

УДК 543.421, 54.061, 543.42.062

Е. М. Басова, Н. А. Полотнянко**Стратегия выявления возможной фальсификации лекарственных препаратов на примере таблеток «Ацетилсалициловая кислота» и «Парацетамол»**

Предложен протокол для выявления возможной фальсификации лекарственных препаратов. Протокол включает четыре этапа: 1) идентификация действующих веществ в одном препарате каждого торгового наименования путем выполнения качественных реакций на функциональные группы; 2) количественное определение содержания действующих веществ в исследованных на первом этапе образцах; 3) исследование всех имеющихся лекарственных препаратов методами инфракрасной (ИК) спектроскопии и/или спектроскопии комбинационного рассеяния (КР) и выполнение визуального сравнения спектров; 4) обработка матрицы ИК- и/или КР-спектров всех образцов хемометрическими методами. Протокол апробирован на примере таблеток «Ацетилсалициловая кислота» двух производителей (шесть серий) и «Парацетамол» четырех производителей (четыре серии) с использованием КР-спектров и метода главных компонент.

Ключевые слова: фальсификация лекарств, спектроскопия комбинационного рассеяния, метод главных компонент, ацетилсалициловая кислота, парацетамол

Об авторах

Басова Елена Михайловна – доктор химических наук, профессор кафедры химии, новых технологий и материалов государственного университета «Дубна».

Полотнянко Наталья Александровна – кандидат химических наук, доцент кафедры химии, новых технологий и материалов государственного университета «Дубна». E-mail: polot.nat@gmail.com. 141980 г. Дубна ул. Дубненская наб., д. 3.

Проблема фальсификации лекарственных средств в настоящее время очень актуальна. В большинстве случаев подделки не равноценны настоящим лекарственным препаратам по качеству, биохимическим показателям, терапевтическому эффекту и могут нанести вред здоровью человека. Ни одно государство не имеет универсальной защиты своих граждан и фармацевтического бизнеса от посягательств фальсификаторов. По данным ассоциации международных фармацевтических производителей на долю подделок приходится 5–7% фармацевтического рынка развитых стран. По мнению экспертов, более 10% всех лекарственных средств на мировом фармацевтическом рынке являются фальсифицированными. Подделывают все: и дешевые лекарства от головной боли, и дорогостоящие препараты против онкологических заболеваний, и оригинальные препараты, и воспроизведенные препараты (дженерики). Приобрести поддельные препараты можно и в уличных киосках, и в интернет-магазинах, и в лицензированных аптеках, однако вероятность покупки фальсификата через интернет все-таки выше.

Следует различать понятия некачественных, фальсифицированных и контрафактных лекарственных средств [1]. Фальсифицированное лекарственное средство сопровождается ложной информацией о его составе и/или производителе. Недоброкачественное лекарственное средство не соответствует требованиям фармакопейной статьи либо (в случае ее отсутствия) требованиям нормативной документации. Контрафактное лекарственное средство находится в обороте с нарушением гражданского законодательства.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) доля фальсификатов в разных странах может составлять от одного до нескольких десятков процентов объема всего рынка лекарств [2]. Для жителей РФ наиболее актуален вопрос, сколько фальсифицированных препаратов находится на российском рынке? Однозначного ответа на него нет. В интернете можно встретить оценки, согласно которым реальная доля фальсификата на рынке варьируется в пределах от 10 до 40%. Официальная статистика представлена Росздравнадзором. В 2017 г. доля изъятых серий лекарственных средств, качество которых не отвечало установленным требованиям, соста-

вила всего 0,34% от общего количества серий, поступивших в обращение [3]. Следует отметить, что это единственный отчет Росздравнадзора, в котором приводятся данные, отнесенные к общему числу поступивших в продажу серий. Во всех остальных случаях можно только оценить долю фальсификатов среди изъятых из обращения серий. Так, в результате проведенных Росздравнадзором мероприятий за 2019 г. было изъято из обращения 738 серий лекарственных средств, качество которых не отвечает установленным требованиям. Из изъятых серий на фальсифицированные препараты, фальсифицированные фармацевтические субстанции и препараты, изготовленные из них, приходится 22 серии, что составляет 2,98%.

На рис. 1, 2 представлены диаграммы динамики выявления недоброкачественных и фальсифицированных лекарственных средств

за период 2007–2019 гг. [4; 5]. Видно, что наблюдается уменьшение числа выявленных недоброкачественных и особенно фальсифицированных лекарственных препаратов. С 1 июля 2020 г. в РФ введена обязательная маркировка лекарств с помощью QR-кода, что должно привести к сокращению поступления фальсифицированных, контрафактных препаратов и «серого» импорта на фармацевтический рынок. По данным многих экспертов, доля фальсифицированных лекарственных средств в России может достигать 12%, однако показатель выявленных фальсификатов нельзя отождествлять с фактическим объемом поддельных препаратов на рынке, поскольку в большинстве случаев отделить подделку от настоящего лекарства возможно только в специализированных лабораториях при полном химическом анализе.

