



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2011102329/28**, 18.01.2011(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
18.01.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **18.01.2011**(45) Опубликовано: **10.06.2012** Бюл. № 16(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 2009232276 A1**, 17.09.2009. **US 4991191 A**, 05.02.1991. **US 6327334 B1**, 04.12.2001. **RU 2098798 C1**, 10.12.1997. **RU 2312602 C2**, 20.12.2007. **RU 2370489 C2**, 20.10.2009.

Адрес для переписки:

**196070, Санкт-Петербург, а/я 16, пат.пов.
О.В. Коробчуку, рег.№ 406**

(72) Автор(ы):

**Архипов Сергей Николаевич (RU),
Болл Сергей Владимирович (RU),
Елохин Владимир Александрович (RU),
Николаев Валерий Иванович (RU),
Протопопов Сергей Викторович (RU),
Пьянкова Любовь Алексеевна (RU),
Соколов Валерий Николаевич (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

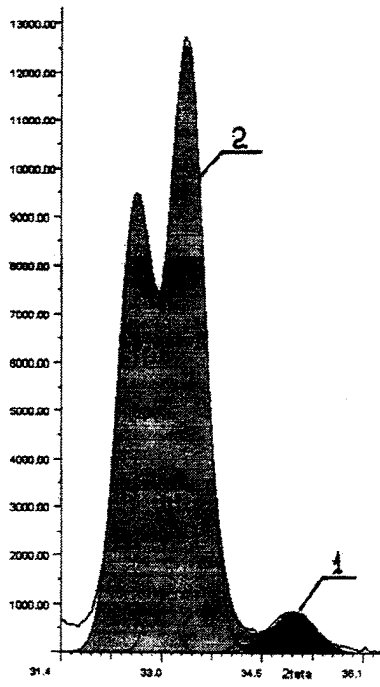
**Закрытое акционерное общество "Научные
приборы" (RU)****(54) РЕНТГЕНОДИФРАКЦИОННЫЙ СПОСОБ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАРТИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ**

(57) Реферат:

Использование: для идентификации партий фармацевтической продукции посредством рентгенодифракционного способа. Сущность: заключается в том, что осуществляют облучение образца монохроматическим рентгеновским излучением, регистрацию дифрактограммы от образца в форме профиля интенсивности дифрагированного рентгеновского излучения на разных углах дифракции, выделение пиков дифракции, сравнение характеристик выделенных пиков дифракции с аналогичными характеристиками референтных образцов, по которым судят о фазовом составе исследуемого образца, при этом для анализа из каждой партии фармацевтического продукта отбирают серии образцов в твердой форме, имеющие упаковки, каждый образец серии с ненарушенной структурой сканируют без нарушения упаковки, на дифрактограмме выделяют пики дифракции, соответствующие материалу

упаковки, задают диапазон углов исследования дифрагированного излучения, в пределах которого выделяют пики дифракции для материала каждого образца, по которым статистическими методами устанавливают принадлежность соответствующих серий образцов, одна из которых является референтной, к одной партии фармацевтического продукта, а выбрав эталонную серию фармацевтического продукта заданного производителя в качестве референтной серии судят об аутентичности фармацевтического продукта, при этом длину волны монохроматического рентгеновского излучения выбирают с учетом характеристик материала упаковки. Технический результат: обеспечение возможности экспресс-анализа при исследовании, идентификации и установлении аутентичности партий фармацевтических продуктов в упаковках. 9 з.п. ф-лы, 12 ил., 1 табл.

RU 2452939 C1



Фиг. 1

RU 2452939 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011102329/28, 18.01.2011

(24) Effective date for property rights:
18.01.2011

Priority:

(22) Date of filing: 18.01.2011

(45) Date of publication: 10.06.2012 Bull. 16

Mail address:

196070, Sankt-Peterburg, a/ja 16, pat.pov. O.V.
Korobchuku, reg.№ 406

(72) Inventor(s):

Arkhipov Sergej Nikolaevich (RU),
Boll Sergej Vladimirovich (RU),
Elokhin Vladimir Aleksandrovich (RU),
Nikolaev Valerij Ivanovich (RU),
Protopopov Sergej Viktorovich (RU),
P'jankova Ljubov' Alekseevna (RU),
Sokolov Valerij Nikolaevich (RU)

(73) Proprietor(s):

Zakrytoe aktsionernoe obshchestvo "Nauchnye
pribory" (RU)(54) **X-RAY DIFFRACTION METHOD OF IDENTIFYING BATCHES OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

(57) Abstract:

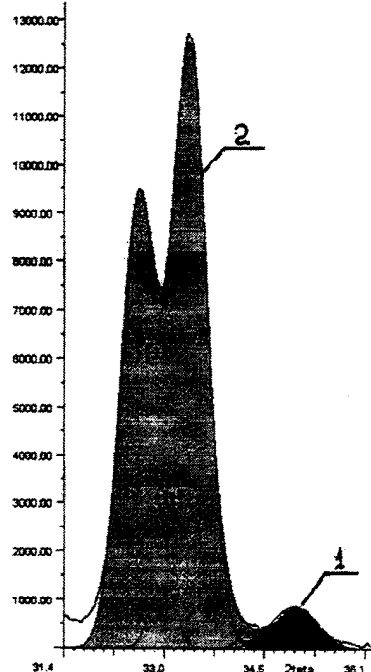
FIELD: physics.

SUBSTANCE: sample is irradiated with monochromatic X-ray radiation; the diffraction pattern from the sample is recorded in form of a profile of intensity of the diffraction X-ray radiation at different diffraction angles; diffraction peaks are selected; characteristics of the selected diffraction peaks are compared with similar characteristics of reference samples, from where phase composition of the analysed sample is determined; wherein for analysis, a series of samples is collected from each batch of the pharmaceutical product, said samples being in solid form and having packaging; each sample of the series with an intact structure is scanned without breaching the packaging; diffraction peaks corresponding to the packaging material are selected on the diffraction pattern; the range of angles for analysing the diffracted radiation is set, within which diffraction peaks for the material of each sample are selected, from which, using statistical methods, the identity of the corresponding series of samples, one of which is the reference, to one batch of the pharmaceutical product is established, and by selecting a standard series of the pharmaceutical product of a given manufacturer as the reference series, the authenticity of the pharmaceutical product is determined, wherein the

wavelength of the monochromatic X-ray radiation is selected based on characteristics of the packaging material.

EFFECT: possibility of rapid analysis during investigation, identification and authentication of batches of pharmaceutical products in packaging.

10 cl, 12 dwg



Фиг. 1

Изобретение относится к области физики, а именно к исследованию и анализу материалов, и может быть использовано преимущественно в целях производственного контроля, а также выявления поддельных и/или фальсифицированных фармацевтических средств.

5 Технология производства фармацевтической продукции предусматривает контроль в режиме реального времени качества и количества исходного сырья, параметров процесса их обработки на каждом из этапов прохождения продукта от загрузки исходного сырья до пакетирования продукта, характеристик рабочего оборудования
10 и сравнение текущих данных контроля с регулирующими требованиями для фармацевтических средств. В силу возможной вариативности контролируемых параметров возможны некоторые различия, в том числе допустимые стандартами, в составе фармацевтического продукта на большом временном промежутке его производства, однако состав фармацевтического средства в отдельных партиях такого
15 продукта, в т.ч. таблетированного и упакованного, производимых в соседние моменты времени, практически одинаков.

Известна проблема выявления некачественных, поддельных, контрафактных и фальсифицированных фармацевтических- (лекарственных) продуктов, для которых
20 характерно нарушение качественного и/или количественного состава вплоть до отсутствия активных компонент, наличия посторонних примесей, плохой очистки компонентов и т.п., что наносит не только материальный ущерб производителю оригинальной продукции, но зачастую создает угрозу здоровью потребителя. При этом подделки, как правило, имеют упаковку, также имитирующую оригинальную с
25 высокой степенью сходства и вводящую тем самым в заблуждение потребителя.

