

# Изучение возможности использования БИК-спектроскопии в анализе таблеток комбинированного противомикробного препарата

**Д.А. Верескун, О.Е. Родионова, А.В. Титова. Изучение возможности использования БИК-спектроскопии в анализе таблеток комбинированного противомикробного препарата**

Проведен сравнительный анализ различных серий таблеток олететрина одного производителя методом инфракрасной спектроскопии в ближней области (БИК-спектроскопия). Установлено, что выпускаемая продукция неоднородна и различается в зависимости от года производства; основными нарушениями технологии производства указанных таблеток являются плохое перемешивание таблетированной массы и некачественное покрытие оболочкой. Показано, что используемый метод БИК-спектроскопии совместно с хемометрическим анализом результатов является эффективным инструментом мониторинга качества конечной продукции.

**Vereskun D.A., Rodionova O.E., Titova A.V. A research into the possibility of using NIR spectroscopy for analyzing tablets of a combination antimicrobial agent**

A near infrared spectroscopy (NIR spectroscopy) comparative study of different batches of oletetrin tablets produced by one manufacturer was conducted. The samples were found to be heterogeneous and varied depending on the year of production; major violations of production technology were poor mixing of the tablet mass and inadequate coating. The article demonstrates that the method using NIR spectroscopy in combination with chemometric analysis of the results is an effective tool for monitoring the quality of final product.

**Ключевые слова:** олететрин, БИК-спектроскопия, хемометрические методы анализа, мониторинг качества продукции

**Keywords:** oletetrin, NIR spectroscopy, chemometric methods, monitoring the quality of products

## Введение

Метод ближней инфракрасной спектроскопии (БИК) широко используется в фармацевтической промышленности [1], для контроля входного сырья [2], контроля фармацевтического производства на различных стадиях [3], контроля конечной продукции, а также для выявления некачественных, поддельных препаратов и имеющих скрытые признаки нарушения технологии их производства (субстандартные препараты) [4—6]. С 2011 г. метод БИК используется в системе государственного контроля качества лекарственных средств (ЛС) на территории Российской Федерации [7]. БИК-метод совместно с хемометрической обработкой измерений позволяет быстро и эффективно выявлять некачественные препараты, оценивая ЛС целиком, а не его отдельные свойства, такие как количество действующего вещества, скорость растворимости и пр.

Целью исследования является изучение однородности производимой продукции на примере таблеток комбинированного противомикробного препарата с использованием БИК-спектроскопии и хемометрической обработки спектров.

Д.А. Верескун, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора  
О.Е. Родионова, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора,  
Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН  
А.В. Титова, ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора, ГБОУ ВПО  
«РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

## Объекты и методы исследования

**Исследуемые образцы.** В качестве объекта исследования был изучен комбинированный противомикробный препарат «Таблетки олететрина», содержащий тетрациклин и олеандомицин. Из 10 анализируемых серий первые пять, обозначенные как S01—S05, произведены в 2011 г., серии S06—S10 — в 2012 г. Образцы содержат 77,5 мг тетрациклина, 47,5 мг олеандомицина фосфата, а также вспомогательные вещества: тальк медицинский, крахмал картофельный, кальция стеарат, гипромеллозу, титана диоксид, краситель кислотный красный 2С, ванилин. Таблетки покрыты оболочкой, средняя масса таблетки — 215 мг. Все образцы представлены производителем для создания базы спектров ЛС для мобильной лаборатории и соответствуют требованиям нормативной документации.

**Измерения.** БИК-спектры получены на ИК-Фурье спектрометре МРА фирмы Bruker (Германия) [8] с помощью оптоволоконного датчика методом диффузного отражения с разрешением  $8\text{ см}^{-1}$  в диапазоне  $12\,500\text{—}4\,000\text{ см}^{-1}$ . Измерения проводились через прозрачную часть блистера (поливинилхлоридный слой). Так как диапазон  $12\,500\text{—}9\,000\text{ см}^{-1}$  малоинформативен, а диапазон  $4\,150\text{—}4\,000\text{ см}^{-1}$  сильно зашумлен, для исследования использовался рабочий диапазон  $9\,000\text{—}4\,150\text{ см}^{-1}$ .