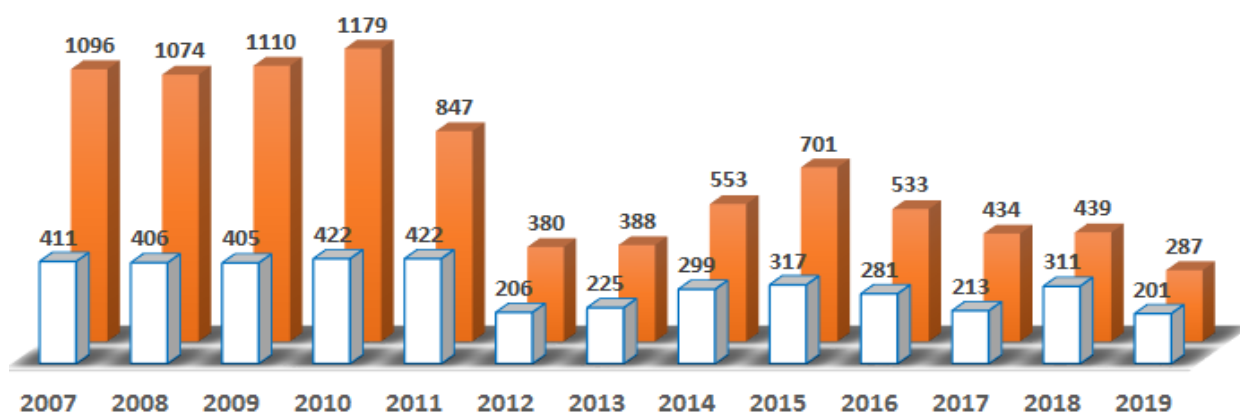


Рис. 1. Динамика выявления недоброкачественных лекарственных средств за период 2007–2019 гг., закрашенные столбцы – количество торговых наименований, не закрашенные – количество серий [4; 5]

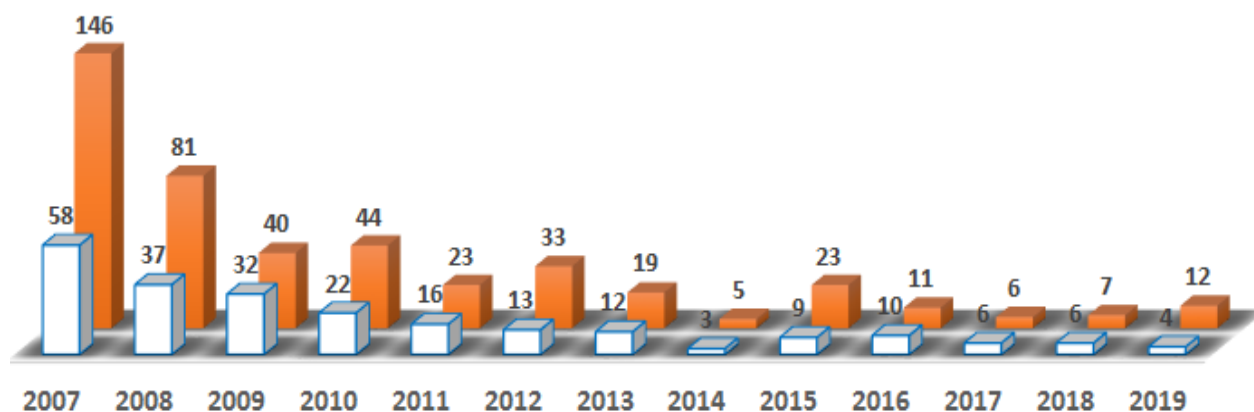


Рис. 2. Динамика выявления фальсифицированных лекарственных препаратов за период 2007–2019 гг., закрашенные столбцы – количество торговых наименований, не закрашенные – количество серий [4; 5]

Цель настоящей работы – разработка протокола для выявления возможной фальсификации лекарственных препаратов. В качестве объектов исследования выбраны препараты жаропонижающего, анальгезирующего и противовоспалительного действия, содержащие в качестве активных веществ парацетамол (N-(4-гидроксифенил)ацетамид, 4-ацетаминофенол, ПАР) и ацетилсалициловую кислоту (аспирин, 2-ацетилоксибензойная кислота, АСК). Препараты, содержащие АСК и/или ПАР, известны давно, но и сейчас их широко используют практикующие врачи, они входят в список важнейших лекарственных препаратов ВОЗ и в перечень жизненно необходимых лекарственных средств в РФ.

Экспериментальная часть

В работе использовали ПАР производства "Molekula" (98%) и АСК производства "Sigma-Aldrich", формалин, этанол (96%),

конц. H_2SO_4 и растворы 0,1000 М NaOH, 2М HCl, $FeCl_3$ (3%), HNO_3 (20%), 2М H_2SO_4 . Взвешивали на аналитических весах AW220 ("Shimadzu", Япония).

Спектры комбинационного рассеяния регистрировали на портативном анализаторе "RaPort" (ИнСпектр, Россия), оснащенном лазером с длиной волны 532 нм, в спектральном диапазоне 140–4000 cm^{-1} . Время экспозиции 10 с, мощность лазера 40 мВт, ширина входной щели 400 мкм. Были сняты спектры двух таблеток из блистера каждой серии препаратов. Основная информация о составе, изготовителе и серии производства таблеток, а также нумерация образцов, используемая далее в тексте, приведены в табл. 1. Чтобы снять КР-спектры стандартных образцов АСК и ПАР, готовили диски массой 200 мг с помощью пресс-формы.