Для идентификации фармацевтических продуктов может быть использован метод рентгеновской дифрактометрии, позволяющий выборочно проводить неразрушающие исследования материалов, анализировать их фазовый состав с высокой точностью,
30 контролировать структурные и фазовые различия одноименных компонент в разных образцах и их изменения во времени. На основе таких исследований созданы базы данных /библиотеки дифрактограмм лекарственных препаратов и их компонентов, используемые как для их идентификации, так и для синтеза новых лекарственных средств /например, WO 2004092727, JP 2002320474/. Однако при использовании этого
35 метода на результаты идентификации и установления аутентичности (подлинности происхождения) фармацевтических (лекарственных) продуктов влияет фактор многокомпонентности состава таких средств, поскольку помимо активных ингредиентов в него входят наполнители (в частности, целлюлоза
40 микрокристаллическая, крахмал, вкусовые добавки, высокомолекулярные соединения и др.), дающие различные по характеру дифракционные спектры. В состав оболочки таблетки входят, как правило, пленкообразующие полимеры, пластификаторы, пигменты, красители, подсластители. Условия формовки таблетки и состав ее
45 оболочки при производстве обусловлены требованиями к фармакокинетическим свойствам активного компонента и регламентированы стандартами, однако в процессе нанесения оболочки на таблетку возможна частичная деструкция материала таблетки из-за воздействия большой массы обрабатываемого одновременно материала. Значительную часть таких продуктов далее обрабатывают в процессе
50 нанесения оболочки и пакетирования в блистеры (бумажные, пластиковые, фольгированные), что может приводить к частичному изменению кристаллической структуры компонентов, появлению объемных дефектов и т.д., что в сочетании с возможными изменениями в технологии производства приводит к неоднозначности

дифракционной картины от образца и/или ее невоспроизводимости для фармацевтических продуктов одного и того же вида.

5 Известен способ идентификации вещества, включающий получение дифрактограммы материала образца, итеративную процедуру сравнения зарегистрированного и аналитического профилей дифракции от образца, определение
10 величины их различия по измерениям интенсивности линий в зарегистрированном и аналитическом спектрах дифракции и идентификации вещества при величине различия меньше заданного параметра и перерасчете аналитического профиля дифракции при
15 превышении заданного параметра /US 2007263770/. Известный способ не обладает достаточной информативностью и надежностью идентификации многокомпонентных составов с возможными дефектами структурных компонент из-за сложности моделирования и расчета их аналитических профилей дифракции, что делает мало перспективным использование известного способа для установления тонких различий составов фармацевтических продуктов при их идентификации (аутентификации).

Известен способ рентгенодифракционного анализа материалов, предусматривающий облучение образца неизвестного состава монохроматическим рентгеновским излучением, регистрацию дифрактограммы от образца, определение и
20 исследование профиля записи для измерения интенсивности рентгеновского излучения в дифракционных пиках и углов дифракции с визуализацией результата, сравнение положения пиков дифракции и углов дифракции с аналогичными характеристиками от образцов материалов с известной структурой и составом, хранящимися в базе
25 данных /JP 8043327/. При совпадении параметров одноименных пиков дифракции соответствующий компонент материала считается идентифицированным, пик дифракции вычитается из записи профиля и далее проводится итеративная процедура распознавания компонент материала по оставшимся пикам дифракции на редуцированной записи профиля. Известный способ позволяет проводить
30 качественный анализ материалов, содержащих кристаллы или порошки (кристаллиты) активных ингредиентов, с использованием референтных баз данных. Однако известный способ обладает недостаточной информативностью в отношении многокомпонентных материалов с возможным нарушением кристаллической структуры, примесями или дефектами, которые проявляются на дифрактограмме как
35 гало вблизи пиков или области размытого отражения, но практически невоспроизводимы. Вследствие этого результаты идентификации материалов, составляющих фармацевтические продукты, недостаточно надежны для их идентификации из-за неучета неконтролируемых факторов технологического
40 характера, кроме того, способ не может обеспечить экспресс-анализ идентичности различных партий фармацевтических продуктов в таблетированной форме и непосредственно в упаковках.

Известен способ рентгенодифракционного анализа материалов, предусматривающий скрининг дифрактограмм ряда порошковых образцов
45 стандартным методом порошковой дифрактометрии с использованием дифрактометра Bruker AXS D8 Advance /US6327334/. Плоские порошковые образцы, в качестве которых были выбраны образцы цеолитов двух марок, облучали мощным рентгеновским излучением, создаваемым рентгеновской трубкой при напряжении 40
50 кВ и токе 40 мА, непрерывно сканировали при угле падения рентгеновского пучка на образец $3,6^\circ$ и регистрировали спектры дифракции (дифрактограммы) в диапазоне углов $\theta=5^\circ-40^\circ$ в виде записи пиков интенсивности рентгеновского дифрагированного излучения на соответствующих углах дифракции. Для обработки дифрактограмм с

целью идентификации образцов использован метод многомерного статистического анализа - метод главных компонент, позволяющий представить существенные факторы, которыми для дифрактограмм являются исходные признаки - интенсивность линий рентгеновского спектра материала образца, в виде линейной комбинации независимых новых признаков в многомерном векторном пространстве и отобразить их в виде кластеров, характеризующих однородные объекты с высокой взаимной корреляцией, представляя их в форме совокупности точек в проекции на координатные плоскости. Каждая точка кластера соответствует выборочному среднему главной компоненты для каждого выборки измерений исследуемого образца, а границы кластера - дисперсии главной компоненты, связанной с вариациями свойств коррелированных образцов в выборке. Пространственное разделение кластеров, соответствующих различным главным компонентам, говорит о фазовом составе исследуемого материала. Способ позволил установить элементный состав образцов и выявить примеси при сопоставлении с библиотекой аналогичных характеристик от референтных образцов цеолитов с заданным соотношением компонентов. Математический аппарат обработки дифрактограмм, реализованный в программном обеспечении рентгеновского дифрактометра Brucker AXS D8 Advance, эффективен для пошагового контроля фазового состава материалов при их получении, анализе готовых лекарственных средств и т.п., однако не известно применение способа для неразрушающего анализа фармацевтических продуктов многокомпонентного состава и нарушениями структуры, имеющих упаковку.

Известный способ рентгенодифракционного анализа материалов, включающий облучение образца монохроматическим рентгеновским излучением, регистрацию дифрактограммы от образца в форме профиля интенсивности дифрагированного излучения на разных углах дифракции, выделение пиков дифракции, сравнение характеристик выделенных пиков дифракции с аналогичными характеристиками референтных образцов, по которым судят о фазовом составе исследуемого образца, выбран в качестве наиболее близкого аналога заявляемого изобретения.

Задача изобретения состоит в обеспечении экспресс-анализа при исследовании, идентификации и установлении аутентичности партий фармацевтических продуктов в упаковках.

Задача решена тем, что в способе рентгенодифракционного анализа материалов, включающем облучение образца монохроматическим рентгеновским излучением, регистрацию дифрактограммы от образца в форме профиля интенсивности дифрагированного рентгеновского излучения на разных углах дифракции, выделение пиков дифракции, сравнение характеристик выделенных пиков дифракции с аналогичными характеристиками референтных образцов, по которым судят о фазовом составе исследуемого образца, в соответствии с изобретением, для анализа из каждой партии фармацевтического продукта отбирают серии образцов в твердой форме, имеющие упаковки, каждый образец серии с ненарушенной структурой сканируют без нарушения упаковки, на дифрактограмме выделяют пики дифракции, соответствующие материалу упаковки, задают диапазон углов исследования дифрагированного излучения, в пределах которого выделяют пики дифракции для материала каждого образца, по которым статистическими методами устанавливают принадлежность соответствующих серий образцов, одна из которых является референтной, к одной партии фармацевтического продукта, а при выборе эталонной серии фармацевтического продукта заданного производителя в качестве референтной серии судят об аутентичности фармацевтического продукта, при этом длину волны

монохроматического рентгеновского излучения выбирают с учетом характеристик материала упаковки.

Кроме того, в качестве образца фармацевтического продукта выбирают его твердую форму в виде прессованной таблетки.

Кроме того, в качестве образца фармацевтического продукта выбирают его твердую форму в виде таблетки, имеющей оболочку.

Кроме того, в качестве образца фармацевтического продукта выбирают его твердую форму в виде порошка.

Кроме того, упаковка образца выполнена бумажной.

Кроме того, упаковка образца выполнена в виде пластикового блистера.

Кроме того, упаковка образца выполнена в виде блистера, ламинированного фольгой.

Кроме того, в качестве пиков дифракции выбирают линии дифракционного спектра, соответствующие активным ингредиентам и наполнителям в составе фармацевтического продукта.