**РИСУНОК 1. БИК-спектры таблеток олететрина и его компонентов в рабочем диапазоне 9 000–4 150 см<sup>-1</sup>**

Из каждой серии таблеток были отобраны случайным образом 10 таблеток, для каждой таблетки получены по три спектра, которые были усреднены.

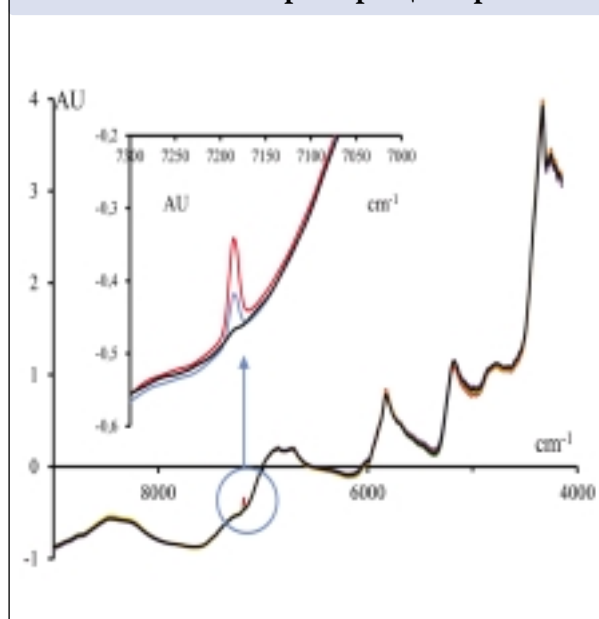
Дополнительно были получены спектры субстанций олеандомицина фосфата и тетрациклина, а также всех вспомогательных веществ. Исходные спектры таблеток и действующих веществ приведены на рисунке 1.

**Обработка результатов.** Спектры сравнивались визуально и обрабатывались с применением хемометрических методов анализа, таких как метод главных компонент и процедура IDENT.

Метод главных компонент (МГК) [9] позволяет наглядно проанализировать взаимное расположение образцов или их групп. В исследовании этот метод используется для предварительной характеристики накопленных спектров.

Процедура IDENT из стандартного пакета OPUS 7.2 использовалась для верификации.

Верификация — это процедура подтверждения того, что исследуемый образец принадлежит эталонному классу. В нашем случае при верификации надо подтвердить или опровергнуть, что исследуемая таблетка схожа с таблетками того же ЛС, произведенного тем же производителем. Для проведения процедуры верификации собираются образцы таблеток нескольких серий, произведенных в разное время. БИК-спектры этих таблеток образуют обучающий набор, который используется для построения модели. При этом желательно, чтобы таблетки, собранные в обучающий набор, максимально полно представляли возможные вариации их производства. Процедура IDENT оценивает расстояние между средним спектром модели и спек-

**РИСУНОК 2. Спектры образцов серии S01**

ром нового образца. Если эта величина меньше расчетного значения, то образец принимается за свой, если больше — за чужой.

Перед обработкой исходные спектры сглаживались и нормализовались.

