

## ПРИМЕНЕНИЕ СПЕКТРОСКОПИИ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА ДЛЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Р.А. Гылка  
А.В. Грицаева

gylka.roman@gmail.com  
gricaevaanna169@gmail.com

МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация

---

### Аннотация

Фальсифицированная фармацевтическая продукция стала глобальной проблемой, что чревато рисками для здоровья и жизни людей. С целью предотвращения данной угрозы рассмотрена возможность исследования состава лекарственных препаратов с помощью метода спектроскопии комбинационного рассеяния света. Представлена экспериментальная установка для проведения исследования, а также описана серия экспериментов, проведенных на данной установке. Показана корреляция спектров комбинационного рассеяния света различных лекарственных препаратов с содержанием аспирина по отношению к чистому веществу. Сделаны выводы о возможности создания прибора на основе спектрометра комбинационного рассеяния света для контроля качества лекарственных препаратов.

### Ключевые слова

Аспирин, раман-спектрометр, спектроскопия, неразрушающая технология, комбинационное рассеяние света, кросс-корреляция, спектр, лекарственные препараты

Поступила в редакцию 23.11.2022

© МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2023

---

**Введение.** По данным Всемирной Организации Здравоохранения, более 50 % лекарств, продаваемых через Интернет фирмами, скрывающими свое местонахождение, являются контрафактными, так же как около 30 % лекарств, продающихся в развивающихся странах [1]. Для легальных производителей лекарств это означает потерю прибыли, а также возможность предъявления претензий со стороны лиц, пострадавших от подделок. Следствием фармацевтического контрафакта, например, может быть отсутствие эффекта при приеме таблетки от головной боли. Но если контрафактные лекарства применяются для лечения серьезных болезней, таких как малярия или СПИД, результат может быть фатальным.

Спектроскопия комбинационного рассеяния света — неконтактная и неразрушающая технология, которая не требует какой-либо пробоподготовки. Во многих случаях она позволяет сохранить полученные доказательства для дальнейшего анализа одних и тех же образцов с целью подтверждения результата [2, 3].

Спектроскопия комбинационного рассеяния относится к колебательной молекулярной спектроскопии. Колебания возникают в молекулах в результате

смещения ядер от положения равновесия. Колебательные спектры регистрируют в форме инфракрасных спектров и спектров комбинационного рассеяния. Такой спектр возникает при облучении вещества монохроматическим светом ультрафиолетового или видимого диапазона. Под воздействием света молекулы вещества рассеивают свет. При этом частота рассеянного света отличается от частоты исходного излучения на величину, соответствующую частоте нормальных колебаний молекулы [4]. Индивидуальность этой характеристики обуславливает высокую селективность метода.

Возникновение эффекта комбинационного рассеяния можно представить следующим образом: квант падающего излучения взаимодействует с молекулой, находящейся в основном или возбужденном колебательном состоянии. Если взаимодействие является упругим, то энергетическое состояние молекулы не меняется и частота рассеянного излучения будет такой же, как частота падающего. Возникающую полосу спектра называют рэлеевской полосой спектра комбинационного рассеяния. В случае неупругого взаимодействия происходит обмен энергией между квантом излучения и молекулой, в результате чего возникает рассеянное излучение, которое может находиться как в стоксовой, так и в антистоксовой областях [5]. Таким образом формируется спектр комбинационного рассеяния.

Метод спектроскопии комбинационного рассеяния дает возможность получить индивидуальный спектральный отпечаток, уникальный по отношению к рассматриваемой молекуле или целой молекулярной структуре.

Спектроскопия комбинационного рассеяния высокочувствительна к небольшим различиям химического состава и кристаллографической структуры. Эти особенности полезны для исследования поддельных лекарственных средств, поскольку позволяют выявить небольшие различия и потому обеспечивают получение ценной информации о происхождении и методе синтеза лекарства [6–8].

**Описание экспериментальной установки.** Основным элементом установки является рамановский спектрометр — прибор, позволяющий получить спектры изучаемого вещества, т. е. дать представление о молекулярной структуре образца и его химических свойствах. Для исследований был выбран спектрометр комбинационного рассеяния света Ventana 785 от Ocean Optics со встроенным лазером, зондом и программным обеспечением. Технические характеристики спектрометра приведены ниже:

Детектор	матричный ПЗС-детектор Hamamatsu S11510-1006
Длина волны лазерного возбуждения, нм	785
Рабочий диапазон, нм	800–940
Рамановский сдвиг, см <sup>-1</sup>	200–2000
Оптическое разрешение, см <sup>-1</sup>	10 на длине волны 810 нм
Температура термоэлектрического охладителя, °С	15

Схема работы установки представлена на рис. 1. Спектрометр 1 испускает луч, который попадает на вещество, расположенное в оптически прозрачной колбе 2. После комбинационного рассеяния свет собирается на детекторе, расположенном в спектрометре 1. Далее происходит обработка полученных данных и на компьютере 3 появляется спектр вещества, расположенного в колбе 2.

