Farmacie 5-06 29.8.2006 14:32 Str. 210
proLékaře.cz | 14.9.2025

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LV – Číslo 5 – ZÁŘÍ 2006

NĚKTERÉ MOŽNOSTI VYUŽITÍ SPEKTROMETRIE V BLÍZKÉ INFRAČERVENÉ OBLASTI V KONTROLE JAKOSTI LÉČIV

ŠUBERT J.

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav chemických léčiv

SOUHRN

Některé možnosti využití spektrometrie v blízké infračervené oblasti v kontrole jakosti léčiv

Spektrometrie v blízké infračervené oblasti patří k moderním metodám analytické chemie a uplatňuje se i v kontrole jakosti léčiv. Příspěvek upozorňuje na některé možnosti využití metody v tomto směru včetně eventuality jejího uplatnění při výstupní kontrole identity obsahu uzavřených balení léčivých a pomocných látek pro dodávky do lékáren.

K l í č o v á s l o v a: spektrometrie v blízké infračervené oblasti – kontrola jakosti léčiv

Čes. slov. Farm., 2006; 55, 210–212

SUMMARY

Some Possibilities of Using Spectrometry in the Near Infrared Region in Drug Quality Control

Spectrometry in the near infrared region ranks among the modern methods of analytical chemistry and is of use also in drug quality control. The paper draws attention to some possibilities of using the method in this respect, including its possible use in the check-out of the identity of the content of closed packages of medicinal and auxiliary substances supplied to pharmacies.

K e y w o r d s: spectrometry in the near infrared region – drug quality control

Čes. slov. Farm., 2006; 55, 210–212 *Má*

Spektrometrie v blízké infračervené oblasti vyplnila v posledních desetiletích mezeru mezi využitím oblasti elektronových spekter a klasickou spektrometrií v infračervené oblasti. Vymezována bývá vlnovými délkami 780–2526 nm (tedy 12820–3959 cm^{-1}) [1, 2] nebo 700–2500 [3, 4], případně 800–2500 nm [5, 6]. K řadě aplikací metody není potřebné měřit spektra v celém rozmezí, v určitých případech je naopak účelné některou z výše uvedených hranic překročit. Přes návaznost na viditelnou spektrální oblast a přes fakt, že každá molekula při změně elektronového stavu mění i své rotační a vibrační stavy, nejsou podmínkou vzniku spekter v blízké infračervené oblasti elektronové přechody. Přestože tyto změny spolu úzce souvisejí, lze vibrační a rotační přechody posuzovat nezávisle na elektronových přechodech, protože pohyb jader je pomalejší než pohyb elektronů. Energie absorbovaná vzorkem v blízké infračervené oblasti vyvolává především změny rotačně vibračních stavů molekul. Mimo vyšší harmonické frekvence (overtony) a kombinační absorpční pásy jde častěji o vibrace anharmonické, u některých molekul se mohou uplatnit i Fermiho rezonance [2]. Intenzita absorpce v blízké infračervené oblasti je však obecně mnohem nižší než v oblasti klasických infračervených spekter. Z toho vyplývá nutnost, ale současně (nejde-li o analýzu nízkých až velmi nízkých obsahů látek) i vítaná možnost analyzovat koncentrovanější vzorky bez jejich úpravy ředěním. Dalším rozdílem je šířka absorpčních pásů. Ty jsou ve spektru v blízké infračervené oblasti mnohem širší než v oblasti klasických infračervených spekter, takže identifikace látek na základě přiřazení pásů jednotlivým funkčním skupinám v jejich molekule není běžněji proveditelná a zpravidla o ni ani neusilujeme. Jednou z výjimek je hydroxylová skupina s pásy při asi 1450 a 1930–1940 nm [7, 8], resp. při 760, 970, 1190, 1450 a 1940 nm, jejichž poloha závisí na intenzitě vodíkové vazby [1, 2]. Tyto pásy lze využít (mimo jiné) při stanovení obsahu vody (např. [1, 3, 5, 9]). Přesto se spektrometrie v blízké infračervené oblasti využívá především k analýze organických látek obsahujících vazby C-H,