## Результаты и обсуждение

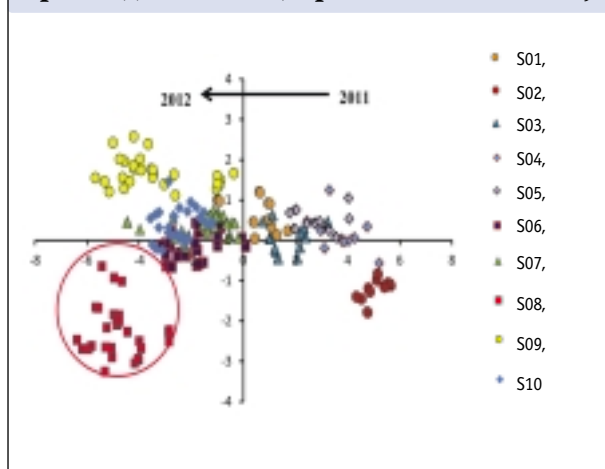
**Визуальный анализ спектров.** Визуальный анализ спектров показал (рис. 2), что образцы из серии S01 содержат разное количество талька, о чем свидетельствует характерный для талька пик на длине волны 7 183 см<sup>-1</sup>. Тальк как вспомогательное вещество предусмотрен в рецептуре ЛС, однако в некоторых таблетках из серии S01 он отсутствует. Это может быть следствием плохого перемешивания, т. е. являться нарушением технологии производства.

**Анализ всего набора спектров.** Применение МГК позволяет оценить однородность образцов, выявить основные закономерности, а также обнаружить выпадающие образцы. Для этого используется график счетов, т. е. представление изучаемых образцов в пространстве главных компонент. На рисунке 3 видно, что серии S01—S05, произведенные в 2011 г., отличаются от серий S06—S10, произведенных в 2012 г. Среди серий 2011 г. выделяется серия S02, которая лежит в стороне от серий того же года.

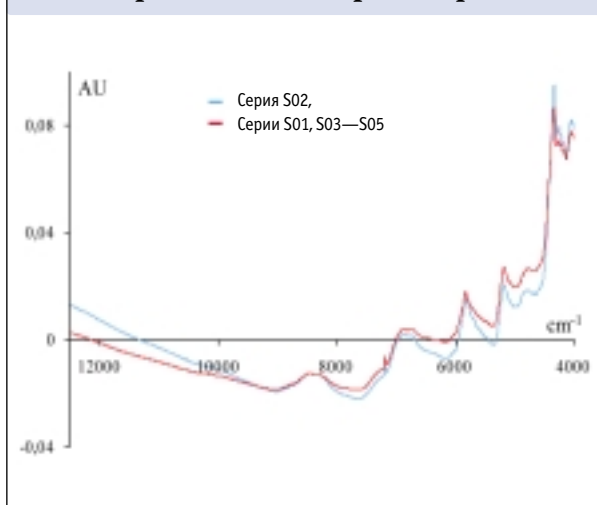
Для выявления причины отклонения серии S02 от остальных серий, выпущенных в 2011 г., было проведено усреднение спектров образцов серий S01, S03—S05 и отдельно серии S02.

Из рисунка 4 видно, что основные полосы поглощения в спектре серии S02 совпадают со средним спек-

**РИСУНОК 3. МГК-анализ. Взаимное расположение серий таблеток (серии S01–S05 произведены в 2011 г., серии S06–S10 – в 2012 г.)**



