



УДК 629.066
doi: 10.21685/2587-7704-2023-8-1-18



Open
Access

RESEARCH
ARTICLE

Развитие тензиометрического метода для экспресс-анализа качества лекарственных препаратов

Дмитрий Сергеевич Киреев

Пензенский государственный университет, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40

Олег Константинович Зенин

Пензенский государственный университет, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40

Сергей Юрьевич Киреев

Пензенский государственный университет, Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40

Аннотация. Проблема, связанная с наличием на рынке фальсифицированных и некондиционных лекарственных средств, приобрела в настоящее время масштаб «пандемии». Причем наиболее трудным для выявления считается случай некондиционности лекарственного препарата, который является нефальсифицированным, произведен в соответствии с системой менеджмента качества фармкомпания, целостность упаковки которого не нарушена, однако хранение его осуществлялось с нарушениями, что привело к снижению эффективности или непригодности для дальнейшего использования по причине токсичности и опасности для организма. Работа посвящена поиску экспресс-метода скринингового анализа лекарственных препаратов для выявления фальсифицированных и некондиционных образцов. В качестве измеряемого параметра предлагается использовать величину поверхностного натяжения растворов лекарственных препаратов при изменении температуры, химического состава, времени и условий их хранения. Выводы о качестве и подлинности фармацевтического препарата, наличии или отсутствии патологии будут делаться на основании сравнения результатов, полученных на исследуемых образцах и образцах-стандартах.

Ключевые слова: поверхностное натяжение, тензиометрия, некондиционные лекарственные препараты, скрининг

Для цитирования: Киреев Д. С., Зенин О. К., Киреев С. Ю. Развитие тензиометрического метода для экспресс-анализа качества лекарственных препаратов // Инжиниринг и технологии. 2023. Т. 8 (1). С. 1–4. doi: 10.21685/2587-7704-2023-8-1-18

Development of the tensiometric method for express analysis of the quality of medicines

Dmitry S. Kireev

Penza State University, 40 Krasnaya Street, Penza, Russia

Oleg K. Zenin

Penza State University, 40 Krasnaya Street, Penza, Russia

Sergey Yu. Kireev

Penza State University, 40 Krasnaya Street, Penza, Russia

Abstract. The problem associated with the availability of counterfeit and substandard medicines on the market has now acquired the scale of a "pandemic". Moreover, the most difficult to identify is the case of substandardness of a medicinal product, which is unfalsified, produced in accordance with the quality management system of a pharmaceutical company, the integrity of the packaging of which is not violated, however, its storage was carried out with violations, which led to a decrease in effectiveness or unsuitability for further use due to toxicity and danger for the body. The work is devoted to the search for an express method of screening analysis of medicines to identify falsified and substandard samples. As a measured parameter, it is proposed to use the value of the surface tension of solutions of medicinal preparations with changes in temperature, chemical composition, time and conditions of their storage. Conclusions about the quality and authenticity of the pharmaceutical preparation, the presence or absence of pathology will be made



on the basis of a comparison of the results obtained on the studied samples and standard samples.

Keywords: surface tension, tensiometry, substandard drugs, screening

For citation: Kireev D.S., Zenin O.K., Kireev S.Yu. Development of the tensiometric method for express analysis of the quality of medicines. *Inzhiniring i tekhnologii = Engineering and Technology*. 2023;8(1):1–4. (In Russ.). doi: 10.21685/2587-7704-2023-8-1-18

Один из вопросов современной медицины связан с разработкой скрининговых методов выявления патологий, приводящих к нарушениям гомеостаза в организме, и выявления недоброкачественных и некондиционных лекарственных средств.

По данным Росздравнадзора [1], за 9 месяцев 2022 года недоброкачественные лекарственные средства составили 71,9 % отечественной промышленной продукции (51 наименование в 123 сериях) и 28,1 % зарубежной промышленной продукции (31 наименование в 48 сериях).

Наиболее опасными критериями качества лекарственных средств, которые трудно выявить, становятся:

- фальсифицированная продукция;
- нарушение условий хранения нефальсифицированных лекарственных средств до истечения их срока годности.

Для выявления некачественных, просроченных или неправильно хранившихся образцов лекарственных средств в последнее время российскими и зарубежными авторами предложено несколько физико-химических методов, таких как инфракрасная спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография, хромато-масс-спектрометрия, а также электрохимические методы [2–5].

Поскольку эти методы определения качества лекарственных средств требуют специализированного оборудования и дорогостоящих расходных материалов, разработка надежных экспресс-методов является актуальной и неотложной задачей.