Таблица 1. Исследуемые лекарственные препараты

№ образца	Препарат	Изготовитель	Серия	Состав (мг в таблетке)
1а 1б 1в 1г	Ацетилсалициловая кислота	ОАО «Фарм-стандарт-Лексредства», г. Курск	2651118 (а) 2807118 (б) 120817 (в) 730419 (г)	АСК (500,0), крахмал картофельный (72,1), лимонная кислота (0,2), стеариновая кислота (6,0), тальк (12,7), диоксид кремния коллоидный (аэросил) (3,0), карбоксиметилкрахмал натрия (6,0)
2	Ацетилсалициловая кислота	ЗАО «ПФК Обновление», г. Новосибирск	230818	АСК (500,0), крахмал картофельный (83,632), моногидрат лимонной кислоты (0,168), тальк (16,2)
3	Парацетамол-УБФ	ОАО «Уралбиофарм», г. Екатеринбург	100718	ПАР (500,0), крахмал картофельный (26,66), стеариновая кислота (5,5), патока крахмальная (14,94), желатин (2,9)
4	Парацетамол	ОАО «Фарм-стандарт-Лексредства», г. Курск	991018	ПАР (500,0), крахмал картофельный, кроскармеллоза натрия, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский), стеариновая кислота, тальк
5	Парацетамол медисорб	АО «Медисорб», г. Пермь	105092018	ПАР (500,0), крахмал картофельный, повидон К-17 (поливинилпирролидон низкомолекулярный), тальк, стеариновая кислота
6	Парацетамол	ЗАО «ПФК Обновление», г. Новосибирск	1750518	ПАР (500,0), крахмал картофельный (28,0), стеариновая кислота (1,1), повидон низкомолекулярный (16,5), стеарат магния (4,4)

КР-спектры обрабатывали с помощью программного обеспечения "Unscrambler" [6]. Сначала в "Excel" создавали исходную матрицу спектров всех образцов, снятых в двукратной повторности. Затем спектры обрезали до 3337 cm^{-1} (чтобы исключить излишнюю обработку данных, т.к. за пределами этого диапа-

зона пики отсутствовали) и опускали к нулевой линии. Далее проводили усреднение двух спектров каждой серии для всех торговых наименований. В результате получали матрицу интенсивностей КР-спектров, содержащую 9 строк (образцы) и 2590 столбцов (значения волновых чисел).

Результаты и их обсуждение

Предложенный в настоящей работе протокол оценки возможной фальсификации лекарственных препаратов состоит из четырех этапов:

1) идентификация действующих веществ в одном препарате каждого торгового наименования с помощью качественных реакций на функциональные группы;

2) количественное определение содержания действующих веществ в исследованных на первом этапе образцах;

3) исследование всех имеющихся лекарственных препаратов методами инфракрасной (ИК) спектроскопии и/или спектро-

скопии комбинационного рассеяния (КР) и выполнение визуального сравнения спектров;

4) обработка матрицы ИК- и/или КР-спектров всех образцов хемометрическими методами.

Идентификация действующих веществ. На первом этапе провели идентификацию ПАР и АСК в *одном препарате* каждого торгового наименования («Ацетилсалициловая кислота», образец № 1а и «Парацетамол», образец № 2). Выполняли качественные реакции на функциональные группы действующих веществ лекарственных препаратов, структурные формулы которых приведены на рис. 3.

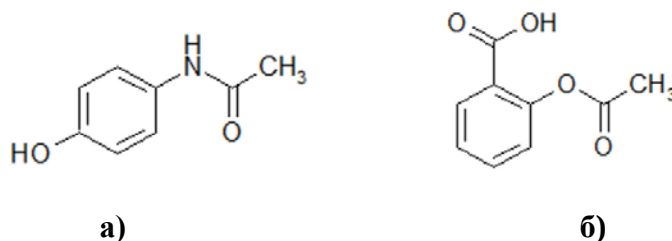


Рис. 3. Структурные формулы ПАР (а) и АСК (б)

Для этого 2–3 таблетки препаратов измельчали и растирали до порошкообразного состояния в агатовой ступке, навески (0,2–0,4 г в зависимости от реакции) препаратов помещали в пробирки, добавляли по 8 мл этанола, встряхивали вручную 5 мин, центрифугировали, надосадочную жидкость сливали в пробирку или фарфоровую чашку и оставляли до полного испарения жидкости. Выбор этанола для извлечения АСК и ПАР был обусловлен их высокой растворимостью: 24,4 и 19,061 г в 100 г растворителя соответственно [7]. Затем проводили качественные реакции на отдельные функциональные группы, результаты представлены в табл. 2. Результаты качественного анализа показали, что изученные образцы лекарственных препаратов содержат заявленное действующее вещество и, следовательно, не является «препаратом-пустышкой» или «препаратом-имитатором». В «*препарате-пустышке*» активное вещество заменяют нейтральным компонентом (тальк, сода, мел) с добавлением натуральных красителей до достижения совпадения с окраской оригинального препарата. В «*препарате-имитаторе*» действующее вещество заменяют

более простым и дешевым, которое может иметь совершенно другой терапевтический эффект.

Однако существует и третья группа фальсификатов – «*измененные лекарства*», которые содержат действующие вещества, но в меньших или больших концентрациях, чем заявлено на упаковке и соответствует данной торговой марке. Поэтому на втором этапе выполняют количественное определение содержания действующих веществ в исследованных на первом этапе образцах.

Количественное определение содержания действующих веществ. В настоящее время и в РФ, и за рубежом определение содержания активного компонента фармацевтической продукции (контроль качества) проводят с использованием методов, описанных в статьях государственной фармакопеи, основным из которых является высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Применение ВЭЖХ требует дорогостоящего оборудования и расходных материалов, которые есть не в каждой аналитической лаборатории, а само выполнение анализа занимает длительное время.