Внешний вид установки показан на рис. 2.

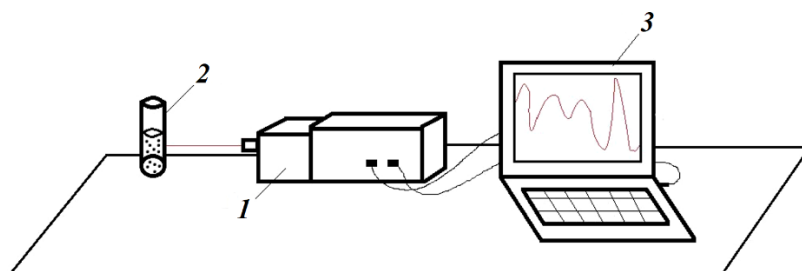


Рис. 1. Схема установки для проведения экспериментов:

1 — спектрометр комбинационного рассеяния света; 2 — исследуемый образец, помещенный в прозрачную колбу; 3 — компьютер со специализированным программным обеспечением для получения и обработки спектров

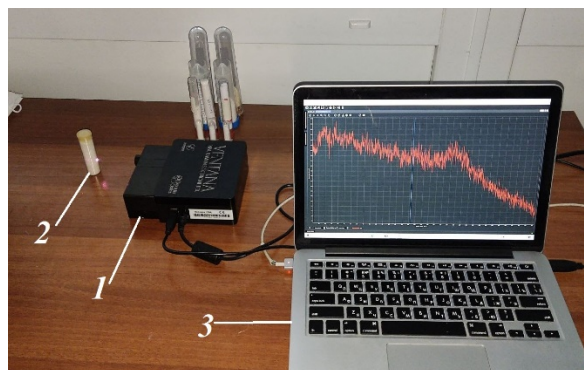


Рис. 2. Внешний вид экспериментальной установки (позиции соответствуют рис. 1)

Спектры комбинационного рассеяния света в случае применения раман-спектрометра получают путем облучения образца мощным лазерным источником монохроматического излучения с длиной волны 785 нм. Во время облучения спектр рассеянного излучения измеряется под некоторым углом с помощью подходящего спектрометра [9–12].

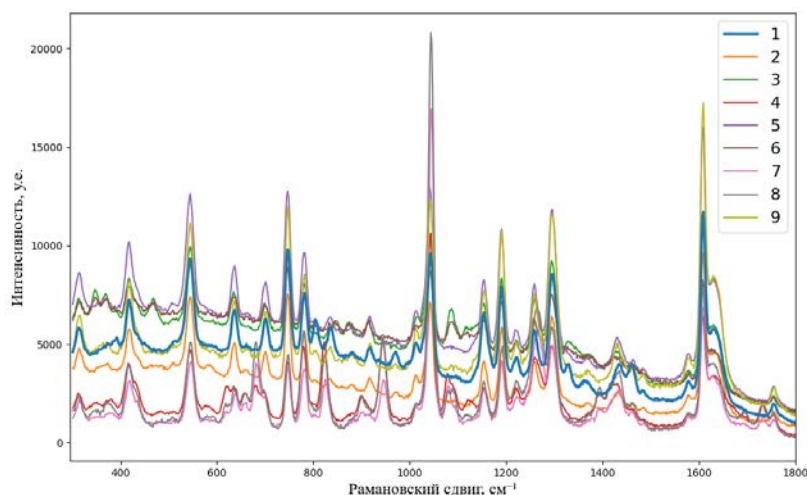
**Методика проведения эксперимента.** Было поставлено две серии экспериментов по получению спектров комбинационного рассеяния света чистого аспирина и восемь видов лекарственных препаратов со значительным содержа-

нием аспирина. Список лекарственных препаратов представлен в таблице. Для каждого образца в одной серии экспериментов записывалось 100 спектров при изменении мощности лазера и времени снятия спектра. Всего получено 1800 различных спектров аспирина и лекарственных препаратов.