Кроме того, характеристики фармацевтического продукта заданного производителя определяют на основе библиотеки эталонных спектров дифракции.

Кроме того, рентгенодифракционный анализ материалов проводят с использованием программного продукта, включающего методы многомерного статистического анализа, в частности метод главных компонент, в соответствии с которым сравнение характеристик серий образцов проводят сопоставлением кластеров, характеризующих выборочное среднее и выборочную дисперсию главных компонент материала образцов.

Технический результат изобретения состоит в обеспечении экспресс-анализа фазового состава цельных образцов через упаковку по дифрактограммам и идентификации фармацевтических продуктов в партиях, поставляемых различными производителями, включая выявление фальсифицированной продукции, а также в сокращении времени контроля технологических особенностей производства фармацевтического продукта и характеристик используемого сырья и упаковки продукта.

Изобретение иллюстрируют фиг.1-10, на которых представлены: фиг.1 - фрагмент дифрактограммы оригинального препарата «Терафлю» (кривая 1 - спектр парацетамола, кривая 2 - спектр сахарозы); фиг.2 - фрагмент дифрактограммы фальсифицированного препарата «Терафлю» (кривая 1 - спектр парацетамола, кривая 2 - спектр сахарозы), фиг.3 - спектры дифракции стандартных бумажных упаковок «Аспирин», выпущенной разными производителями, фиг.4 - дифрактограммы бумажной упаковки лекарственного препарата «Папазол», полученные от гладкой стороны упаковки (кривая 1) и от ее рифленой стороны (кривая 2), фиг.5 - дифрактограммы блистерных упаковок препарата «Флемоксин» (упаковки продукции в Нидерландах и по лицензии в России), выполненных из тонкой алюминиевой (пищевой) фольги, фиг.6 - дифрактограммы пластиковой ПВХ упаковки препаратов «Флемоксин Солютаб» (партии двух производителей) и упаковка препарата «Флемоклав», производства Нидерланды, выполненная из биоразлагаемого пластика, фиг.7 - дифрактограмма таблеток «Аскафена» - без упаковки (1), в ПВХ - блистере (2), в блистерной фольгированной упаковке с толщиной фольги 0,260 мкм (3) (длина волны облучения $\lambda=2,2597$ мкм, время экспозиции 240 с), фиг.8 - дифрактограмма таблеток «Аскафена» - без упаковки (1), в ПВХ - блистере (2), в блистерной фольгированной упаковке толщиной 0,175 мкм (3)

(длина волны облучения $\lambda=0,7093$ мкм, время экспозиции 2400 с), фиг.9 - дифракционный спектр препарата «сырье» и штрихдиаграмма аналгина из эталонной базы данных, фиг.10 - результаты математического анализа дифрактограмм двух партий таблеток «Аналгина», спрессованных из материала одинакового фазового состава и с разными гранулометрическими характеристиками, фиг.11 - результаты математического анализа дифрактограмм двух партий таблеток «Аналгина», спрессованных из материала одинакового фазового и гранулометрического состава при использовании прессов различных типов, фиг.12 - усредненные результаты идентификации таблеток «Аналгина» в упаковке из партий разных производителей.

Способ осуществляют с помощью программно-ориентированного рентгеновского дифрактометра, включающего источник рентгеновского излучения, камеру образца с держателем образца, детектор рентгеновского дифракционного излучения и систему регистрации спектров дифракции с программно-ориентированным комплексом обработки результатов измерений. Из каждой партии фармацевтического продукта отбирают репрезентативную серию образцов в ячейковых упаковках. Образец фармацевтического продукта в упаковке (бумажная, пленочный и/или фольгированный блистер) размещают в держателе образца, не нарушая упаковку, причем образец может представлять из себя дражированную таблетку, таблетку с пленочным покрытием или спрессованную таблетку. Держатель образца приводят во вращение, направляют на образец пучок монохроматического рентгеновского излучения и сканируют образец. Используя детектор рентгеновского дифракционного излучения (в частности, позиционно-чувствительный), регистрируют распределение интенсивности дифрагированного излучения как функцию угла дифракции (дифрактограмму образца) и фоновый спектр рассеянного рентгеновского излучения («комптоновская подложка»), обусловленный наличием примеси аморфных веществ, присутствующих в материале таблетки, ее оболочке и ее упаковке, изотропно рассеивающих рентгеновское излучение. На дифрактограмме выделяют пики интенсивности, соответствующие дифракции рентгеновского излучения на атомах кристаллической решетки при определенных углах падения пучка на образец, и определяют положение пиков дифракции, соответствующих упаковке. Задают диапазон углов ($2\theta=20^\circ-70^\circ$), в пределах которого определяют наиболее интенсивные линии спектра и идентифицируют их путем сравнения со спектром референтного образца с известными составом и структурой по положению пиков дифракции и углов дифракции. Сравнение дифрактограмм и обработку результатов измерений проводят с использованием многомерного статистического анализа, включая метод главных компонент (РСА), по оригинальной программе, с выделением наиболее интенсивных линий спектра (главные компоненты), по которым определяют основные составляющие материала образца, характеризуя их такими величинами, как математическое ожидание (выборочное среднее) и выборочная дисперсия. При этом в зависимости от вида упаковки и при наличии в блистере фольги длину волны рентгеновского излучения источника уменьшают (по сравнению со случаем бумажной/пластиковой упаковки) для увеличения глубины проникновения излучения в материал упаковки, учитывая экспоненциальное затухание рентгеновского излучения, что способствует повышению разрешения пиков на дифрактограмме.

Для установления принадлежности исследуемых образцов к одной партии продукта исследуют серии образцов, например по 10 таблеток в каждой серии. Одну из серий считают референтной, по дифракционным характеристикам образцов этой серии

составляют референтную базу данных, включающую аппаратные параметры (длина волны рентгеновского излучения, угловой интервал, экспозиция), и дифракционные характеристики материала образцов (относительная интенсивность дифракционных максимумов и угловое положение (в диапазоне углов 2θ), параметры

5 обработки спектра дифракции и величину погрешности измерений.
Для более наглядного представления об однородности серий образцов при идентификации партий фармацевтических продуктов использован метод главных компонент и математические характеристики кластеров (центр кластера, дисперсия

10 кластера, среднеквадратичное отклонение и радиус кластера), в которые попадают однородные объекты - одноименные линии спектра дифракции образцов, соответствующие, в частности, хотя бы одному активному действующему веществу в составе фармацевтического продукта. Кластеры могут быть представлены графически

15 в проекциях на оси главных компонент, поэтому удобны для дополнительного выборочного производственного контроля при выпуске продукции и анализе отклонений в режимах обработки продукта.

При установлении аутентичности фармацевтических продуктов и отделения подлинных продуктов производителей от дженериков в качестве референтных

20 используют эталонные спектры дифракции из библиотек (баз данных) эталонных характеристик фармацевтических продуктов (лекарственных средств, субстанций, ингредиентов), созданных производителями соответствующей фармацевтической продукции или измеренных параллельно с исследованием образца для обеспечения

25 идентичных условий измерения. В силу допустимости 5%-отклонения содержания ингредиентов лекарственного средства от установленного стандартом количества образцы могут быть признаны идентичными (принадлежащими к одной партии продукта) или аутентичными, если коэффициент взаимной корреляции лежит в диапазоне (0,95-0,99). Учитывая специфику исследуемых образцов и цели исследования

30 дополнительно могут быть определены такие характеристики и для упаковок фармацевтических (лекарственных) продуктов (бумажных, пластиковых и фольгированных), которые рассматриваются как свидетели их идентичности или возможной подделки/фальсификации. Установление идентичности маркировки упаковки фармацевтических продуктов выходит за рамки данного способа.

35 Заявляемый способ был проверен с использованием дифрактометра «ДИФРЕЙ», выпускаемого ЗАО «Научные приборы», г. Санкт-Петербург. Для исследований в приборе используется рентгено-оптическая схема Брега-Брентано, в качестве источника рентгеновского излучения - острофокусная трубка БСВ-33 с анодом Cr-ka (2.2897 nm), напряжение на трубке 25 кВ, ток 5 мА, размер фокусного пятна 1,2×3 мм, в качестве детектора установлен изогнутый позиционно-чувствительный детектор, имеющий диапазон одновременной регистрации 55° , угловой диапазон $2\theta=20-70^\circ$, экспозиция 300 с. Калибровка детектора производилась по внешнему стандарту.

