

Identification Of Counterfeit Antibiotics: Approaches And Results Of Analysis

Salyamova Sh.T.

Institute Of Pharmaceutical Education And Research

Annotation:

Counterfeiting of medicines (MP) is a problem that has accompanied humanity throughout its history [1]. However, special attention was drawn to it only in the 20th century, in particular, since the mid-1980s. In 1985, this issue was officially raised at an international conference of experts on the rational use of medicines, organized under the auspices of the World Health Organization (WHO).

Keywords: World Health Organization, drugs

Идентификация Фальсифицированных Лекарственных Средств Группы Антибиотиков: Подходы И Результаты Анализа

Салямова Ш.Т.

Институт Фармацевтического Образования И Исследований

Введение

Фальсификация лекарственных средств (ЛС) является проблемой, сопровождавшей человечество на протяжении всей его истории [1]. Однако особое внимание к ней было привлечено лишь в XX веке, в частности — с середины 1980-х годов. В 1985 году этот вопрос был официально затронут на международной конференции экспертов по рациональному использованию ЛС, организованной под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

В период с 1982 по 1999 гг. ВОЗ зафиксировала 771 сообщение о фальсифицированных препаратах, причём более половины из них поступили после 1993 года [2]. Производство и распространение поддельной фармацевтической продукции представляет собой не только угрозу для здоровья населения, но и наносит значительный ущерб экономике.

В Республике Узбекистан наиболее распространённой формой фальсификации является создание «копий» — препаратов, содержащих заявленное действующее вещество в заявленном количестве и внешне идентичных оригиналу по упаковке [3]. Также фальсифицируются популярные импортные препараты известных фармацевтических компаний. В последние годы фиксируются случаи подделки менее известных препаратов, производимых небольшими фармпредприятиями [4].

На сегодняшний день в Узбекистане подделываются лекарственные средства практически всех фармакотерапевтических групп. Особую опасность представляют фальсифицированные препараты, применяемые при острых состояниях, в частности — антибактериальные средства. На их долю приходится почти половина всех выявленных случаев фальсификации [5].

Антибиотики обладают выраженной химиотерапевтической активностью и широко используются при гнойно-воспалительных процессах, инфекциях дыхательных путей, мочевыделительной системы, раневых инфекциях, а также при инфицированных ожогах [6].

Цель исследования

Целью настоящего исследования является разработка достоверного метода идентификации (определения подлинности) цефазолина натриевой соли и ампициллина тригидрата, а также обнаружение фальсифицированных образцов, не содержащих заявленного действующего вещества или не соответствующих требованиям нормативной документации.

Материалы и методы

1. Инфракрасная спектроскопия (ИК-спектроскопия)

ИК-спектры поглощения цефазолина натриевой соли и ампициллина тригидрата регистрировались в диапазоне $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ с использованием спектрофотометра «Avatar-360» FT-IR (Nicolet Instrument Corp., США). Образцы готовили в виде таблеток с бромидом калия (KBr) (рис. 1, 2).

2. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

Качественное и количественное определение цефазолина натриевой соли проводилось методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent HP 1100 Series, оснащённом VWD-детектором, автоинжектором и термостатируемой колонкой (Zorbax Nucleosil C18, $150\times 4,6\text{ мм}$, 5 мкм, Германия). Подвижная фаза: смесь ацетонитрила (100 мл) и фосфатно-цитратного буфера (900 мл); скорость потока — 0,5 мл/мин; длина волны детектирования — 270 нм; объем инъекции — 20 мкл; температура — комнатная.

Приготовление раствора стандартного образца:

50 мг цефазолина растворяли в воде, доводили объем подвижной фазой до 50 мл, затем 10 мл этого раствора разбавляли до 100 мл. Полученный раствор фильтровали через шприцевой фильтр.

Приготовление раствора испытуемого препарата:

100 мг образца растворяли в подвижной фазе, доводили объем до 100 мл и фильтровали аналогичным образом. Сравнительный анализ хроматограмм позволял определить содержание действующего вещества по площади пиков.