Таблица 2. Качественное определение ПАР и АСК в таблетках

Лекарственный препарат	Реагент	Эффект	Структурный элемент
Парацетамол	FeCl ₃	синее окрашивание раствора	фенольный гидроксил
	H ₂ SO ₄ конц., H ₂ O	запах уксусной кислоты	сложно-эфирная группа
	HNO ₃	оранжево-коричневое окрашивание раствора	фенольная структура
Ацетилсалициловая кислота	NaOH (нагревание), H ₂ SO ₄ разб. + FeCl ₃	белый осадок	салициловая кислота
		бледно-фиолетовое окрашивание раствора	фенольный гидроксил
	H ₂ SO ₄ конц., H ₂ O формалин	запах уксусной кислоты	сложно-эфирная группа
		розовое окрашивание раствора	салициловая кислота

В фармакопейной статье [7] рекомендовано определять АСК в фармацевтической субстанции методом кислотно-основного титрования. Метод простой, доступный, экономичный и экспрессный. В литературе имеется публикация по определению АСК в препаратах пяти производителей этим методом [8]. При этом никаких доказательств в пользу этого предположения авторы не привели. Полученная процентная мера правильности варьировалась от 72,08% (производитель ОАО «Дальхимфарм») до 98,02% (“York”, США). Заниженные результаты авторы объяснили мешающим влиянием вспомогательных веществ, например, аскорбиновой кислоты [8]. Аскорбиновой кислоты в изученных нами препаратах нет, а содержание вспомогательных органических кислот в 1000 раз меньше, чем АСК (табл. 1). Следовательно, количество NaOH, которое может прореагировать со вспомогательными веществами, будет на уровне погрешности измерения. Наиболее вероятно, что полученные в работе [8] заниженные результаты обусловлены неполнотой извлечения АСК из таблеток. Известно, что в процессе производства таблеток лекарственные и вспомогательные вещества подвергаются воздействию трения при измельчении, перемешивании, гранулировании, давления при прессовании, повышенных температур и влаги. При этом компоненты твердой смеси способны к межмолекулярным взаимодействиям различного характера. Поэтому для увеличения эффективности извлечения АСК из таблеток этанолом использовали ультразвуковую (УЗ) обработку.

Метод [7] основан на растворении точной навески субстанции в нейтрализованном по фенолфталеину и охлажденном до температуры 8–10 °С этаноле и титровании раство-

ром гидроксида натрия до появления розового окрашивания. Мы немного изменили эту методику. Титровали навеску АСК ~0,25 г, а не 0,5 г, как в [7]. Сначала навеску препарата растворяли в 10,00 мл холодного этанола (температуру 8–10 °С создавали в бане из воды со льдом), добавляли индикатор фенолфталеин и титровали раствором гидроксида натрия, на титрование затратили V₁ мл. Затем проводили холостой опыт, титруя в тех же условиях 10,00 мл этанола раствором гидроксида натрия в присутствии фенолфталеина, на титрование затратили V₂ мл. Массу аспирина (x) рассчитывали по формуле:

$$x(\text{г}) = (V_1 - V_2) \cdot c(\text{NaOH}) \cdot 180,15 \cdot 10^{-3}.$$

Объем V₂ зависел от применяемого этанола и составлял 0,10–0,15 мл. Процентную меру правильности определяли по формуле:

$$R(\%) = x/x_{\text{ист}} \cdot 100.$$

Отработку методики проводили, титруя чистую АСК фирмы “Sigma-Aldrich”. Навеску растворяли при ручном перемешивании в течение ~5 мин. Найдено 101,1±0,1% (n = 6, P = 0,95) АСК.

Для определения аспирина в таблетках «Ацетилсалициловая кислота» производства ЗАО «ПФК Обновление» 2 таблетки взвешивали и тщательно перетирали в агатовой ступке. Для анализа брали навески массой ~0,25 г и растворяли в 10,00 мл 96%-ного этанола. Объект анализа представлял собой раствор с белым осадком.

Изучено влияние продолжительности (5, 10 и 20 мин) и температуры УЗ-обработки [8–10 (вода со льдом), 20 (комнатная) и 40 °С] на эффективность извлечения. Найденные при титровании значения массы пересчитывали на содержание АСК в одной таблетке. Результа-

ты представлены в табл. 3. Видно, что наименьшее количество АСК найдено после обработки в УЗ ванне при 8–10 °С в течение 5 мин, наибольшее – при 40 °С в течение 20 мин. Таким образом, оптимальным условием является обработка суспензии в течение 20 мин при температуре 40 °С с последующим немедленным охлаждением до 8–10 °С. Найденное содержание АСК в таблетке соответствует заявленному производителем, процентная мера правильности 99,64%.

Таблица 3. Результаты определения аспирина в таблетках «Ацетилсалициловая кислота» ЗАО «ПФК Обновление» (образец № 2) при различных условиях УЗ обработки (500 мг АСК в таблетке, точная навеска ~0,25 г)

№	t, мин	T, °С	Найдено в таблетке (x), г	R, %
1	5	8–10	0,4792	95,80
2	5	20	0,4884	97,68
3	10	20	0,4869	97,38
4	5	40	0,4891	97,82
5	10	40	0,4739	94,78
6	20	40	0,4977	99,64

Таким образом, совпадение найденного и заявленного производителем содержания АСК может свидетельствовать, что проанализированный образец таблеток «Ацетилсалициловая кислота» ЗАО «ПФК Обновление» (образец № 2) не является «измененным лекарством».