Методы тензиометрии позволяют определить качественный состав лекарственного раствора путем сравнения биологического образца или лекарственного раствора со стандартным раствором заданного состава. Для разработки нового скринингового экспресс-метода был проведен обзор литературы, в которой описываются уже имеющиеся методы измерения поверхностного натяжения и его взаимосвязь с качеством лекарственных средств.

Подлинность, стабильность химического состава на протяжении всего времени хранения, отсутствие токсичных продуктов гидролиза или разложения фармацевтических препаратов обеспечивают эффективность медикаментозной терапии. В последнее десятилетие наблюдаются глобальные экономические трансформации, отмечается рост производства дженериков, что усиливает важность этих критериев и создает предпосылки для усиления контроля над качеством не только производимой, но и реализуемой через розничную сеть фармацевтической продукции.

Согласно Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), различают следующие типы препаратов ненадлежащего качества: контрафактные и некондиционные.

ВОЗ определяет контрафактные фармпрепараты как «лекарство, которое преднамеренно и мошеннически неправильно маркировано в отношении идентичности и/или источника». Контрафактными могут быть как оригинальные препараты, так и дженерики, а также препараты с несоответствующими ингредиентами, с ингредиентами в неактивном состоянии, с недостаточным количеством активных ингредиентов и ненормируемым количеством примесей.

Некондиционные фармпрепараты, определяются ВОЗ как «препараты, которые не соответствуют требуемым спецификациям с точки зрения содержания ингредиентов». В качестве примеров некондиционных фармпрепаратов можно привести оригинальные средства или дженерики, которые произведены легально в соответствии с системой менеджмента качества компании, но не соответствуют требованиям безопасности по причине плохих условий хранения. ВОЗ часто не разделяет понятия контрафактное или некондиционное лекарственное вещество, так как оба типа являются опасными для пациента при применении в медицинской практике. Этот общий подход подчеркивает важность выявления как контрафактных, так и некондиционных лекарственных средств по обеспечению качества фармацевтической продукции [2].

Выявление контрафактных и некондиционных лекарственных препаратов имеет решающее значение при реализации соответствующих стратегий по устранению угрозы потенциальных проблем с качеством. Однако некоторые отвергают эту точку зрения, утверждая, что контрафактные и некондиционные лекарства похожи, поскольку и те, и другие выдают себя за то, чего на самом деле не



существует. Тем не менее точное определение типа проблемы качества фармацевтической продукции может помочь правительствам и ответственным органам определить, следует ли привлекать национальные или международные правоохранительные органы, особенно в тех случаях, когда экономические ресурсы ограничены. Контрафактные лекарства тесно связаны с организованной преступностью, и эксперты-криминалисты должны будут помочь медицинским работникам в решении этой проблемы [2, 6, 7].

Лавсон с соавторами [3] разработали простой, быстрый и экономичный метод отличия подлинных таблеток парацетамола от низкокачественных или некачественных продуктов с помощью инфракрасной спектроскопии Фурье. В их предыдущей работе [4] влияние различных режимов интеграции для ручного определения площади одного характерного пика (одномерные данные) было объединено с простой калибровочной кривой по закону Бугера – Ламберта – Бера для количественных измерений. Авторы оценили потенциал метода ИК Фурье для целых таблеток парацетамола для подтверждения присутствия активного ингредиента, количество уровней активного ингредиента, требующих приготовления калибровочной смеси, состоящей из порошка парацетамола и вспомогательных веществ для метода ИК Фурье, а также использование различных модельных вспомогательных веществ с различными спектральными диапазонами и их влияние на результаты калибровки, полученные с помощью валидированного количественного метода ИК Фурье, было применено к случайно собранным образцам таблеток парацетамола со всего мира.

Кроме производственного контроля качества лекарственных препаратов, необходимо развивать методики внутриаптечного контроля, что объясняется высокими требованиями к качеству лекарств с целью исключения распространения некондиционных образцов. Учитывая специфику розничной торговли лекарственными препаратами, наиболее актуальными становятся экспресс-методы, к которым предъявляется ряд требований:

- потребление минимального количества лекарственных средств для исследования;
- высокая точность и воспроизводимость;
- простой, доступный и быстрый (по возможности без разделения компонентов);
- анализ приготовленного лекарственного средства без извлечения его из препарата.

Классическая методика определения качества лекарственных препаратов состоит из нескольких последовательных этапов [5].

1. Органолептический контроль – лекарственная форма проверяется по следующим показателям: внешний вид, запах, однородность и отсутствие механических примесей. Для всех детских препаратов обязательно контролируется вкус, для остальных – выборочно.