45 В ходе проверки способа устанавливалась возможность идентификации фармацевтической продукции, принадлежащей одной партии, выявления различий в продукции различных производителей, проводился анализ материала упаковки по ее спектру, а также устанавливалось влияние характеристик сырья и технологии его обработки на спектр образцов продукции при ее получении.

50 1. Идентификация образцов фармацевтической продукции.

Для проверки принципиальной возможности идентификации партий фармацевтического продукта различных производителей были проведены исследования продукта как такового, без упаковки. Совместно с Северо-Западным

Центром РФ по контролю качества лекарственных средств провели исследование лекарственного препарата «Терафлю».

В качестве образцов выбрали оригинальный (референтный) и фальсифицированный (исследуемый) препараты в форме прессованных таблеток в оболочке, содержащей вкусовые добавки (их дифракционные спектры приведены соответственно на фиг.1 и 2, при этом линии спектра аппроксимированы гауссианами). Исследование образцов провели известным методом «сравнения отпечатков» с использованием дисперсионного анализа и применением двух критериев:

А) Критерий сравнения амплитудных массивов спектров оригинального образца и фальсифицированного образца.

Установлено, что на статистически значимом уровне отличие между оригинальным продуктом и фальсификатом составило 15% при статистической погрешности не более 2%. При этом соотношение максимумов амплитуд в спектрах $I_{\text{парацетамол}}$ $I_{\text{сахароза}}$ равно 0,089 для оригинального образца и 0,066 для фальсифицированного образца, что говорит о занижении количества активной компоненты в составе продукта-фальсификата.

В) критерий сравнения отношений интегральных площадей дифракционных максимумов парацетамола (основное активное вещество - парацетамол - кривая 1 на фиг.1 и 2) и сахарозы (основное вспомогательное вещество - сахароза - кривая 2 на фиг.1 и 2), что свидетельствует также о завышении количества наполнителей в ущерб фармацевтической активности препарата.

Установлено, что на статистически значимом уровне различие между оригинальным и фальсифицированным препаратами «Терафлю» составило 26% при статистической погрешности не более 2%. Полученный результат позволяет сделать вывод о различиях в качественном и количественном составе исследованных образцов.

2. Исследование образцов фармацевтической продукции различных производителей.

Для оценки идентичности и стабильности характеристик фармацевтического средства в образцах продукции различных производителей провели исследования лекарственного препарата «Аспирин» (непатентованное название «Ацетилсалициловая кислота» по наименованию активной компоненты) от ряда производителей фармацевтической продукции, распространяемой на территории Российской Федерации (предприятия г.Екатеринбурга, Перми и Хабаровска, Россия, а также фирмы Bayer, Германия). Из партий продукции указанных производителей для исследования отобрано несколько серий упаковок с образцами (в каждой серии по 10 прессованных таблеток в бумажной упаковке). На рентгеновском дифрактометре «ДИФРЕЙ» для исследуемых серий образцов получено 80 дифрактограмм. По дифрактограммам составили выборки величин интенсивности дифрагированного излучения в отдельных точках в диапазоне углов 2θ , для каждой выборки определили выборочное среднее, выборочную дисперсию, взаимную дисперсию двух выборок и рассчитали коэффициенты взаимной корреляции выборочных спектров C , %, между рядами зарегистрированных параметров, результаты приведены в Таблице.

Сравнение партий фармацевтического продукта - препарата «Аспирин» разных производителей.

Параметр сравнения	Средний коэффициент взаимной корреляции, C	Производитель, серия

5	В пределах блистера	99,5±0,19	г.Екатеринбург, серия №1271208
		99,1±0,48	г.Екатеринбург, серия №880903
		98,3±0,65	Bayer, серия №BTA7GBO
		98,8±0,64	г.Пермь, серия №026022009
		99,5±0,21	г.Пермь, серия №116062009
10	Сравнение серии	96,2±0,62	г.Екатеринбург, серии №№1271208/880903
		94,5±2,8	г.Пермь, серии №№026022009/116062009
10	Сравнение производителей	88,7±2,19	г.Екатеринбург, серия №880903/ г.Пермь, серия №026022009
		85,5±3,29	г.Екатеринбург, серия №880903/ г.Хабаровск, серия №1951207
		81,0±2,35	г.Екатеринбург, серия №880903/ Bayer, серия №BTA7GBO

15 Результаты исследования показывают высокую степень однородности проб в пределах одной упаковки (блистера) для продукции каждого из производителей, коэффициент корреляции близок к 100%. Сравнение серий продукта одного и того же производителя, произведенных в Екатеринбурге и Перми, также показывает достаточно высокий коэффициент корреляции - в среднем 94%-96% с незначительной дисперсией, что говорит о стабильном качестве препарата с возможным небольшим изменением гранулометрического состава компонент в технологическом цикле. Однако сравнение серий продукта от разных производителей показывает существенное снижение коэффициента корреляции до 81% (в среднем, для продуктов фирмы Байер и предприятия г.Екатеринбурга) и увеличение дисперсии анализируемого показателя. Столь существенное падение величины коэффициента корреляции может свидетельствовать о различных факторах - различие в концентрациях действующего вещества, деформация кристаллической решетки компонентов, изменение соотношения наполнителей. Однако во всех случаях величина коэффициента корреляции, определенная по соотношению интенсивности линий спектров рентгеновского излучения, указывает на сходство или различие препаратов. При обеспечении доступа к банку данных об эталонных физических характеристиках фармацевтических (лекарственных) продуктов различных производителей можно уточнить выводы о причине различий сравниваемых показателей и выявить фальсифицированные фармацевтические продукты.

3. Анализ спектров упаковок фармацевтической продукции.

В тех случаях, когда коэффициент корреляции между характеристиками исследуемых образцов высок, исследуют и сравнивают дифрактограммы упаковок препарата. Для современных фармацевтических продуктов используют бумажную упаковку и блистерную - запечатывание таблеток продукта в алюминиевую фольгу или в пластиковую ПВХ-оболочку - для повышения их защищенности.

На фиг.3 представлены дифракционные спектры стандартных бумажных упаковок прессованных таблеток «Аспирина» двух разных производителей (п.Сузун Новосибирской обл. - кривая 1 и г.Пермь - кривая 2). Амплитуды интенсивности пиков дифракции существенно (в 2 раза) различаются по величине, а их средний коэффициент взаимной корреляции составляет 92.3%, что указывает на различное происхождение партий исследуемых образцов.

На фиг.4 представлены дифрактограммы бумажной упаковки лекарственного препарата «Папазол», производитель предприятие г.Ирбит, полученные от гладкой стороны упаковки (кривая 1) и от ее рифленой стороны (кривая 2). Различия в амплитуде спектров и форме спектральных линий говорит о некотором влиянии

структуры поверхности упаковки на ее спектр, при этом коэффициент взаимной корреляции спектров дифракции составляет 94,8%.

5 На фиг.5 представлены дифрактограммы блистерной упаковки препарата Флемоксин, выполненной из тонкой алюминиевой (пищевой) фольги. На территории
Российской Федерации распространяют оригинальный препарат, упакованный как
фирмой-производителем, так и дистрибьютором одноименного продукта. На фиг.5
кривая 1 характеризует оригинальную упаковку продукта «Флемоксин Солютаб»
10 производства фирмы Астеллас Фарма Юроп Б.В. (Astellas Pharma Europe B.V.),
Нидерланды, а кривая 2 - упаковку одноименного продукта производства
фирмы Yamanouchi, Нидерланды, выполненную фирмой ЗАО ОРТАТ, г.Кострома, по
лицензии. Различия в амплитудах линий спектров блистеров уже позволяют
предварительно разделить партии одноименного продукта по характеристике
15 упаковки, отражающей влияние условий производства, в дополнение к анализу
собственно фармацевтического продукта.

На фиг.6 приведены результаты исследования пластиковых ПВХ упаковок, а
именно дифрактограммы пластиковой упаковки препаратов «Флемоксин Солютаб»
20 (упаковка оригинальная фирмы Astellas - кривая 1 и упаковка фирмы ЗАО ОРТАТ -
кривая 2) и упаковка препарата «Флемоклав», производства Нидерланды,
выполненная из пластика, биоразлагаемого под действием бактерий и грибков в
окружающей среде, - кривая 3. Стандартная пластиковая упаковка на
дифрактограмме характеризуется двугорбым гало (кривые 1 и 2), но
биodeградируемые материалы на дифрактограмме характеризуются наличием
25 интенсивных линий и поэтому легко отличимы от других упаковок.