#### Перечень исследуемых образцов аспирина

№ п/п	Название	Производитель
1	Чистый аспирин	—
2	Ацетилсалициловая кислота	Renewal
3	Тромбо АСС 100	G. L. Pharma/Lannacher
4	Аспирин С	Renewal
5	Ацетилсалициловая кислота	Фармстандарт
6	Тромбо АСС 50	G. L. Pharma/Lannacher
7	Аспирин экспресс	Фармстандарт
8	Упсарин УПСА	UPSA
9	Аспирин кардио	Bayer

При сравнении спектров комбинационного рассеяния света при одинаковой мощности и интеграции времени, заметны некоторые отличия в спектре, благодаря которым можно судить о чистоте образца относительно содержания аспирина. На рис. 3 представлены полученные спектры чистого аспирина и лекарственных препаратов при максимальной мощности и времени измерения сигнала.



**Рис. 3.** Спектры комбинационного рассеяния света для чистого аспирина и некоторых лекарственных препаратов (номера спектров соответствуют номерам лекарственных препаратов в таблице)

При рассмотрении спектра аспирина, показанного на рис. 3, можно выделить несколько основных селективных линий, сдвиг которых может свидетельствовать о наличии примесей, а глубина таких линий — о концентрации аспирина в данном образце.

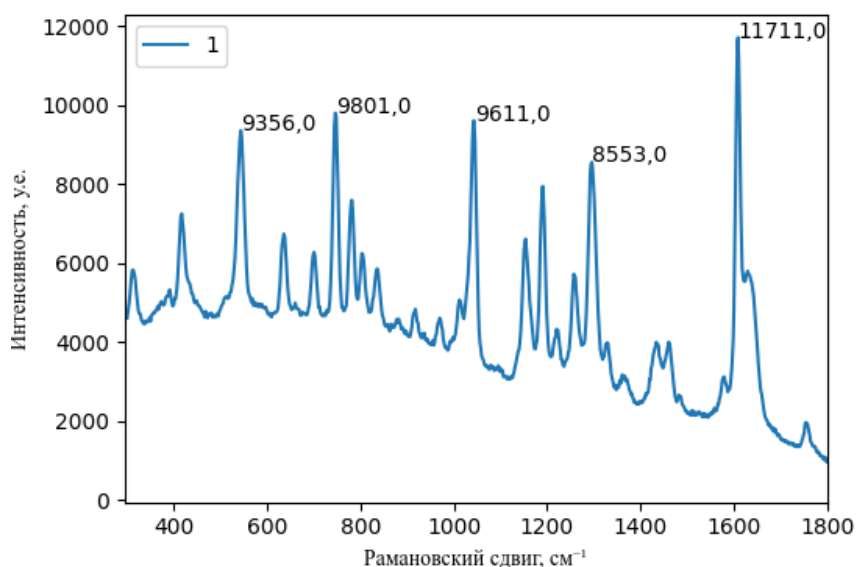


Рис. 4. Характерные селективные линии аспирина в спектре комбинационного рассеяния света