proLékaře.cz | 14.9.2025

O-H, N-H, C=O a S-H. Z důvodů absence selektivních vlnových délek a možného ovlivnění spekter v blízké infračervené oblasti parametry, jako jsou velikost a tvar částic látky, anebo polymorfie, není zpravidla účelné přímé porovnávání spektra zkoušené látky s referenčním spektrem a je nutno provést validované matematické zpracování naměřených dat pomocí vhodných celospektrálních chemometrických programů s využitím předem vytvořené knihovny referenčních spekter. Měří se nejčastěji difuzní odraz pevných látek, u kapalin lze měřit jejich transmitanci nebo absorbanci. Spektra se obvykle získávací Fourierovou transformací interferometricky získaného signálu. Zejména pro kvantitativní analýzy je výhodné spektrum vzorku získané měřením spektrálního odrazu (R) transformovat na analogii absorpčního spektra zavedením zdánlivé absorbance (A) a použitím vztahu A = log (l/R) (např. [1, 2, 8]).

K nevýhodám spektrometrie v blízké infračervené oblasti patří její nevhodnost pro stopovou analýzu a pro kvantitativní analýzy při obsahu stanovovaných látek ve vzorku pod 0,5–1 %, kdy již není dostatečně citlivá [3, 10]. Dále fakt, že nejde o metodu přímou, ale je nezbytná kalibrace soubory vzorků, jejichž analytické parametry byly stanoveny nezávislými referenčními metodami. To vede k závislosti spolehlivosti výsledků kvantitativních analýz metodou spektrometrie v blízké infračervené oblasti na výběru použité referenční metody, který ovlivňuje kvalitu vytvořeného kalibračního modelu. Při kvalitativní analýze je situace obvykle méně komplikovaná. Spektrum vzorku je často výhodnější porovnávat s údaji databáze až po matematické upravě, např. derivováním. Porovnání matematickými operacemi zpracovaných spekter vzorků s knihovnou referenčních spekterálních dat vyžaduje užití vhodné chemometrické klasifikační metody [1–3, 9, 12]. Nad zmíněnými nevýhodami spektrometrie v blízké infračervené oblasti však převažují výhody, rychlostí měření a chemometrického vyhodnocení spektra vzorků, často bez nutnosti jakékoliv jejich předchozí úpravy, počínaje. Jde o metodu nedestruktivní, aplikovatelnou pomocí optického kabelu i přímo na látky v transportních obalech, v některých případech lze uskutečnit měření přes obal bez jeho porušení, například přes sklo [3, 11] nebo přes některé plasty [12]. Analytické systémy k těmto aplikacím spektrometrie v blízké infračervené oblasti nabízí například firma Perkin Elmer pod označením Spectrum One NTS, resp. nový model Spectrum 100 NTS [13]).

Některé farmaceuticky významné aplikace

Spektrometrie v blízké infračervené oblasti byla původně rozvíjena především jako metoda analýzy potravin a krmiv [3, 7]. Později bylo diskutováno, anebo již i realizováno její využití v různých jiných odvětvích lidské činnosti, v nichž se uplatňuje analytická chemie, a to nejen s technickým zaměřením, ale i například v klinické biochemii (neinvazivní měření glukosy v krvi apod.) [14], nebo při diagnostice virových infekcí [4]. Metoda má také četné farmaceutické aplikace. Řada starších je shrnuta v přehledech [1, 15, 16] a v monografiích, jako je [9], některé novější také v přehledném článku [2]. Vzhledem k existenci uvedených zdrojů informací jsou v tomto příspěvku uvedeny z aplikací metody ve farmacii jen vybrané příklady.