2. Физический контроль – проверка массы и объема фармпрепарата, массы его отдельных доз, количества и физических свойств гранул в единице массы препарата. Также осуществляется контроль качества упаковки.

3. Химический контроль – для идентификации компонентов в смеси используются наиболее специфические и чувствительные хромогенные, микрокристаллоскопические реакции и реакции осаждения. Окрашенные продукты в хромогенных реакциях, как правило, получают в результате процессов окисления, дегидратации, комплексообразования, поликонденсации. Проведение этих реакций без выделения определяемого вещества из сложной смеси, образующей фармакологическую лекарственную форму, может привести к ложноположительным результатам вследствие перекрестной реактивности. Ряд компонентов наиболее эффективно идентифицировать с помощью физико-химических методов анализа (пламенная спектрофотометрия, флуоресцентный анализ и т.п.).

Таким образом, на основании проведенного литературного обзора и предварительных экспериментальных исследований авторов настоящей работы можно сделать вывод о том, что в наибольшей степени требованиям к скрининговому экспресс-анализу подлинности и качества лекарственных препаратов отвечает метод «висячей капли» для измерения поверхностного натяжения растворов фармацевтического препарата (тензиометрический метод). Наши дальнейшие исследования будут направлены на повышение точности измерения и расширение спектра препаратов.

Список литературы

1. Контроль качества лекарственных средств. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/qualitycontrol> (дата обращения: 01.03.2023).
2. Fahad Alghannam A., Aslanpour Z., Evans S., Schifano F. A systematic review of counterfeit and substandard medicines in field quality surveys // Integrated Pharmacy Research and Practice. 2014. № 3. С. 71–88.
3. Lawson G., Ogwu J., Tanna S. Quantitative screening of the pharmaceutical ingredient for the rapid identification of substandard and falsified medicines using reflectance infrared spectroscopy // PLoS One. 2018. Vol. 13, № 8. P. e0202059.



4. Lawson G., Ogwu J., Tanna S. Counterfeit Tablet Investigations: Can ATR FT/IR Provide Rapid Targeted Quantitative Analyses // *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*, 2014. Vol. 5, № 214. P. 2.
5. Ермилова Е. В., Кадырова Т. В., Дудко В. В. Анализ лекарственных средств аптечного и заводского производства : учеб. пособие. Томск : СибГМУ, 2010. 201 с.
6. Горбунова А. А., Киреев С. Ю., Рашевская И. В. Мельдоний: связь строения, структуры и свойств // *Вестник Пензенского государственного университета*. 2017. № 2 (18). С. 92–99.
7. Патент № 2438644 С1 Российская Федерация, МПК А61J 1/03. Устройство для хранения лекарственных средств / Киреев С. Ю., Моисеева И. Я., Прохорова Н. М. ; заявитель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пензенский государственный университет» (ПГУ). № 2010125170/15 ; заявл. 18.06.2010 ; опубл. 10.01.2012.

References

1. *Kontrol' kachestva lekarstvennyh sredstv = Quality control of medicines*. (In Russ.). Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/qualitycontrol>. Date of application: 01.03.2023.
2. Fahad Alghannam A., Aslanpour Z., Schifano F. A systematic review of counterfeit and substandard medicines in field quality surveys. *Integrated Pharmacy Research and Practice*. 2014;(3):71–88.
3. Lawson G., Ogwu J., Tanna S. Quantitative screening of the pharmaceutical ingredient for the rapid identification of substandard and falsified medicines using reflectance infrared spectroscopy. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202059.
4. Lawson G., Ogwu J., Tanna S. Counterfeit Tablet Investigations: Can ATR FT/IR Provide Rapid Targeted Quantitative Analyses. *Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques*. 2014;5(214):2.
5. Ermilova E.V., Kadyrova T.V., Dudko V.V. *Analiz lekarstvennyh sredstv aptechnogo i zavodskogo proizvodstva: ucheb. posobie = Analysis of pharmaceutical and factory production medicines: study guide*. Tomsk: SibSMU, 2010:201. (In Russ.)
6. Gorbunova A.A., Kireev S.Yu., Rashevskaya I.V. Meldonium: connection of structure, structure and properties. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of Penza State University*. 2017;(2):92–99. (In Russ.)
7. Patent No. 2438644 C1 Russian Federation, IPC A61J 1/03. *Device for storing medicinal products*. Kireev S.Yu., Moiseeva I.Ya., Prokhorova N.M.; *appl. State Educational Institution of Higher Professional Education «Penza State University» (PSU)*; № 2010125170/15: appl. 06/18/2010: publ. 10.01.2012.

Поступила в редакцию / Received 05.04.2023

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 07.05.2023

Принята к публикации / Accepted 21.05.2023