Тем не менее, совпадение результатов анализа и заявленного производителем содержания еще не позволяет однозначно отнести лекарственный препарат к действительно оригинальному, поскольку существует четвертая, самая качественная группа подделок – «препараты-копии». Однако «препараты-копии» не менее опасны для здоровья потребителей, чем предыдущие три группы фальсификатов: поскольку производители использовали фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества неизвестного качества, отсутствуют гарантии контроля качества производства в соответствии со стандартом GMP, применение таких препаратов может вызвать нежелательные последствия.

Исследование всех имеющихся лекарственных препаратов методами ИК- и/или КР-спектроскопии и выполнение визуального сравнения спектров. Известно, что ИК-спектроскопия в ближней области является широко используемым методом экспресс-

анализа лекарственных средств, она включена в фармакопеи многих стран. Росздравнадзор для контроля качества лекарственных средств с целью выявления недоброкачественных и фальсифицированных лекарств также применяет ИК-спектроскопию [4; 5].

Поэтому на третьем этапе были сняты КР-спектры 9 лекарственных препаратов (см. табл. 1) и проведено их визуальное сравнение. На рис. 4 представлены КР-спектры 5 образцов таблеток «Ацетилсалициловая кислота» двух производителей. Видно, что спектры 4-й серий производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства» и образца «ПФК Обновление» очень похожи между собой по положению (волновым числам) и интенсивностям пиков, принадлежащим действующему веществу. Различие наблюдается только в области менее 250 см⁻¹, где, вероятно, происходит наложение пиков вспомогательных веществ на пики действующего вещества.

КР-спектры всех образцов таблеток «Парацетамол» также очень похожи (рис. 5), наблюдается широкая интенсивная полоса в области менее 250 см⁻¹. При сравнении данных по составу лекарственных препаратов (табл. 1) установлено, что общими вспомогательными веществами почти во всех таблетках являются картофельный крахмал, тальк, стеариновая кислота.

Даже простой визуальный анализ ИК-спектров таблеток АСК разных производителей [9] выявил незначительные различия в спектрах таблеток одной серии и одного производителя, что свидетельствовало о неоднородности выпускаемой продукции. В целом, расхождения в спектрах некоторых образцов одного торгового наименования могут быть связаны как с различием вспомогательных веществ у разных производителей (что должно быть отражено в инструкции), так и с фальсификацией («препарат-копия»).

Не наблюдается сильных различий в КР-спектрах таблеток из одного блистера, что продемонстрировано на примере таблеток ОАО «Фармстандарт-Лексредства», образец № 1a (рис. 6).

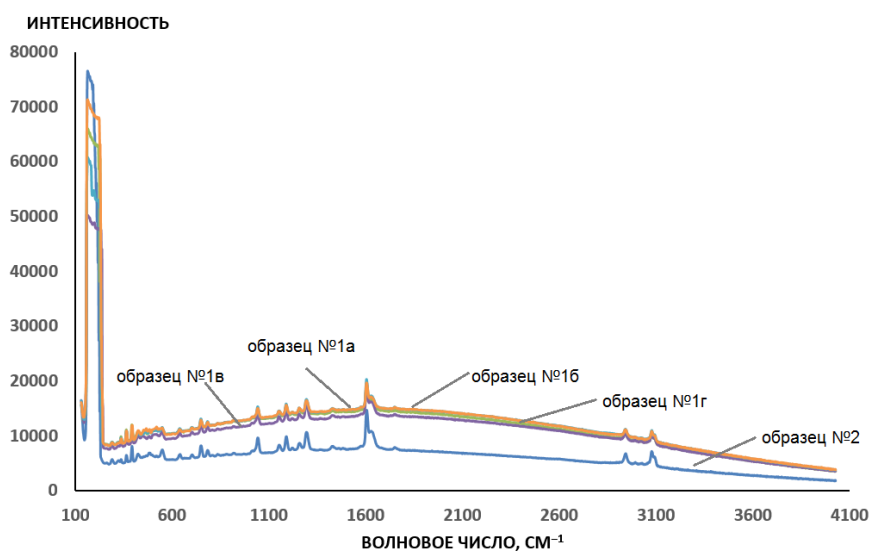
Проведено отнесение пиков в КР-спектрах таблеток (рис. 4a, 5a) с колебаниями соответствующих функциональных групп и структурных фрагментов, которые проявляются в спектрах стандартных образцов АСК и ПАР (рис. 4б и 5б), результаты представлены в табл. 4. Видно, что в КР-спектрах табле-

ток «Ацетилсалициловая кислота» и «Парацетамол» содержатся все пики, характерные для АСК и ПАР соответственно. Таким образом, внешний вид спектров и табл. 4 подтверждает наличие основных функциональных групп активных веществ и результаты идентификации АСК и ПАР качественными химическими реакциями.

Для таблеток «Парацетамол» выделили область волновых чисел, в которой находится

большинство пиков, принадлежащих действующему веществу, тем самым изменив масштаб графиков. На рис. 7 видны некоторые различия в интенсивностях основных пиков ПАР. Это может быть связано как с различиями в содержании действующего вещества, так и с разной массой и толщиной таблеток у разных производителей.