3. Тонкослойная хроматография (ТСХ)

Подлинность ампициллина тригидрата определяли методом ТСХ на пластинках «Силифол УФ-254» ($5\times 15\text{ см}$). На пластинку наносили 10 мкл (50 мкг) раствора, полученного взбалтыванием 0,02 г измельчённого порошка с 5 мл воды и фильтрацией. Стандартный и испытуемый образцы наносили рядом. После высушивания в течение 10 минут пластинку помещали в камеру с элюентом (ацетон – фосфатный буфер, pH 7,4, в соотношении 7,5:50), затем проявляли в парах йода. Совпадение положения пятен свидетельствовало о подлинности вещества.

Результаты и обсуждение

На хроматограммах цефазолина натриевой соли и бензилпенициллина натриевой соли (рис. 3) выявлены пики с удерживающим временем около 1 минуты.

Анализ ИК-спектров показал отсутствие характерных полос цефазолина натриевой соли в исследуемом образце. Вместо них зафиксированы интенсивные полосы поглощения при 1122, 1252, 1307, 1418, 1500, 1620, 1699 и 1777 см^{-1} , соответствующие бензилпенициллину натриевой соли.

В образце ампициллина тригидрата отсутствовало заявленное действующее вещество. Вместо него спектроскопия выявила полосы, характерные для лактозы моногидрата — 775, 1034, 1384, 1437 и 1638 см^{-1} .

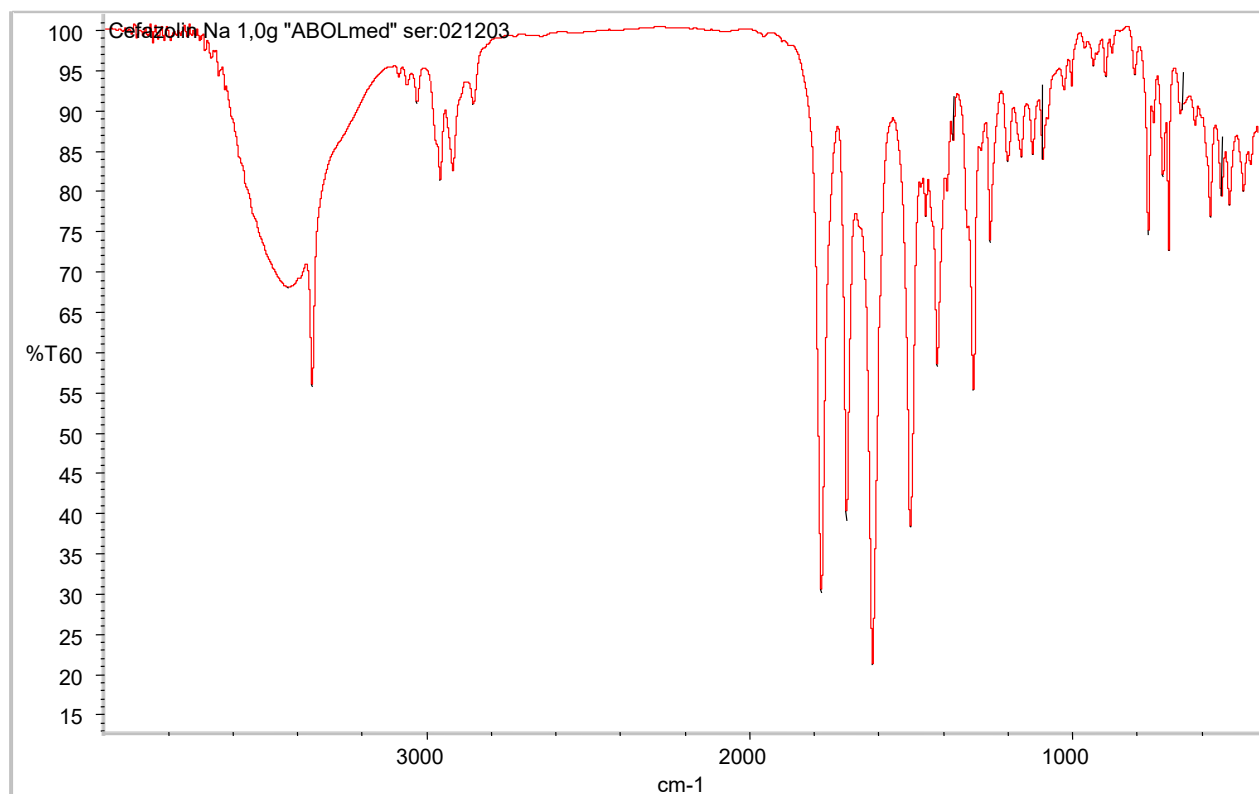
Результаты ТСХ показали наличие одного пятна в образце ампициллина тригидрата, однако его положение не соответствовало положению пятна стандартного вещества, что также указывает на фальсификацию.