Определенные затруднения может вызвать идентификация фармацевтических
продуктов, упакованных в блистеры, ламинированные фольгой. Исследования
возможности реализации способа проведены дополнительно на дифрактометре
30 «ДИФРЕЙ» с острофокусной трубкой БСВ-33 с анодом Cr-ка (2.2897 nm), при
напряжении на трубке 25 кВ, токе 3 мА, размер фокусного пятна 1,2×3 мм, для
регистрации дифрагированного излучения применен изогнутый позиционно-
чувствительный детектор с одновременной регистрацией спектров в диапазоне
углов 55°, рентгеновская трубка и детектор установлены под углом 20° относительно
35 плоскости образца. Калибровка детектора произведена по внешнему стандарту
(Al₂O₃). Время съемки таблетки без упаковки 240 с, таблетки в ПВХ-блистере - 2400 с,
таблетки в блистере, ламинированном фольгой - 2400 с. В качестве образца выбрана
таблетка «Аскофена», дающая мощные, хорошо выраженные на дифрактограмме
40 пики интенсивности в заданном диапазоне углов регистрации спектра. На фиг.7
приведена зарегистрированная дифрактограмма таблеток «Аскафена» - без упаковки
(кривая 1), в ПВХ-блистере (кривая 2), в блистерной фольгированной упаковке с
толщиной фольги 0,260 мкм (кривая 3) (длина волны облучения $\lambda=2,2597$ мкм, время
экспозиции 240 с). Из фиг.7 видно, что пики дифракции материала препарата могут
45 регистрироваться как через ПВХ-блистер, так и через ламинированный фольгой
блистер, с изменением амплитуды пика, но без смещения угла дифракции.
Аналогичный результат вытекает из анализа фиг.8, на которой представлены
дифрактограммы таблетки «Аскафена» без упаковки (кривая 1) и таблетки в
50 блистерной фольгированной упаковке толщиной 0,175 мкм (кривая 2) (время
экспозиции 2400 с). Наглядно видно, что амплитуды пиков дифракции от
действующего вещества существенно ослаблены, однако их форма подобна пикам
дифракции таблетки без упаковки, а угловое положение пиков не меняется. При этом

амплитуды пиков дифракции при использовании более тонкой фольги выше, что позволяет более надежно судить о природе активного компонента и фазовом составе материала образца. Такой результат эквивалентен изменению длины волны рентгеновского излучения до величины $\lambda=0,7093$ мкм, обеспечивающей более высокую проникающую способность используемого рентгеновского излучения. Изменение длины волны проникающего рентгеновского излучения в зависимости от толщины и материала блистера может менять дифрактограмму исследуемого образца, вид которой определяется, в частности, межатомными расстояниями решетки, порядком дифракции и определенным угловым диапазоном выхода дифрагированного излучения, поэтому требует сопоставления со спектром референтного образца из адекватной базы данных.

Таким образом, дифрактограммы упаковки позволяют различить продукцию разных производителей, выявить особенности производства упаковки и уточнить состав и свойства упаковки по профилям дифракционных максимумов простым и эффективным способом. Анализ упаковки может быть эффективно использован при выявлении фармацевтических препаратов - дженериков, в которых активность действующих веществ может быть идентична оригинальным (патентованным) препаратам, вследствие чего они могут заменить оригинальные препараты, однако имеют существенно более низкую рыночную стоимость.

4. Контроль влияния характеристик исходного сырья на результаты анализа.

Для изучения влияния характеристик исходного сырья на результаты анализа были приготовлены образцы фармацевтического продукта - прессованные таблетки «Анальгина» (химическая формула $C_{13}H_{16}N_3O_4SNa$). Для этого в качестве сырьевой смеси для формования таблеток анальгина использовали кусочки материала размером 1-5 мм, имеющие неправильную форму. Отобранный материал измельчили в агатовой ступке до порошкообразного состояния (размер частиц около 40 мкм), разместили в специальных держателях и с использованием дифрактометра «ДИФРЕИ» получили дифрактограммы изготовленных образцов. Сравнение усредненного спектра дифракции от порошковых образцов (кривая 1) со штрихдиаграммой (2) анальгина из эталонной базы данных (PDF#391685) показывает практически однозначное соответствие положения пиков интенсивности рентгеновского излучения на дифрактограммах от исследуемых и от эталонных образцов (фиг.9).

Исследование влияния гранулометрических характеристик на дифрактограммы образцов проведено с применением метода главных компонент. Исходное сырье после размолла разделили на две фракции с помощью сита, порошок засыпали в кюветы и уплотнили стеклянной пластиной, получив по четыре таблетки «Анальгина» с каждой фракцией порошка. С использованием дифрактометра «ДИФРЕИ» получили дифрактограммы образцов. Методом главных компонент обработали дифрактограммы и в векторном пространстве признаков получили две пространственно разделенные системы точек (кластер 1 - для таблеток из мелкой фракции гранулята, кластер 2 - для таблеток из укрупненной фракции гранулята), координаты которых характеризуют положение основных компонент вещества каждой таблетки. При этом каждая из таблеток имеет индивидуальные координаты в пространстве признаков в пределах кластера, что указывает на влияние структурных различий исследуемых образцов на дифрактограммы. Фиг.10 показывает, что таблетки «Анальгина», спрессованные из материала одного фазового состава, но с разными гранулометрическими характеристиками, могут быть эффективно разделены

при использовании заявляемого способа. Таким образом, можно идентифицировать возможные нарушения в технологии получения фармацевтического продукта в аспекте структурной неоднородности исходного сырья.

5. Контроль влияния технологических операций.

5 Для исследования контроля влияния технологических операций на дифрактограмму изготовили партию таблеток «Анальгина» из одного сырьевого материала идентичного гранулометрического состава, причем прессование части таблеток произвели на прессе ПРТ (1), а для остальных таблеток использовали пресс Fette (2). С
10 использованием дифрактометра «ДИФРЕЙ» получили дифрактограммы образцов, которые проанализировали методом главных компонент, как описано выше. Результаты анализа представлены на фиг.11, на которой отражено то, что в пространстве признаков выделяются две группы точек (кластер 1 и кластер 2), характеризующих образцы каждой партии. Таким образом, возможно
15 идентифицировать образцы продукции, произведенные с использованием различного технологического оборудования.

На фиг.12 показаны усредненные результаты исследования партий таблеток «Анальгина» (по 4 шт.) разных производителей, в том числе таблетки производства
20 ОАО «Ирбитский химфармзавод» (кластер 1), ОАО «Асфарма» (кластер 2), ЗАО «Мосхимфармпрепараты» (кластер 3) и ОАО «Фармстандарт Лексредства» (кластер 4). Таблетки производства ЗАО «Мосхимфармпрепараты», приготовленные из одного сырья, но на разном прессовом оборудовании (ПРТ - кластер 3а и Fette - кластер 3в), также имеют индивидуальные области расположения. Поскольку области
25 значений практически не перекрываются, возможно определить принадлежность таблеток конкретным производителям. В то же время следует отметить, что если процесс производства и сырье производимой продукции разных производителей идентичны (или максимально близки), то возможны области перекрытия (в данном
30 примере - кластеры 1 и 2).

Предлагаемый способ обеспечивает экспресс-анализ партий фармацевтических продуктов, включая лекарственные средства, непосредственно в упаковках. В отличие от известных способов идентификации вещества, основанных на последовательном
35 учете спектров дифракции распознанных активных компонентов в регистрируемой дифрактограмме с привлечением баз данных и проведении итеративной процедуры вычитания спектров до достижения минимального уровня «шума», заявляемый способ позволяет, используя статистические методы обработки результатов измерений, наглядно представить сходство или различия между сериями образцов,
40 принадлежащих разным партиям продукции, по виду соответствующего кластера, с корректным исключением влияния фона и оценить разброс характеристик каждой серии образцов продукта и их разнообразных упаковок. Способ может быть эффективно использован как в целях контроля качества продукции производителей, выявления нарушения технологии производства, идентификации фальсифицированных
45 лекарственных средств и дженериков, так и при определении годности фармацевтических продуктов для использования в ходе и после хранения и может быть эффективно использован в деятельности предприятий, производящих и/или реализующих фармацевтические препараты, таможни и иных контролирующих
50 органов.