а)



б)

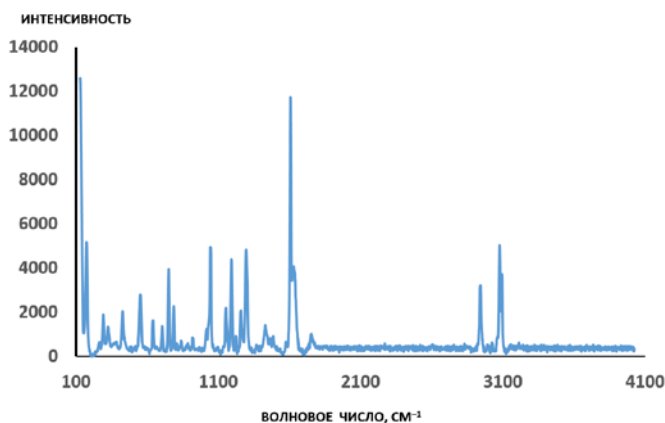
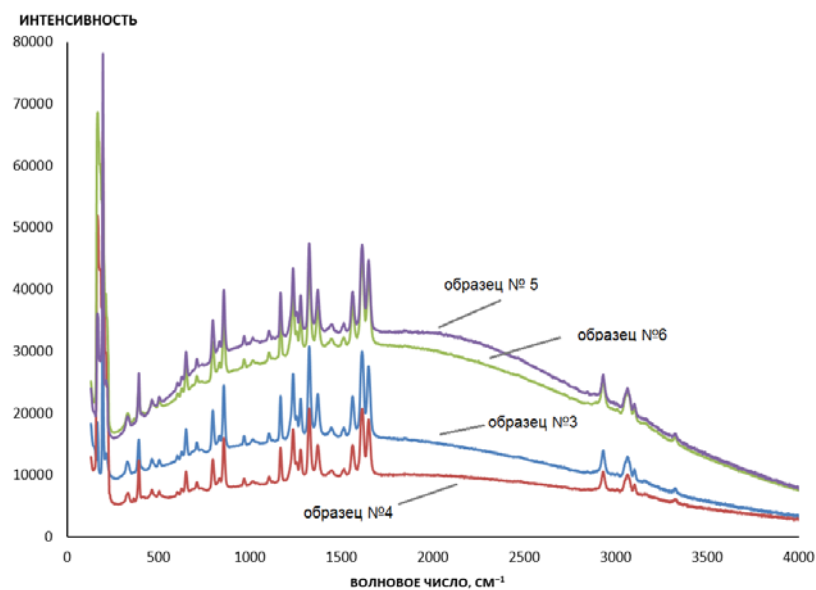


Рис. 4. КР-спектры образцов таблеток «Ацетилсалициловая кислота» (а) и стандартного образца АСК (б)

а)



б)

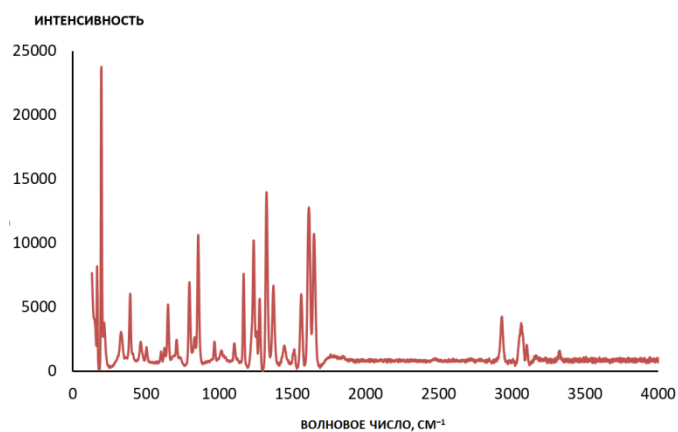


Рис. 5. КР-спектры образцов таблеток «Парацетамол» различных производителей (а) и стандартного образца ПАР (б)

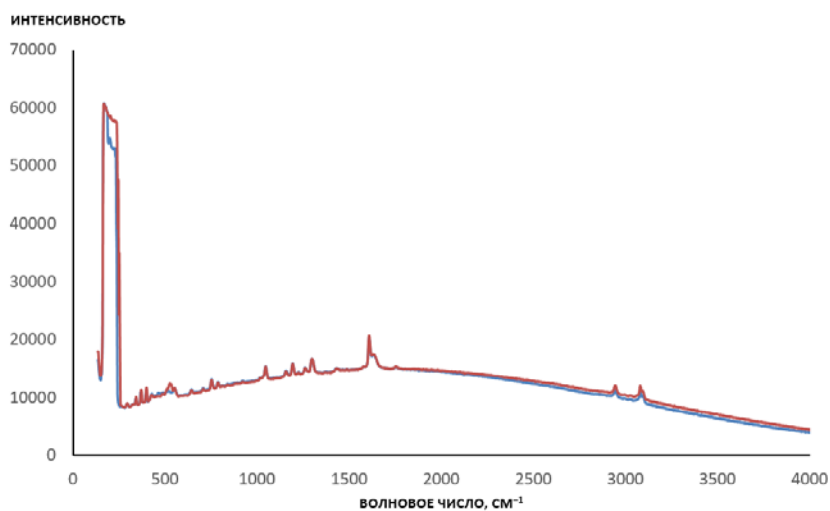
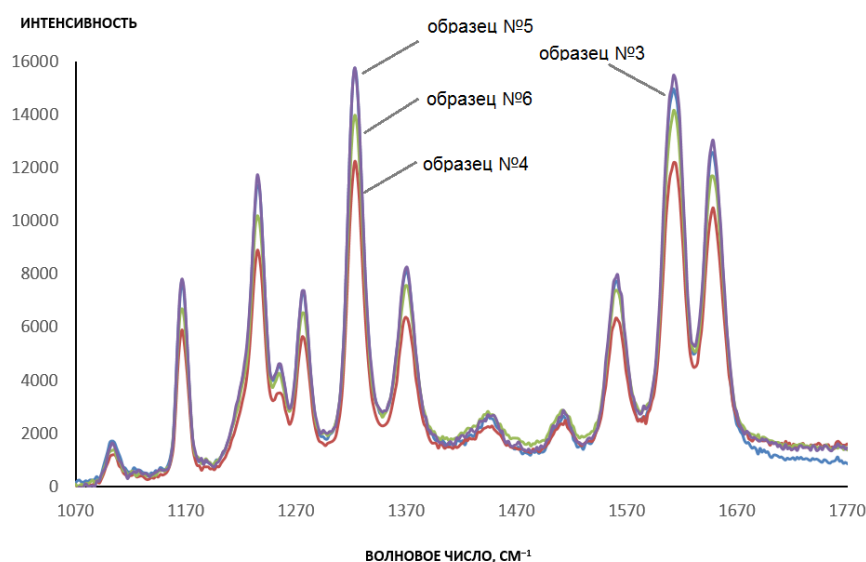