Spektrometrie v blízké infračervené oblasti byla také zařazena mezi lékopisné metody kontroly jakosti léčiv, v Českém lékopise už od roku 1997 [17]. Text o metodě v nyní platném ČL 2005 [18] uvádí, že metoda má rozmanité použití při chemických a fyzikálních analýzách, například při identifikaci léčivých a pomocných látek, lékových forem, meziproduktů a obalových materiálů během výrobního procesu, při kvantifikaci léčivých a pomocných látek, stanovení konvenčních čísel (číslo jodové aj.), stanovení obsahu vody, při kontrole obsahu rozpouštědel. Z fyzikálních analýz pak například při kontrole polymorfie, pseudopolymorfie a velikosti částic, při zkoušení rozpadavosti a tvrdosti, nebo při monitorování smíchávání a granulace. Dosavadní aplikace spektrometrie v blízké infračervené oblasti v jednotlivých článcích Českého lékopisu [18] jsou však zatím pouze při stanovení obsahu vody, kde je metoda uváděna jako jedna z možných alternativ u přípravků biologického původu jako např. Antithrombin III lidský koncentrát, Faktor VII, VIII, IX a XI koagulační lidský, Faktor VIII koagulační lidský (rDNA), Fibrinové lepidlo, Fibrinogen lidský, Imunoglobulin lidský normální, Prothrombinový komplex lidský.

Z nelékopisných farmaceutických aplikací spektrometrie v blízké infračervené oblasti je třeba zmínit kontrolu identity léčivých a pomocných látek (např. [6, 11, 19–21]) a léčivých přípravků (např. [12, 22, 23]) nebo na příkladu tablet obsahujících kyselinu acetylsalicylovou, nedestruktivní sledování stability léčivých přípravků [8], či kontrolu různých fyzikálních parametrů výchozích látek pro farmaceutický průmysl [24]. Jako příklady úspěšných kvantitativních analýz z posledních let lze uvést rychlé a nedestruktivní stanovení obsahu testosteronu v tenkých mukoadhezivních filmech s obsahem stanovované látky do 4 mg [25], anebo nedestruktivní stanovení účinných látek v tabletách bez nutnosti přípravy vzorku [26, 27], v příspěvku [26] při stanovení kyseliny acetylsalicylové i přímo v blistrových baleních s fólií z polypropylenu nebo polyvinylchloridu. V případě [27] byly tablety nízkoobsahové a obsahovaly 6 mg bromazepamu (3 % hmotnosti tablety), nebo 2 mg klonazepamu (pouze 1,2 % hmotnosti tablety). Přesnost a správnost výsledků byla přesto velmi dobrá [27]. V obdobných aplikacích při analýze léčiv dopadá spektrometrie v blízké infračervené oblasti ve srovnání se separačními metodami, jako je HPLC a další, mimo jiné díky své rychlosti a nenáročnosti na přípravu vzorku, velmi dobře [10]. Zajímavé možnosti nabízí spektrometrie v blízké infračervené oblasti rovněž při stanovení obsahu účinných látek v rostlinném materiálu bez jejich předchozí izolace [28]. V daném případě jde o stanovení obsahu sennosidů v upráškovaných listech nebo plodech kassie, přičemž referenční metodou byla HPLC [28].

Jistý lékárník v Německu [6, 20] použil spektrometrii v blízké infračervené oblasti k ověřování totožnosti přímo v lékárně a uvádí přes vysoké pořizovací náklady argumenty pro její výhodnost (např. výrazné snížení časových nároků na ověřování totožnosti léčivých a pomocných látek, není nutná úprava vzorků, nejsou

proLékaře.cz | 14.9.2025

potřebná zkoumadla). Nejde však o metodu použitelnou univerzálně. Umí sice rozlišit a identifikovat třebas různé ethery celulosy [19] anebo různé škroby a amylosy [29], nehodila se ale například k rozlišení olejů a k ověřování totožnosti anorganických solí [6, 20]. Mimoto vzhledem k pořizovací ceně vybavení pro spektrometrii v blízké infračervené oblasti, která je relativně vysoká, není pravděpodobné, že by našel mezi lékárníky v České republice následovníky. I pro naše podmínky však ukázal možnou cestu k dodávkám alespoň některých léčivých a pomocných látek do lékáren v baleních se zaručenou identitou, kontrolovanou spektrometrií v blízké infračervené oblasti u dodavatele po rozplnění přes uzavřený obal u každého jednotlivého balení bez jeho porušení. Nutným předpokladem (mimo změn v platné legislativě, která zatím ukládá povinnost ověřování identity obsahu dodaných balení léčivých a pomocných látek lékárnám) však je požadavek Státního ústavu pro kontrolu léčiv, jako oprávněné autority, na zajištění bezpečnosti tak zvaných zaručených balení léčivých a pomocných látek pro lékárny jejich budoucími výrobci tímto postupem, který v dané aplikaci nemá v současnosti reálnou alternativu v jiné, alespoň stejně dostupné, instrumentální analytické metodě.