Формула изобретения

1. Способ рентгенодифракционного анализа материалов, включающий облучение

образца монохроматическим рентгеновским излучением, регистрацию дифрактограммы от образца в форме профиля интенсивности дифрагированного рентгеновского излучения на разных углах дифракции, выделение пиков дифракции, сравнение характеристик выделенных пиков дифракции с аналогичными характеристиками референтных образцов, по которым судят о фазовом составе исследуемого образца, отличающийся тем, что для анализа из каждой партии фармацевтического продукта отбирают серии образцов в твердой форме, имеющие упаковки, каждый образец серии с ненарушенной структурой сканируют без нарушения упаковки, на дифрактограмме выделяют пики дифракции, соответствующие материалу упаковки, задают диапазон углов исследования дифрагированного излучения, в пределах которого выделяют пики дифракции для материала каждого образца, по которым статистическими методами устанавливают принадлежность соответствующих серий образцов, одна из которых является референтной, к одной партии фармацевтического продукта, а при выборе эталонной серии фармацевтического продукта заданного производителя в качестве референтной серии судят об аутентичности фармацевтического продукта, при этом длину волны монохроматического рентгеновского излучения выбирают с учетом характеристик материала упаковки.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве образца фармацевтического продукта выбирают его твердую форму в виде прессованной таблетки.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве образца фармацевтического продукта выбирают его твердую форму в виде таблетки, имеющей оболочку.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве образца фармацевтического продукта выбирают его твердую форму в виде порошка.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что упаковка образца выполнена бумажной.

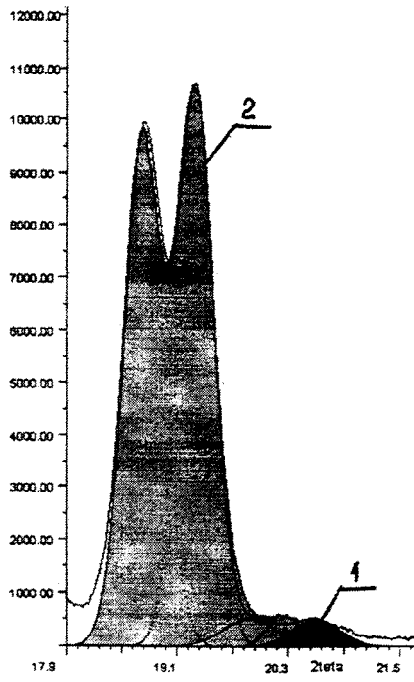
6. Способ по п.1, отличающийся тем, что упаковка образца выполнена в виде пластикового блистера.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что упаковка образца выполнена в виде блистера, ламинированного фольгой.

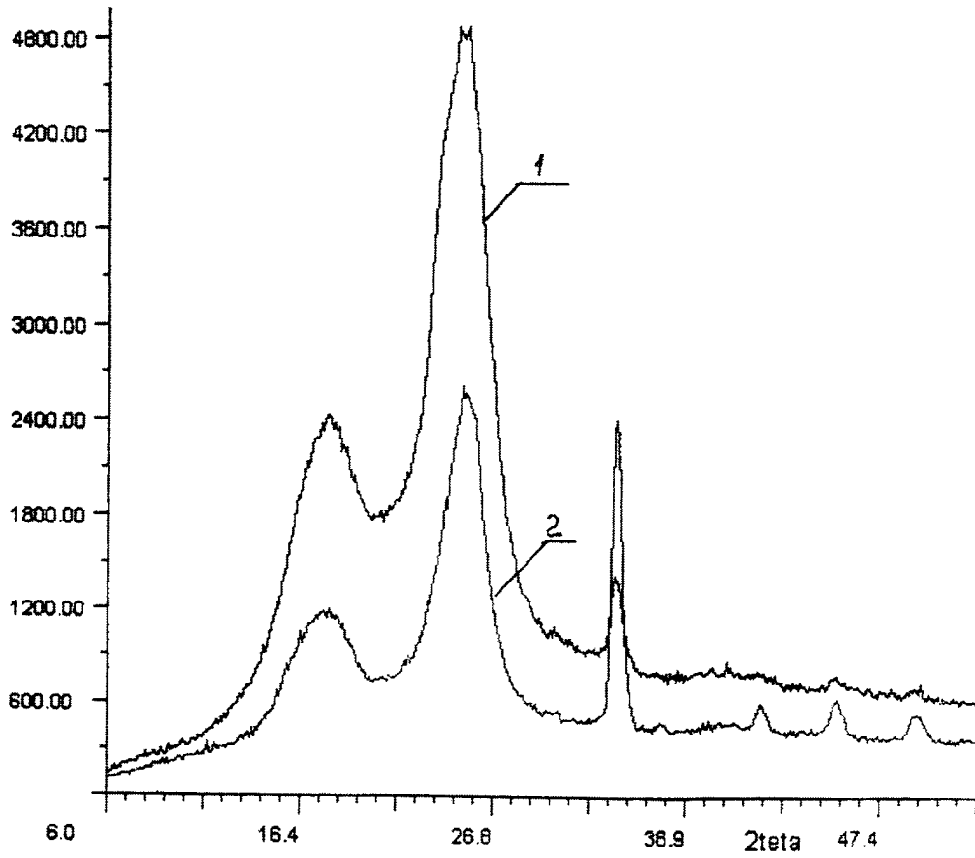
8. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве пиков дифракции выбирают линии дифракционного спектра, соответствующие активным ингредиентам и наполнителям в составе фармацевтического продукта.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что характеристики фармацевтического продукта заданного производителя определяют на основе библиотеки эталонных спектров дифракции.

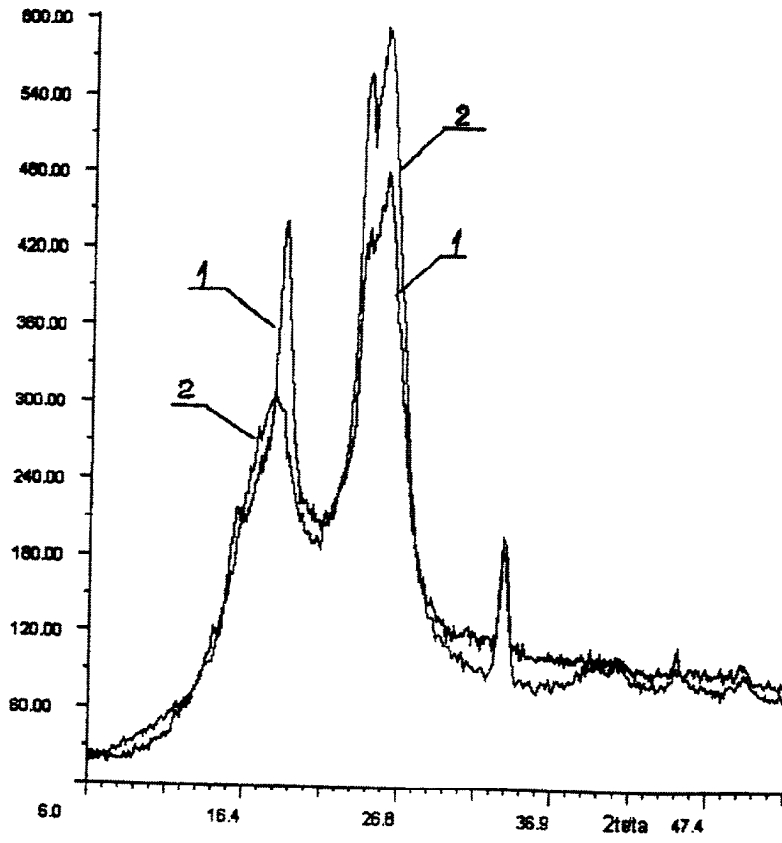
10. Способ по п.1, отличающийся тем, что рентгенодифракционный анализ материалов проводят с использованием программного продукта, включающего методы многомерного статистического анализа, в частности метод главных компонент, в соответствии с которым сравнение характеристик серий образцов проводят сопоставлением кластеров, характеризующих выборочное среднее и выборочную дисперсию главных компонент материала образцов.