Рис. 6. КР-спектры двух таблеток из одного блистера «Ацетилсалициловая кислота», образец № 1а

Таблица 4. Основные колебания, характерные для КР-спектров АСК и ПАР

Аналит	Волновое число, см ⁻¹	Связь	Тип колебаний
АСК	751	C _{ар} —H в <i>o</i> -дизамещенном ароматическом кольце	деформационные
	1258	O—H	деформационные
	1605	C _{ар} ≡C _{ар} ароматического кольца	валентные
	1620 (плечо)	C=O	валентные
	2950	C=O и связанные O—H карбоксильной группы	валентные
	3070	C _{ар} —H	валентные
	847	C _{ар} —H в <i>n</i> -замещенном ароматическом кольце	деформационные
	1227	C—O фенольного кольца	валентные
ПАР	1320	C—N (амид III)	валентные
	1565	N—H (амид II)	деформационные
	1612	C _{ар} ≡C _{ар} ароматического кольца	валентные
	1657	C=O (амид I)	валентные
	3071	-C(O)-NH-R	валентные

Рис. 7. Спектры образцов № 3–6 в диапазоне 1070–1770 см⁻¹

Обработка матрицы ИК- и/или КР-спектров всех образцов хемометрическими методами. Часто спектрометрические отклики очень сложны для простой визуальной интерпретации, особенно это справедливо в случае ИК-спектроскопии. Сильное перекрывание полос спектров отдельных компонентов не всегда позволяет идентифицировать индивидуальные соединения. Сочетание спектральных характеристик с хемометрическими методами позволяет быстро получить качественную и количественную информацию о реальных объектах, представляющих собой многокомпонентные смеси, даже при практически полном наложении сигналов определяемых веществ. Для этого используют разные методы: кластерный анализ, факторный анализ, анализ главных компонент, мягкое независимое моделирование аналогий классов и др. [9; 10].

Измеренные на третьем этапе протокола КР-спектры 9 лекарственных препаратов были обработаны методом главных компонент [6]. Найдено, что две главные компоненты описывают 99% суммарной дисперсии. В результате обработки все образцы сгруппировались в два довольно протяженных кластера по торговому наименованию (рис. 8а). Образцы таблеток «Ацетилсалициловая кислота» разных серий одного производителя (№ 1а–г) располагаются более кучно, тогда как образец № 2 другого производителя расположен на большем расстоянии от них, что связано с различием состава (табл. 1). Образцы таблеток «Парацетамол» № 3–6 расположены в кластере диффузно, как видно из табл. 1, все образцы различных производителей имеют разный состав и содержание вспомогательных веществ.

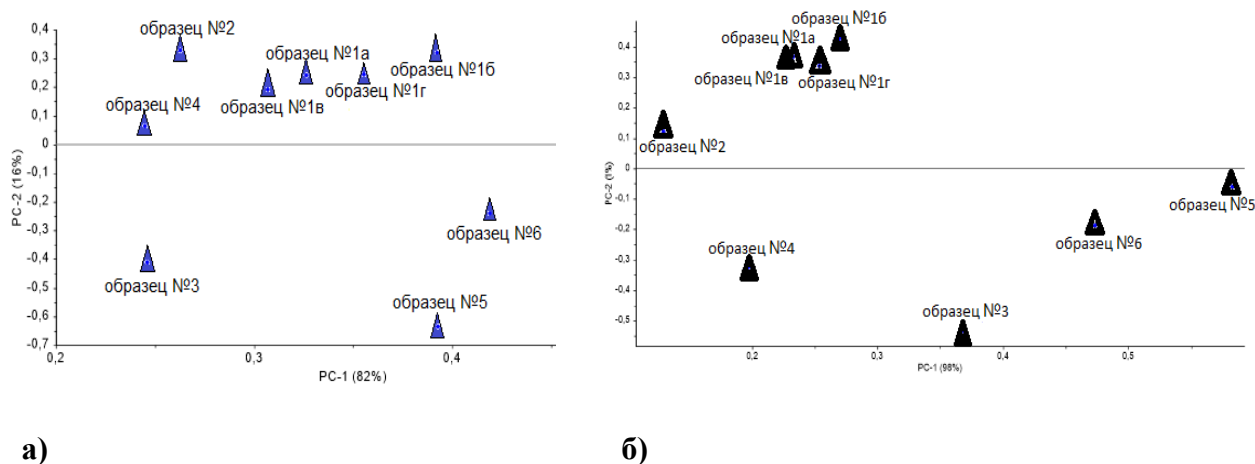


Рис. 8. График счетов для КР-спектров лекарственных препаратов в пространстве главных компонент PC1-PC2 в диапазонах волновых чисел 140–3337 cm^{-1} (а) и 250–3337 cm^{-1} (б)