Выводы

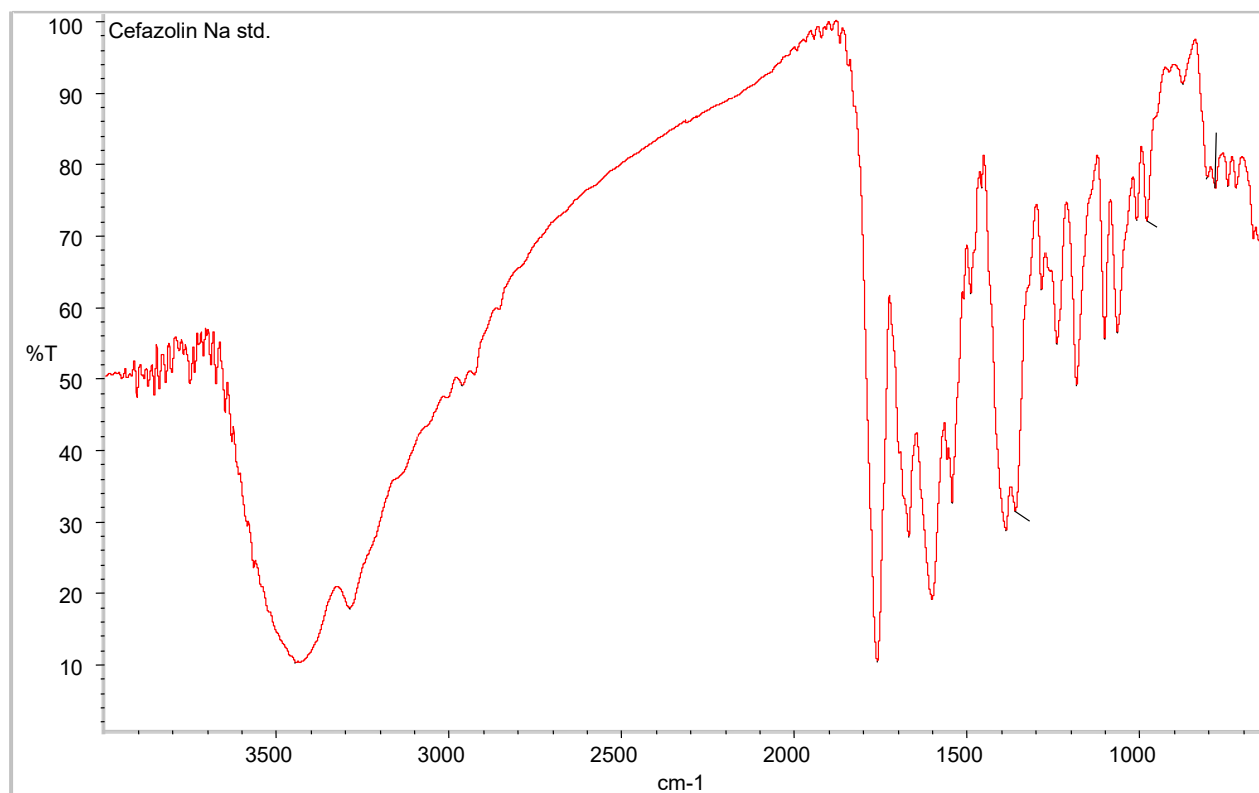
На основании проведённых исследований можно сделать следующие выводы:

- ИК-спектроскопия позволяет достоверно выявлять несоответствие состава лекарственного средства заявленному;
- Метод ВЭЖХ демонстрирует высокую чувствительность при количественном и качественном анализе цефазолина;
- ТСХ является простым и информативным методом для установления подлинности ампициллина тригидрата;
- Совместное применение указанных методов обеспечивает высокую точность при идентификации и выявлении фальсифицированных лекарственных средств.

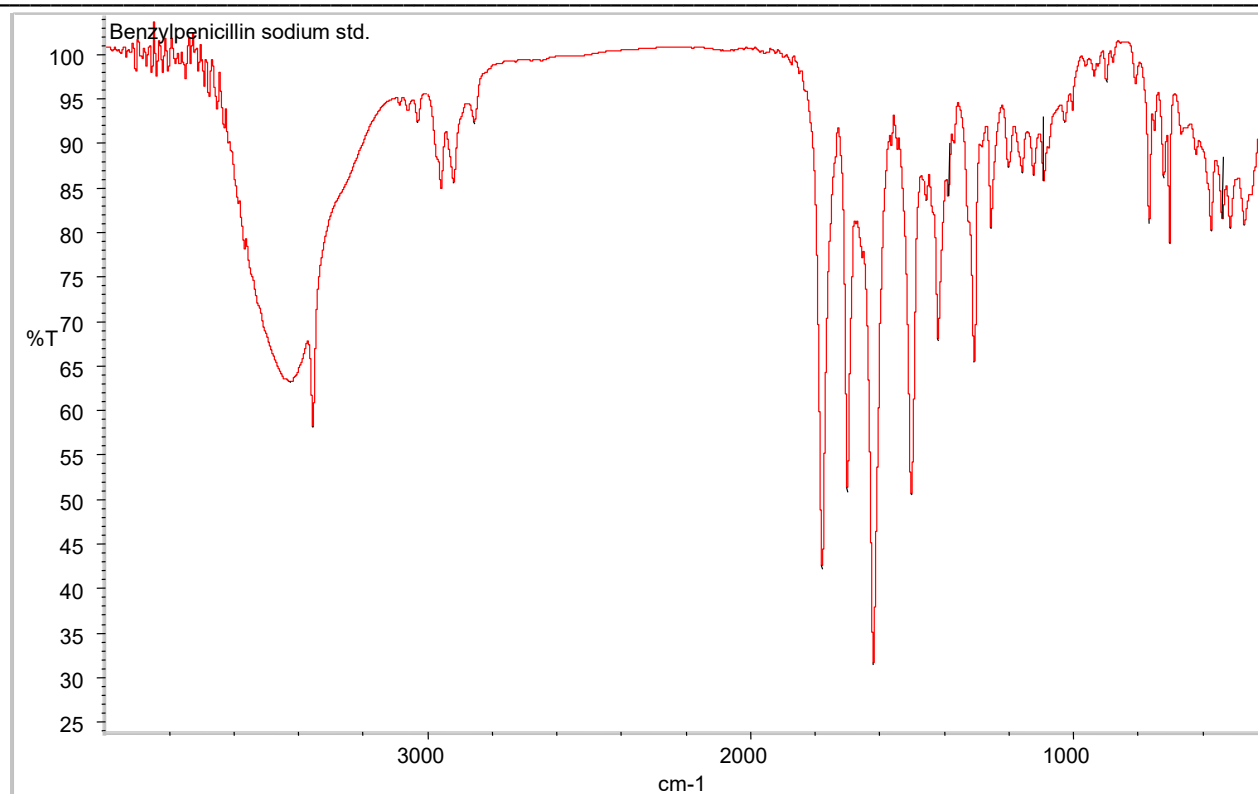
Таким образом, предлагаемый аналитический подход является эффективным инструментом в борьбе с фальсификацией антибактериальных препаратов на фармацевтическом рынке.