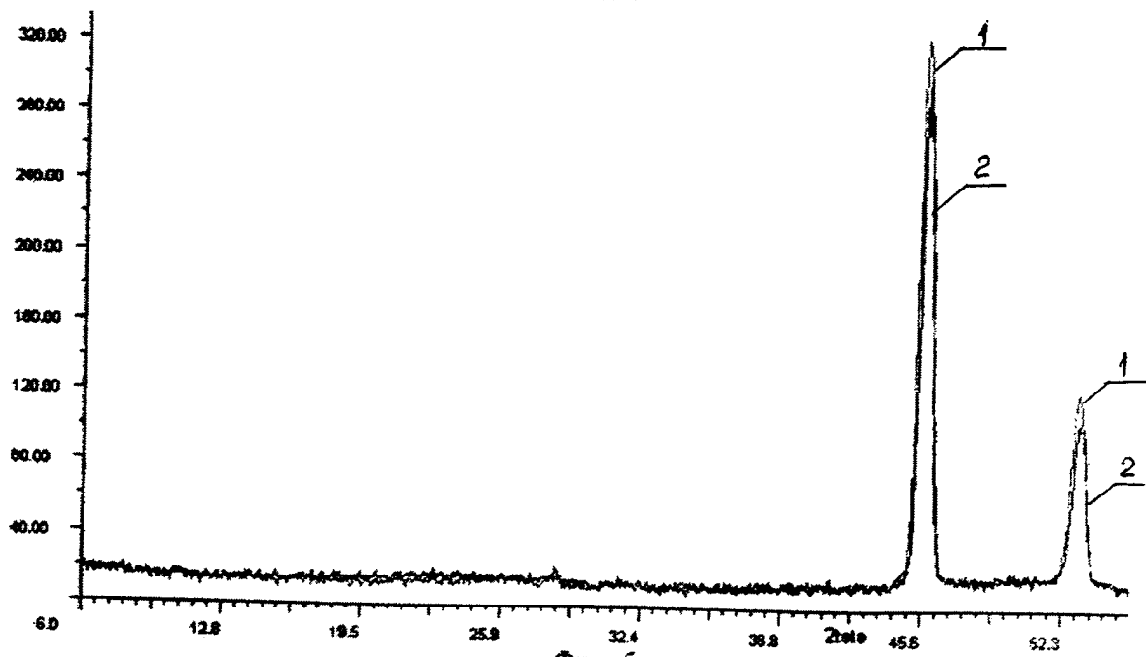
Фиг. 2



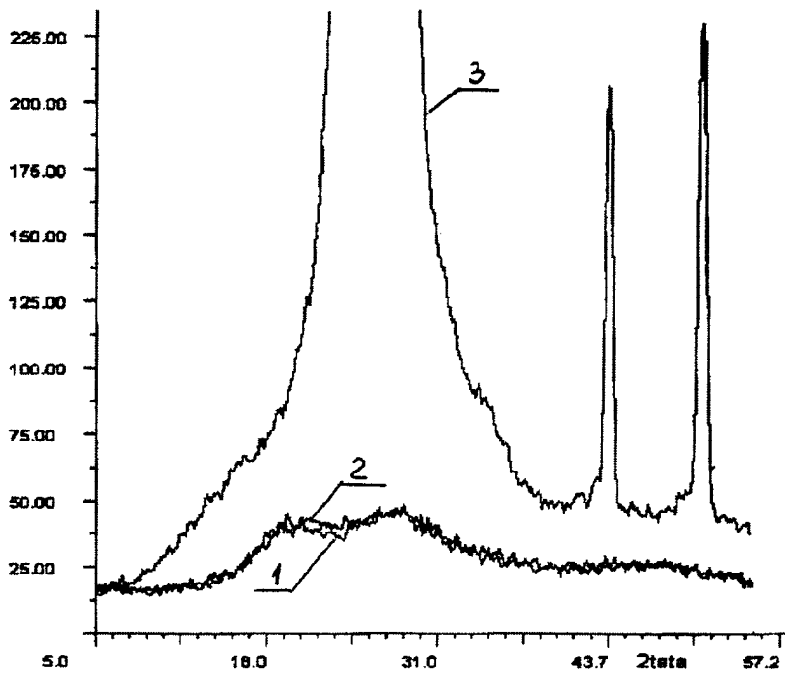
Фиг. 3



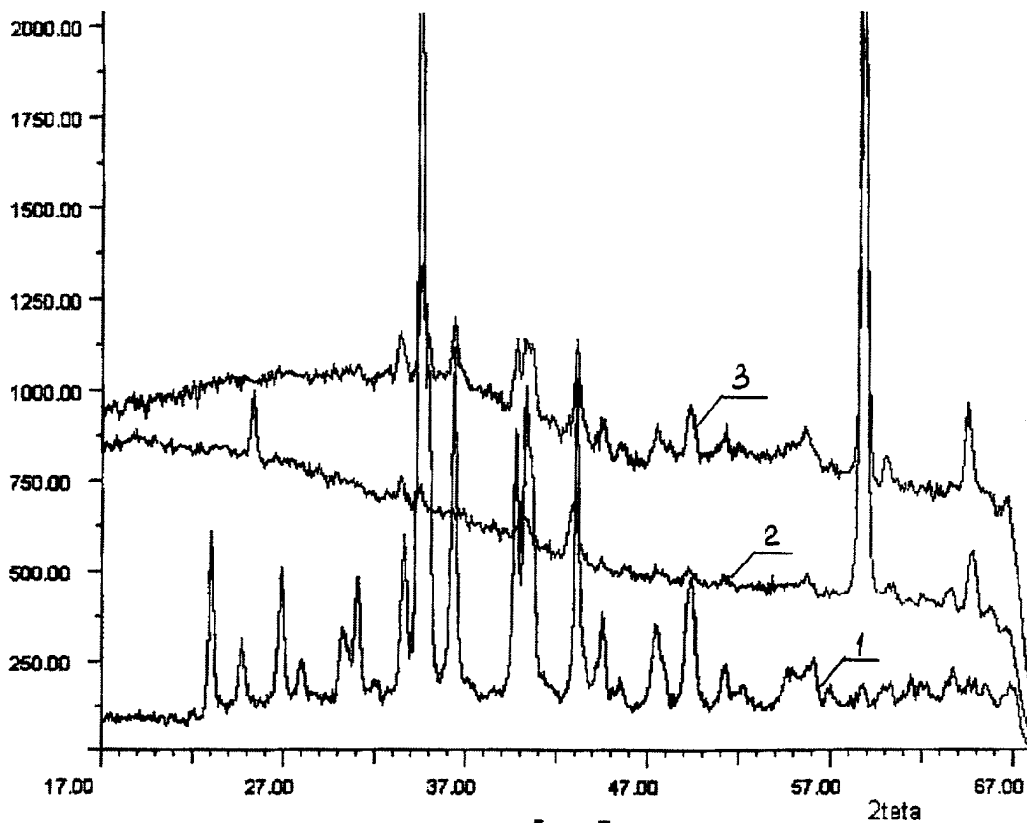
Фиг. 4



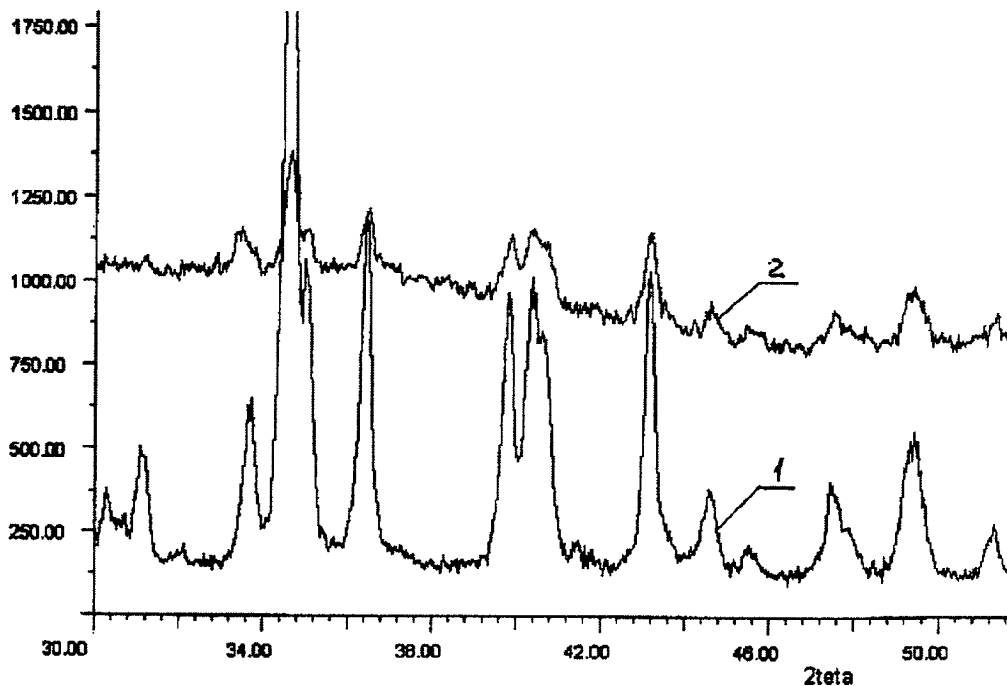
Фиг. 5



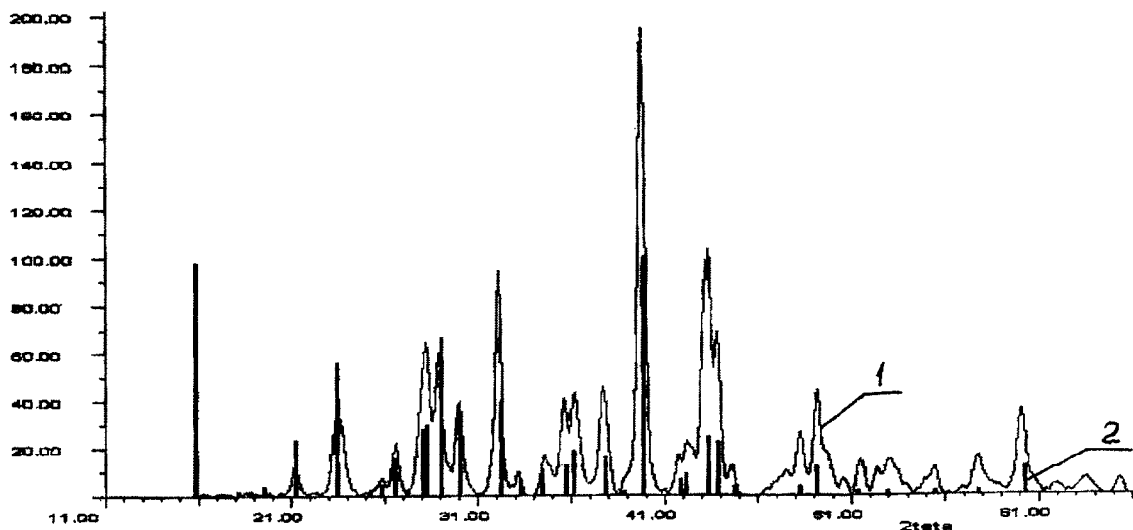