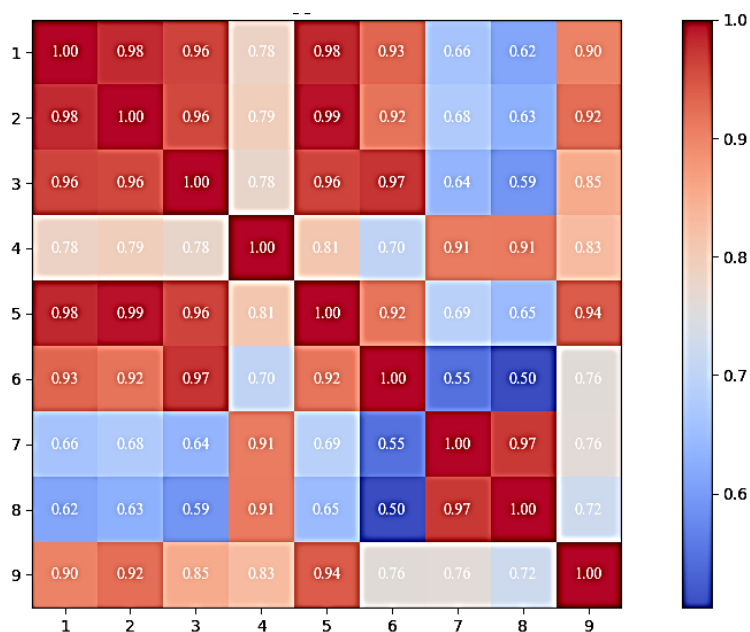


Рис. 5. Матрицы кросс-корреляции для одной серии экспериментов

Для сравнения полученных спектров комбинационного рассеяния между собой используется матрица кросс-корреляции. Корреляционная матрица — это статистический метод отображения взаимосвязи между двумя или более переменными и взаимосвязи в их движениях. Иными словами, она представляет собой таблицу, показывающую коэффициенты корреляции между переменными. Полученные матрицы кросс-корреляции представлены на рис. 5. Корреляционная матрица показывает, как хорошо спектры лекарственных препаратов схожи между собой. Чем ближе число к единице, тем сходство спектров больше.

**Заключение.** Применение спектроскопии комбинационного рассеяния света позволяет изучать состав лекарственных препаратов [13–16]. Экспериментальная установка позволила провести две серии экспериментов, в результате которых было получено 1800 спектров. Построенная матрица кросс-корреляций позволяет сделать вывод, что данная методика исследования хорошо подходит для контроля качества лекарственных препаратов.

## Литература

- [1] Галеев Р.Р. Современный подход к организации контроля качества лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора*, 2017, № 2, с. 41–43.
- [2] Golyak I.S., Morozov A.N., Svetlichnyi S.I. et al. Identification of chemical compounds by the reflected spectra in the range of 5.3–12.8  $\mu\text{m}$  using a tunable quantum cascade laser. *Russ. J. Phys. Chem. B*, 2019, vol. 13, no. 4, pp. 557–564.  
DOI: <https://doi.org/10.1134/S1990793119040055>
- [3] Маринченко Д.М., Шабловская Е.А. Метод комбинационного рассеяния света и его применение в фармацевтическом анализе. *Инновационное развитие современной науки: проблемы, закономерности, перспективы. Сб. ст. 3й науч.-практ. конф.* Пенза, Наука и просвещение, 2017, с. 264–266.
- [4] Сапон Е.С., Лугин В.Г. Применение ИК-Фурье спектроскопии для количественного анализа в фармацевтической промышленности. *Вестник фармации*, 2017, № 1, с. 82–92.
- [5] Fufurin I.L., Tabalina A.S., Morozov A.N. et al. Identification of substances from diffuse reflectance spectra of a broadband quantum cascade laser using Kramers–Kronig relations. *Opt. Eng.*, 2020, vol. 59, no. 6, art. 061621.  
DOI: <https://doi.org/10.1117/1.OE.59.6.061621>
- [6] Тихонова В.В. *Разработка аналитических подходов к применению рамановской спектроскопии для идентификации лекарственных препаратов.* Дис. ... канд. фарм. наук. Санкт-Петербург, СПХФУ, 2022.
- [7] Васильев Н.С., Винтайкин И.Б., Голяк И.С. и др. Восстановление и анализ спектров комбинационного рассеяния света, получаемых со статического Фурье-спектрометра. *Компьютерная оптика*, 2017, т. 41, № 5, с. 626–635.  
DOI: <https://doi.org/10.18287/2412-6179-2017-41-5-626-635>

- [8] Тихонова В.В., Саушкина А.С. Идентификация состава таблеток «Парацетамол» методом рамановской спектроскопии. *Современные достижения фармацевтической науки и практики. Мат. межд. конф.* Витебск, ВГМУ, 2019, с. 212–215.
- [9] Винтайкин И.Б., Васильев Н.С., Голяк И.С. и др. Рамановский спектрометр на основе статического интерферометра Майкельсона. *Известия РАН. Энергетика*, 2016, № 6, с. 144–152.
- [10] Коваленко А.А., Елисеев А.А. *Спектроскопия комбинационного рассеяния*. Москва, МГУ им. М.В. Ломоносова, 2011.
- [11] Винтайкин И.Б., Голяк Ил.С., Голяк Иг.С. и др. Использование комбинационного рассеяния света для экспресс-анализа химических соединений. *Химическая физика*, 2020, т. 39, № 10, с. 20–28. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0207401X20100118>
- [12] Тихонова В.В., Саушкина А.С. Возможности рамановской спектроскопии для установления подлинности лекарственных препаратов. *Инновации в здоровье нации*. СПб., СПХФУ, 2018, с. 400–404.
- [13] Морозов А.Н., Балашов А.А., Вагин В.А. и др. Система регистрации и суммирования слабых сигналов в фурье-спектрометре. *Радиооптика*, 2016, № 4, с. 1–13. <https://doi.org/10.7463/rdopt.0416.0847752>
- [14] Балашов А.А., Голяк Ил.С., Голяк Иг.С. и др. Разработка фурье-спектрометра динамического типа для регистрации спектров комбинационного рассеяния света. *Необратимые процессы в природе и технике. Тр. 10-й Всерос. конф. Ч. 3*. Москва, МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2019, с. 110–113.
- [15] Голяк И.С. *Применение статического Фурье-спектрометра для беспробоотборного анализа химических соединений*. Дис. ... канд. физ.-мат. наук. Москва, НТЦ УП РАН, 2015.
- [16] Морозов А.Н., Табалин С.Е., Новгородская А.В. и др. *Способ дистанционного беспробоотборного обнаружения и идентификации химических веществ и объектов органического происхождения и устройство для его осуществления*. Патент № 2567119 РФ, 2015.