(a) – ИК-спектры Цефазолина натрия, серии 021203, «ABOLmed».

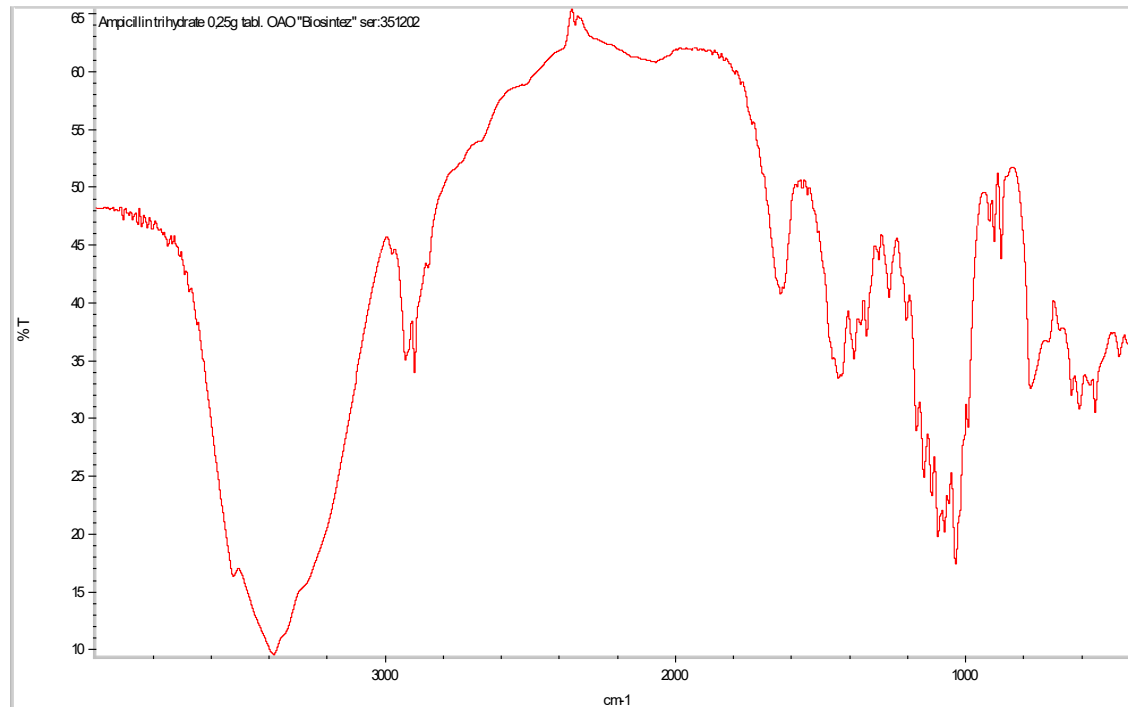


(б) – ИК – спектры стандартного образца Цефазолина натрия.