Фиг. 6



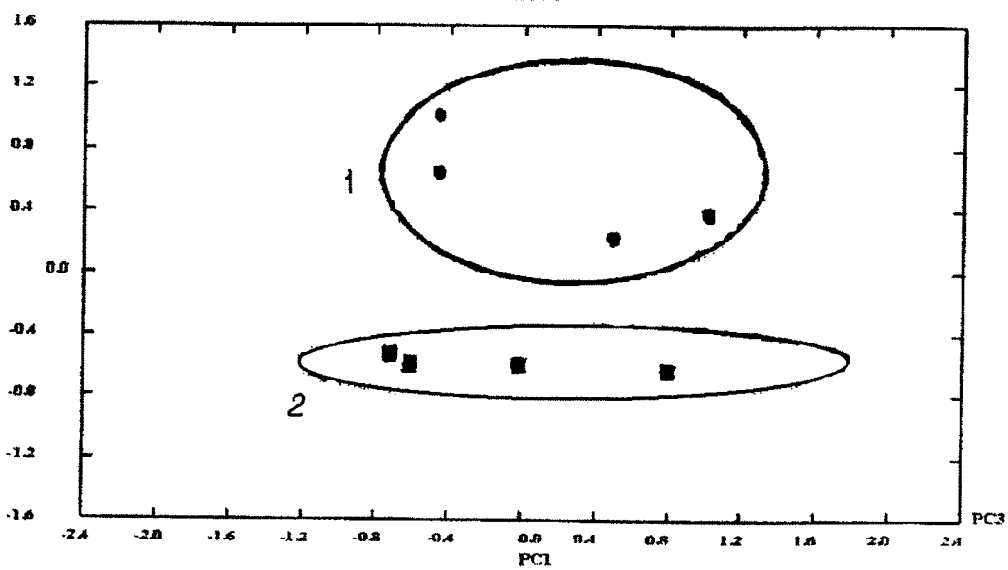
Фиг. 7



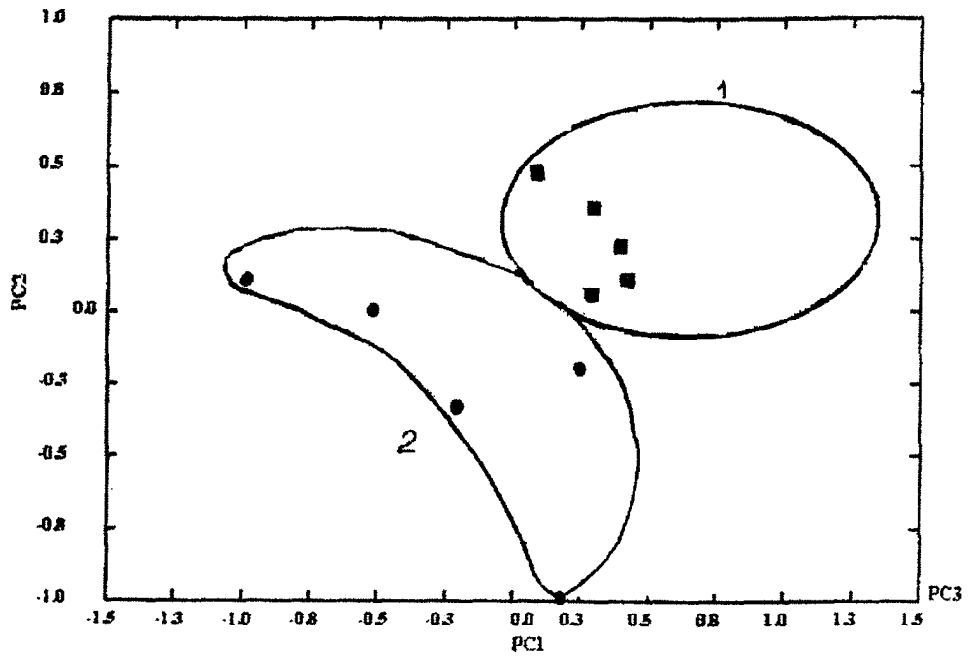
Фиг. 8



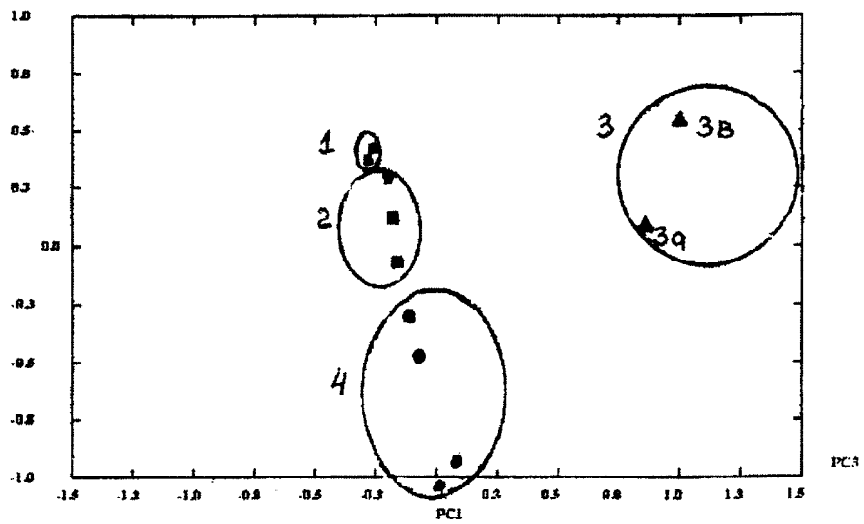
Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11



Фиг. 12