**РИСУНОК 4. Визуальное сравнение средних спектров эталонных серий и серии S02**



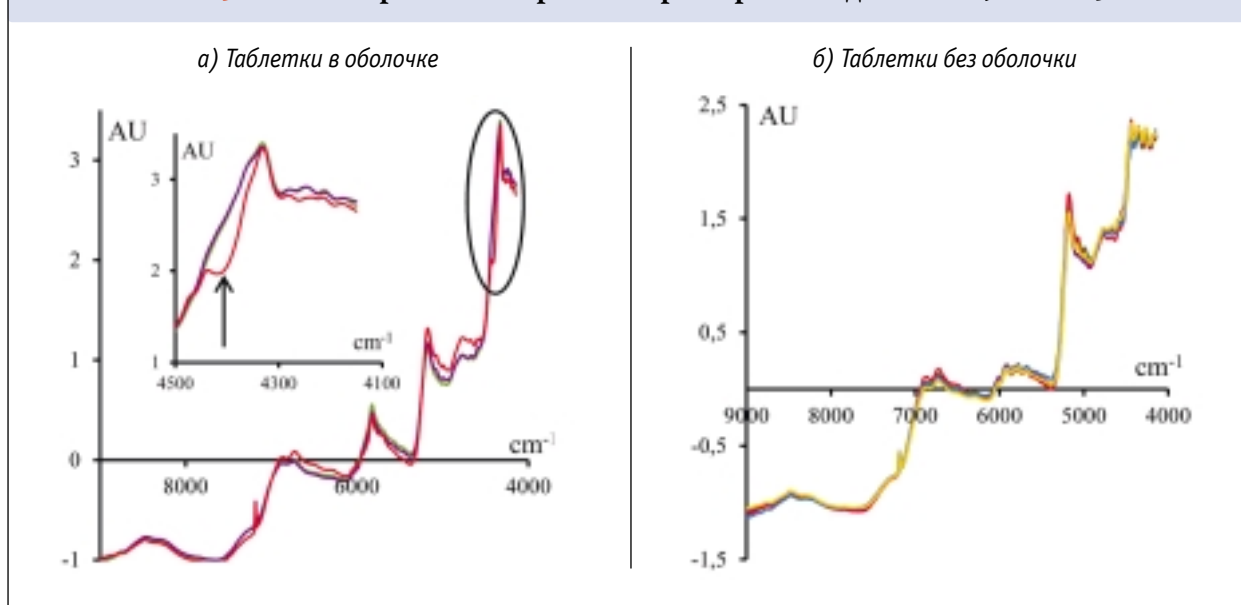
ром серий, выпущенных в 2011 г., однако форма базовой линии спектра S02 существенно отличается от формы базовой линии остальных серий. Это может быть обусловлено различием физических свойств образцов, например, плотностью прессования.

Особое положение занимает серия S08, которая сильно отличается от образцов всех остальных серий. Визуальный анализ исходных спектров (рис. 5 а) позволил объяснить эти различия: у спектров серии S08 имеется пик на длине волны  $4\,436\text{ см}^{-1}$  (рис. 5 а), который не виден на спектрах образцов из других серий. Можно предположить, что это пик смеси олеандомицина фосфата и тетрациклина (рис. 1. б), а таблетки серии S08 имеют некачественное покрытие оболочкой.

**Дополнительный эксперимент.** Для подтверждения наших предположений было взято по одной таблетке каждой серии, и с них была удалена пленочная оболочка. У всех образцов, кроме образца серии S08, оболочка снималась тонкой пленкой. У образца S08 оболочка была соскоблена, т. к. не представляла собой пленку. Затем были сняты спектры таблеток без оболочки (рис. 5. б).

По результатам измерений видно, что спектры таблеток разных серий имеют схожие пики на длине волны  $4\,436\text{ см}^{-1}$ . Таким образом, можно сделать вывод, что таблетки разных серий не различаются по составу, но в серии S08 была нарушена технология нанесения пленочного покрытия.

**РИСУНОК 5. БИК-спектры таблеток разных серий в рабочем диапазоне  $9\,000\text{--}4\,150\text{ см}^{-1}$**



## Результаты верификации

С учетом результатов предварительного анализа образцы серий S03—S07, S09, S10 были включены в обучающий набор и использованы для построения модели верификации. Серии S01, S02, S08 использовались в качестве проверочных образцов. Серия S02 не вошла в обучающий набор в результате предварительного МГК-анализа. Серия S08 была особо выделена, т. к. таблетки этой серии имеют некачественное покрытие. Часть таблеток серии S01 не содержит талька.

Результаты верификации с помощью процедуры IDENT приведены в таблице 2. Для каждой из проверяемых серий показано, какой процент образцов, входящих в серию, правильно классифицируется, т. е. относится к эталонному классу.

По результатам верификации можно заключить, что все образцы серии S01 классифицируются как при-

являются еще менее обнадеживающими (табл. 3).