Отметим, что образцы № 5 и 6 ближе по составу, поэтому расстояние между ними в кластере меньше. Образец № 4 содержит краскармеллозу, а образец № 3 – крахмальную патоку и желатин, которых нет в других образцах. Следовательно, благодаря вкладу в КР-спектры вспомогательных веществ, метод главных компонент позволил различить таблетки разных производителей. Исключение из обработки области меньше 250 cm^{-1} , в которой проявляются интенсивные полосы вспомогательных веществ, привело к группировке образцов в более четкие кластеры, особенно в случае таблеток одного производителя – образца № 1 (рис. 8б).

Таким образом, предлагаемый протокол был апробирован на примере таблеток «Парацетамол» (4 образца 4 производителей) и «Аспирин» (5 образцов 2 производителей). На основании трудоемкого и длительного исследования идентификации и количественного определения активного фармацевтического вещества только в одном образце каждого торгового наименования предложенный протокол позволяет оценить качество большого числа образцов, а также выявить кандидаты в фальсифицированные препараты.

Мы рекомендуем использовать для количественного определения действующих веществ ИК-спектроскопию, КР-спектроскопию или спектрофотометрию, которые выгодно отличаются от ВЭЖХ доступностью, простотой и дешевизной оборудования, экспрессностью выполнения анализа. Аттестованных методик с использованием ИК- и/или КР-спектроскопии

мало или нет совсем. Поэтому актуальна разработка новых методик определения действующих веществ этими спектроскопическими методами. Наличие таких методик позволит значительно упростить предлагаемый протокол, поскольку количественное определение может быть выполнено из данных, полученных на третьем этапе. Следует отметить, что КР-спектры более простые, содержат меньше пиков, пики более острые, узкие и лучше разрешенные в смесях, что упрощает идентификацию активных фармацевтических ингредиентов, особенно визуально, и проведение количественного определения по сравнению с методом ИК-спектроскопии. Метод КР-спектроскопии менее чувствителен, поэтому он пригоден для количественного определения больших концентраций действующих веществ, как в случае изученных нами таблеток АСК и ПАР, что упрощает стадию пробоподготовки; при небольшом содержании действующего вещества лучше использовать ИК-спектроскопию. В работе [10] на большом массиве данных показано, что применение спектроскопии в ближней ИК-области с хемометрической обработкой более пригодно для определения подлинности брендовых лекарственных препаратов, тогда как КР-спектроскопия идеальна для распознавания дженериков. В случае брендовых лекарств тестируемый продукт должен точно совпадать с образцом сравнения, а метод ИК-спектроскопии позволяет выявить различия лекарств по физико-химическим свойствам (дефекты покрытия, содержание активного фармацевтического

ингредиента и вспомогательных веществ, содержание воды из-за неправильного хранения, размер частиц). При проверке подлинности дженериков целевыми являются отличительные характеристики активных фармацевтических ингредиентов и/или вспомогательных веществ, которые дают отклики в КР-спектрах.

Работа выполнена в рамках приоритетной НИР «Развитие новых подходов в применении спектроскопических методов для анализа биологически активных органических веществ при решении задач в области фармацевтики и косметики».

Авторы выражают благодарность Т.В. Титовой за активное участие в эксперименте по количественному определению содержания действующих веществ и Д.С. Тестову за помощь в хемометрической обработке полученных данных.

Библиографический список

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
2. Информационный бюллетень ВОЗ № 275, 2012 г.: Лекарства поддельные/ложно маркированные/фальсифицированные/контрафактные. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/ru> (дата обращения 20.07.2019).
3. Информация о результатах государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств за 2017 год. – Режим доступа: <https://www.roszdravnadzor.ru/drugs/qualitycontrol/documents/51255> (дата обращения 10.07.2019).
4. Итоги государственного контроля качества лекарственных средств, контроля проведения клинических исследований и мониторинга безопасности лекарственных препаратов за 2011 год от 16.03.2012. – Режим доступа: <https://www.roszdravnadzor.ru/drugs/qualitycontrol/documents/1565> (дата обращения 20.06.2020).
5. Информация о результатах государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств за 2019 год. – Режим доступа: <https://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2020/2/28/1582887274.83008-1-3483.pdf> (дата обращения 20.06.2020).
6. Статистическое программное обеспечение Unscrambler 10.1.
7. Ацетилсалициловая кислота. Фармакопейная статья. 2.1.0006.15 // Государственная фармакопея Российской Федерации. 2015. Изд. XIII. Т. III. С. 33–36.
8. Ермолаева В.А., Громова Е.С. Проблемы контроля экологической безопасности лекарственных препаратов // Экологічна безпека. 2008. № 3–4. С. 54–58.
9. Балыклова К.С., Титова А.В., Садчикова Н.Л., Родионова О.Е., Шишова Е.Ю., Скударева Е.Г., Горпинченко Н.В. Анализ таблеток ацетилсалициловой кислоты методом ИК-спектроскопии в ближней области // Вестник Росздравнадзора. 2013. № 2. С. 62–65.
10. Assi S. Evaluating handheld spectroscopic techniques for identifying counterfeit branded and generic medicines worldwide. Saturday, April 30, 2016. – Режим доступа: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/185890> (дата обращения 19.06.2020).

*Поступила в редакцию
27.11.2020*