LITERATURA

1. **Blanco, M. et al.:** Analyst, 1998; 123, 135R-150R.
2. **Reich, G.:** Adv. Drug Delivery Rev., 2005; 57, 1109-1143.
3. **Centner, V.:** CHEMagazín, 1999; 9 (1), 22-23.
4. **Sakudo, A. et al.:** Biochem. Biophys. Res. Commun., 2006, 341, 279-284.
5. **Plugge, W., Van Der Vlies, C.:** J. Pharm. Biomed. Anal., 1993; 11, 435-442.
6. **Schleiemacher, E.:** Pharm. Ztg., 1999; 144, 35-37.
7. **Škarka, P., Pazourek, K.:** Chem. Listy, 1990; 84, 175-183.
8. **Drennen, J. K., Lodder, R. A.:** J. Pharm. Sci., 1990; 79, 622-627.
9. **Ciurczak, E. W., Drennen, J. K. III (Eds.):** Pharmaceutical and Medical Applications of Near-Infrared Spectroscopy. New York, Marcel Dekker, 192 s.
10. **Quin, X.-Z.:** Process Control Qual., 1997; 10, 1-23.
11. **Molt, K.:** Nachr. Chem. Tech. Lab., 1995; 43, 330-336.
12. **Dempster, M. A. et al.:** Anal. Chim. Acta, 1995; 310, 43-51.
13. **Choc, P., PE Systems, Praha:** Osobní sdělení (2006).
14. **Štern, P., Friedecký, B.:** Klin. Biochem. Metabol., 1998; 6, 127-128.
15. **Corti, P. et al.:** Farmaco, 1993; 48, 3-20.
16. **Morisseau, K. M., Rhodes, C. T.:** Drug Dev. Ind. Pharm., 1995; 21, 1071-1090.
17. Český lékopis 1997, 1. díl. Praha, Grada Publishing, 1997, s. 143-145.
18. Český lékopis 2005, 1.–3.díl. Praha, Grada Publishing, 2005, 3249 s.
19. **Krämer, K., Ebel, S.:** Anal. Chim. Acta, 2000; 420, 155-161.
20. **Schleiemacher, E.:** Pharm. Ztg., 2003; 148 (13), 40-43.
21. **Vredenbregh, M. J. et al.:** Eur. J. Pharm. Biopharm., 2003; 56, 489-499.
22. **Herkert, T. et al.:** Eur. J. Pharm. Biopharm., 2001; 51, 9-16.
23. **Ulmschneider, M., Pénigault, E.:** Analusis, 2000; 28, 336-346.
24. **Dreassi, E. et. al.:** Analyst, 1995; 120, 1005-1008.
25. **Fountain, W. et al.:** J. Pharm. Biomed. Anal., 2003; 33, 181-189.
26. **Petri, J. et al.:** Pharmazie, 2005; 60, 743-746.
27. **Chalus, P. et al.:** Talanta, 2005; 66, 1294-1302.
28. **Molt, K. et al.:** Pharmazie, 1997; 52, 931-937.
29. **Rein, H.:** Dtsch.-Apoth. Ztg., 2000; 140 (50), 45-58.

Došlo 27. 3. 2006.
Přijato ke zveřejnění 30. 5. 2006.

prof. RNDr. Jan Šubert, CSc.
Strnadova 10, 628 00 Brno

Katalog kongresů, konferencí, sympozií a přednášek od **roku 2005** nevychází ve své tradiční tištěné podobě, ale elektronicky.
Akce odborných lékařských společností a spolků ČLS JEP najdete na adrese
www. cls.cz/katalog