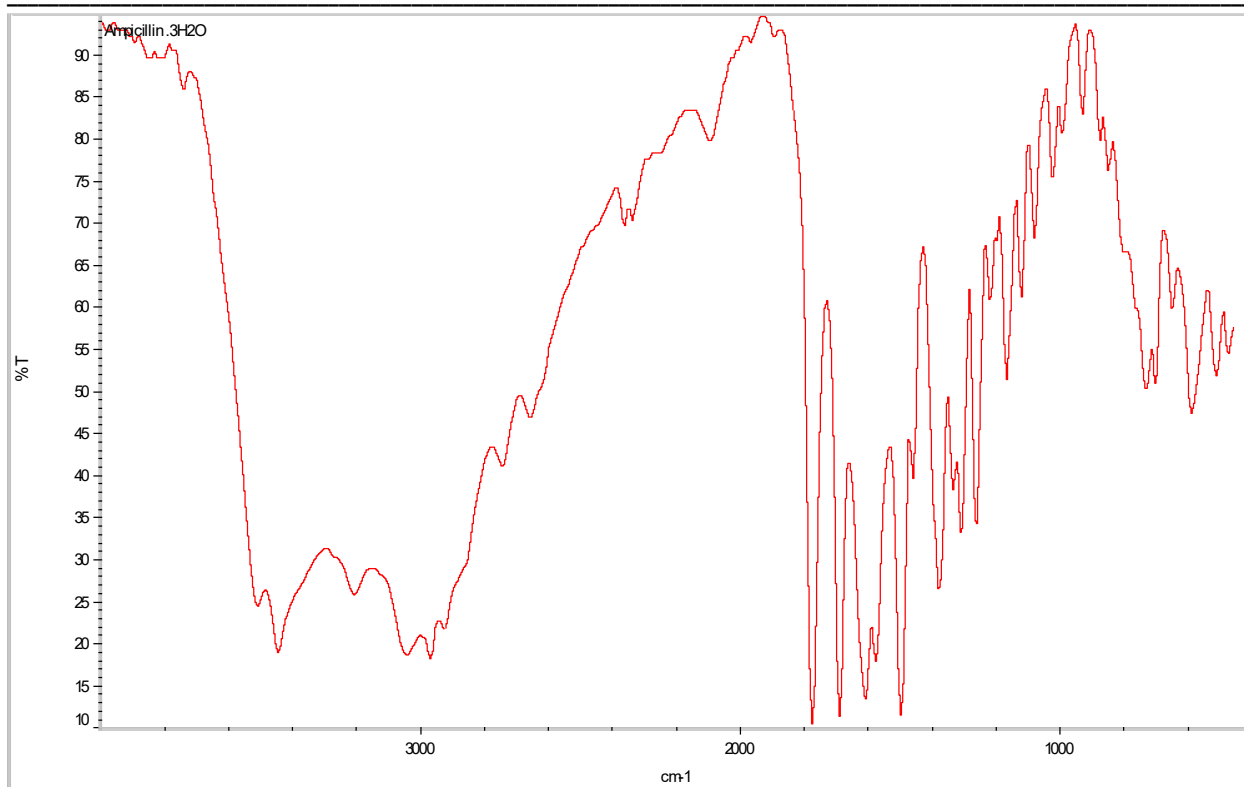


(в) – ИК-спектры стандартного образца Бензилпенициллина.