Таким образом, учитывая неоднородность производимой продукции, для построения моделей, которые при скрининге качества таблеток олететрина не давали бы ложноотрицательный результат, необходимо пополнять обучающий набор образцами, произведенными в текущем году. Для того чтобы модель не содержала избыточного числа образцов, старые образцы по мере окончания их срока годности надо исключать из обучающего набора и перестраивать модель.

## Выводы

В результате исследования можно сделать следующие выводы:

1. Выявлена неоднородность производства таблеток олететрина, что влечет изменения спектральных свойств таблеток от года к году.

<b>ТАБЛИЦА 1. Результаты верификации для серий S1, S2, S8 (обучающий набор: серии S3—S7, S9, S10)</b>		
Доверительный интервал, %	Серия	Положительный результат, %
99	S01	100
	S02	70
	S08	36,67
95	S01	100
	S02	16,67
	S08	16,67

надлежащие эталонному классу, несмотря на отсутствие талька в таблетках этой серии. Образцы серий S02 и S08 сильно отличаются от всех остальных серий.

При такой неоднородности продукции возникает вопрос, можно ли собрать образцы, произведенные в одном году, в обучающий набор и использовать его для построения рабочей модели. Будет ли построенная модель правильно классифицировать образцы, произведенные позже, либо модель надо расширять для того, чтобы при рутинном анализе не получать ложноотрицательный результат?

Для ответов на эти вопросы были построены две модели. В первой модели обучающий набор состоял из серий S01, S03—S05 (произведенных в 2011 г.), а проверочный набор содержал все остальные серии. Результат верификации для проверочного набора приведен в таблице 2. Вторая модель была построена с использованием образцов серий S06, S07, S09 и S10 (производство 2012 г.), остальные серии были включены в проверочный набор. Результаты верификации

<b>ТАБЛИЦА 2. Результаты верификации для серий S02, S06—S10 (обучающий набор: серии S01, S03, S04, S05)</b>		
Доверительный интервал, %	Серии	Положительный результат, %
99	S02	73,33
	S06—S07	6,67
	S08—S10	0
95	S02	10
	S06—S10	0

2. В серии S01 выявлено отсутствие талька у большей части измеренных таблеток, предусмотренного прописью препарата.

3. Серия S02, несмотря на внешнее сходство с остальными сериями, лежит отдельно в пространстве главных компонент и при отнесении ее в проверочный набор не воспринимается моделью как своя, т. е. дается ложноотрицательный результат. Изменение формы базовой линии спектров S02 по сравнению со спектрами остальных серий свидетельствует об изменении физических свойств образцов, например, о нарушении условий в процессе прессования.

4. Серия S08 резко отличается от всех остальных серий за счет измененных свойств оболочки. При этом ядро таблетки схоже с ядрами таблеток других серий, и концентрации действующих веществ лежат внутри допустимых границ.

5. Использование БИК-спектроскопии совместно с хемометрическим анализом результатов позволяет быстро выявлять различные нарушения технологии про-

**ТАБЛИЦА 3. Результаты верификации для серий S01—S05, S08 (обучающий набор: серии S06, S07, S09, S10)**

Доверительный интервал, %	Серии	Положительный результат, %
99	S01	10
	S02—S05, S08	0
95	S01	10
	S02—S05, S08	0

изводства, которые не выявляются методами, указанными в нормативной документации. Представленный метод является эффективным инструментом мониторинга качества конечной продукции, позволяющим выявлять лекарственные препараты со скрытыми признаками нарушения процесса их производства.

