceutical product development, quality control and biologics formulation, 2023.



ТОВ «АЛТ Україна», офіційний дистриб'ютор рішень бренду Thermo Fisher Scientific в Україні

Тел.: +38 (044) 492-72-70
Spectroscopy@alt.ua
<https://alt.ua/>