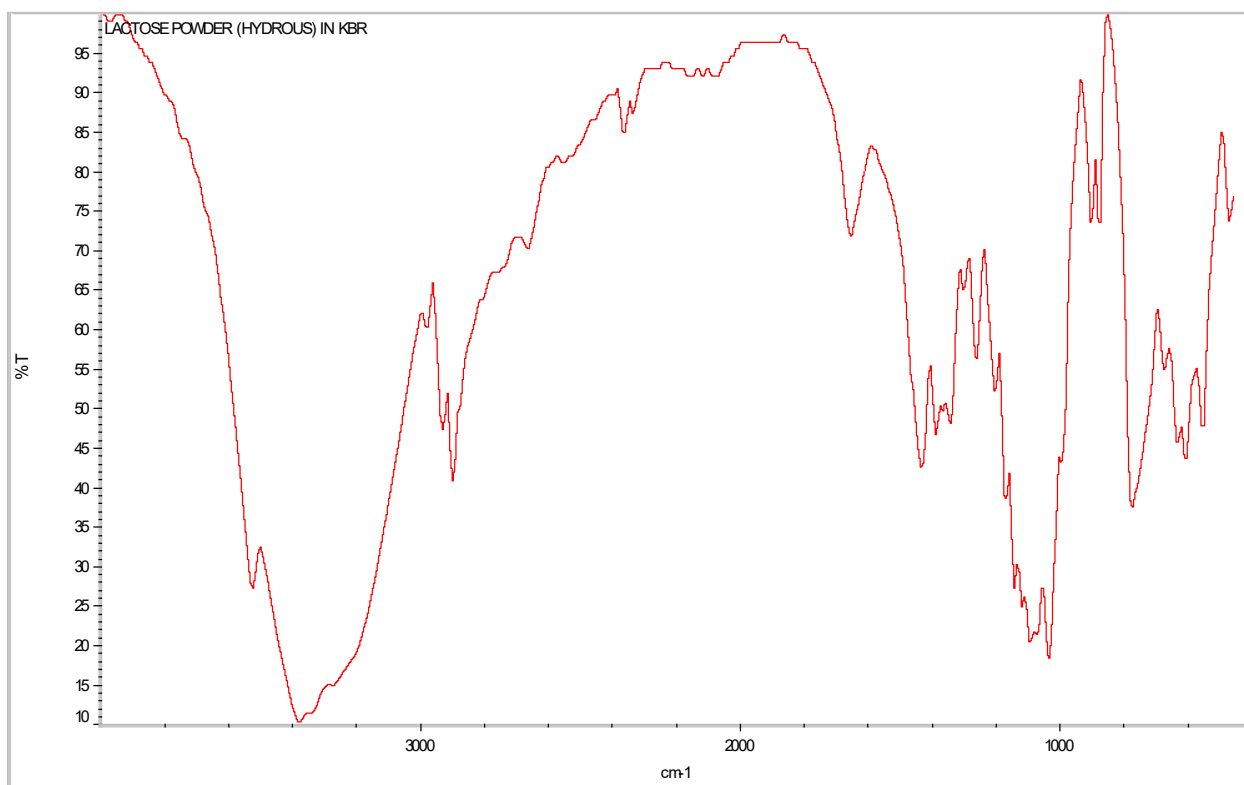
Рис. 1. ИК-спектры испытуемого препарата (а) и стандартных образцов (б), (в).



(а) – ИК – спектры Ампициллина тригидрата, серии 351202, ОАО «Biosintez»



(б)- ИК – спектры стандартного образца Ампициллина тригидрата.



(в) – ИК – спектры стандартного образца Лактозы моногидрата.

Рис. 2. ИК- спектры испытуемого препарата (а) и стандартных образцов (б), (в).

Список литературы

1. Department of Essential Drugs and Other Medicines. Guidelines for the Development of Measures to Combat Counterfeit Drugs. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1999. WHO/EDM/QSM99.1.
2. Counterfeit and substandard drugs in Myanmar and Vietnam, Eshetu Wondemagenchu, EDM Research Series No.29, WHO, Geneva, 1999. Pharmaceutical Counterfeiting, Tampering and Diversion. Prepared by American Bank Note Holographics, Inc. December 2002.
3. Салямова Ш.Т, Юнусходжаев А.Н. «Классификация фальсифицированных лекарственных средств» // 5-ый Международный симпозиум по химии природных соединений АН РУз, Ташкент, 20-23 май 2003. Сб.науч тезисов и докладов С. 44.
4. Арзамасцев А.П. Фальсифицированные лекарства прорываются на рынок // Медицинский журнал Москва 2004. №2. С.7.
5. Салямова Ш.Т, Юнусходжаев А.Н. К вопросу о фальсификации лекарственных средств // Узбекистон Фармацевтик хабарномаси, Ташкент 2003. №2. С. 21-24.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства // Химиотерапевтические средства, Ташкент.1998. I-II Том. С. 231-322.
7. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л., Коновалов А.А., Кочин В.Ю., Лебедева Н.Н., Титов И.В. // Экспресс - анализ с целью выявления фальсифицированных лекарственных средств. Москва 2003 г. М.:Изд. дом «Русский врач».- 2003. – 132 с.
8. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. Москва 1962. Изд. «МИР» 1965. -209.
9. ФС 42 У – 4-1267-01. Цефазолин 1,0 во флаконах.
ФС 42 Б– 254 – 98. Таблетки ампициллина тригидрата 0,25 г