#### ИСТОЧНИКИ

1. Roggo Y, Chalus P, Lene Maurer L, Lema-Martinez C, Edmond CA, Jent N. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. J. Pharm. Biomed. Anal., 2007, 44: 683–700.
2. Rodionova OYe, Sokovikov YaV, Pomerantsev AL. Quality control of packed raw materials in pharmaceutical industry. Anal. Chim. Acta, 2009, 642: 222–227.
3. Pomerantsev AL, Rodionova OYe. Process analytical technology: a critical view of the chemometricians. J. Chemometrics, 2012, 26: 299–310.
4. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Титова А.В. Метод ближней ИК-спектроскопии в системе контроля качества лекарственных средств (обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2010, 1: 63–67.
5. Rodionova OYe, Pomerantsev AL. NIR based approach to counterfeit-drug detection. Trends Anal. Chem., 2010, 29: 781–938.
6. Rodionova OYe, Balyklova KS, Titova AV, Pomerantsev AL. Quantitative risk assessment in classification of drugs with identical API content. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2014, 98: 186–192.
7. Косенко В.В., Трапкова А.А., Тарасова С.А. Организация государственного контроля качества лекарственных средств на базе федеральных лабораторных комплексов. Вестник Росздравнадзора, 2012, 6: 17–27.
8. Универсальный анализатор МРА [Электронный ресурс] сайт компании Bruker. 2015. URL: <http://www.bruker.com/ru/products/infrared-near-infrared-and-raman-spectroscopy/ft-nir/mpa/overview.html> (дата обращения: 10.01.2015).
9. Померанцев А.Л. Хемометрика в Excel: учебное пособие. Томск: изд-во ТПУ, 2014. 435 с.

## НОВОСТИ

### МОСКОВСКАЯ АПТЕКА ОШТРАФОВАНА НА ОДИН МИЛЛИОН РУБЛЕЙ

В ходе контрольной проверки аптечной организации ООО «Еврофармекс» (г. Москва) территориальным органом Росздравнадзора по Москве и Московской области выявлен факт продажи препарата Золадекс серии КР031, который произведен для реализации в Турецкой Республике, не ввозился на территорию Российской Федерации в установленном порядке и не проходил обязательную процедуру подтверждения соответствия. В связи с этим территориальный орган Росздравнадзора по Москве и Московской области составил в отношении ООО «Еврофармекс» протокол об административной ответственности по статье 6.33 КоАП РФ и передал материалы проверки в суд. Рассмотрев предоставленные Росздравнадзором документы, Арбитражный суд города Москвы постановил привлечь аптечную организацию ООО «Еврофармекс» к административной ответственности по ч. 1. ст. 6.33 КоАП РФ в виде оплаты штрафа размером в 1 млн руб. Федеральным законом от 31.12.2014 №532-ФЗ в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях введена новая статья 6.33 «Обращение фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и оборот фальсифицированных биологически активных добавок», которая устанавливает административную ответственность за обращение фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств и медицинских изделий.

### В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН НА 500 ТЫС. РУБЛЕЙ ОШТРАФОВАНО ООО «КОНМЕТ» ЗА ПРОДАЖУ ФАЛЬСИФИЦИРОВАННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ

В связи с обращением ГБУЗ РБ КБ №1 города Стерлитамак в Росздравнадзор на предмет сомнения в подлинности поставленных в больницу медицинских изделий, предназначенных для лечения переломов черепно-лицевой кости, Территориальный орган Службы по Республике Башкортостан провел внеплановую проверку поставщика медизделий — ООО «Конмет». В ходе проверки образцы медицинского изделия — имплантата костного матрикса, синтетического — были направлены в ФГБУ ВНИИИМТ Росздравнадзора для проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности. Результаты испытаний подтвердили, что поставленные в больницу медизделия являются фальсификатом. В связи с этим Территориальный орган Росздравнадзора по Республике Башкортостан возбудил в отношении ООО «Конмет» административное дело по ст. 6.33 КоАП РФ («Обращение фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий») и передал материалы проверки в суд. Рассмотрев предоставленные документы и доказательства, Арбитражный суд Республики Башкортостан признал претензии Росздравнадзора обоснованными и привлек ООО «Конмет» к административной ответственности в виде уплаты штрафа размером в 500 тыс. руб. Решение Арбитражного суда Республики Башкортостан вступило в законную силу.

[www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)