**Гылка Роман Андреевич** — студент кафедры «Физика», МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация.

**Грицаева Анна Викторовна** — студент кафедры «Физика», МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация.

**Научный руководитель** — Фуфурин Игорь Леонидович, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры «Физика», МГТУ им. Н.Э. Баумана, Москва, Российская Федерация.

**Ссылку на эту статью просим оформлять следующим образом:**

Гылка Р.А., Грицаева А.В. Применение спектроскопии комбинационного рассеяния света для контроля качества лекарственных препаратов на основе ацетилсалициловой кислоты. *Политехнический молодежный журнал*, 2023, № 03 (80). <http://dx.doi.org/10.18698/2541-8009-2023-03-878.html>

## APPLICATION OF LIGHT RAMAN SPECTROSCOPY FOR QUALITY CONTROL OF PHARMACEUTICALS BASED ON ACETYLSALICYLIC ACID

R.A. Gylka  
A.V. Gritsayeva

gylka.roman@gmail.com  
gricaevaanna169@gmail.com

Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation

### Abstract

Counterfeit pharmaceutical products have become a global problem, which is fraught with risks to human health and life. In order to prevent this threat, the possibility of studying the composition of medications using the method of spectroscopy of Raman light scattering is considered. The experimental setup for the study is presented, and a series of experiments carried out on this setup is described. The correlation of the Raman spectra of various medications with the content of aspirin in relation to the pure substance is shown. Conclusions are made about the possibility of creating a device based on a light Raman spectrometer for quality control of pharmaceuticals.

### Keywords

Aspirin, Raman spectrometer, spectroscopy, nondestructive technology, Raman light scattering, cross-correlation, spectrum, medications

Received 23.11.2022

© Bauman Moscow State Technical University, 2023

### References

- [1] Galeev R.R. State-of-the-art approach to the organization of quality control for drugs that are in use in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*, 2017, no. 2, pp. 41–43. (In Russ.).
- [2] Golyak I.S., Morozov A.N., Svetlichnyi S.I. et al. Identification of chemical compounds by the reflected spectra in the range of 5.3–12.8  $\mu\text{m}$  using a tunable quantum cascade laser. *Russ. J. Phys. Chem. B*, 2019, vol. 13, no. 4, pp. 557–564. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1990793119040055>
- [3] Marinchenko D.M., Shablovskaya E.A. Method of Raman scattering and its application in the pharmaceutical analysis. *Innovatsionnoe razvitie sovremennoy nauki: problemy, zakonovernosti, perspektivy. Sb. st. 3y nauch.-prakt. konf.* [Innovative Development of Modern Science: Problems, Laws and Prospects. Proc. 3<sup>rd</sup> Sci.-Pract. Conf.]. Penza, Nauka i prosveshchenie Publ., 2017, pp. 264–266. (In Russ.).
- [4] Sapon E.S., Lugin V.G. FTIR-spectroscopy in quantitative pharmaceutical analysis. *Vestnik farmatsii*, 2017, no. 1, pp. 82–92. (In Russ.).
- [5] Fufurin I.L., Tabalina A.S., Morozov A.N. et al. Identification of substances from diffuse reflectance spectra of a broadband quantum cascade laser using Kramers–Kronig relations. *Opt. Eng.*, 2020, vol. 59, no. 6, art. 061621. DOI: <https://doi.org/10.1117/1.OE.59.6.061621>
- [6] Tikhonova V.V. *Razrabotka analiticheskikh podkhodov k primeneniyu ramanovskoy spektroskopii dlya identifikatsii lekarstvennykh preparatov*. Diss. kand. farm. nauk [Development of analytic approaches to Raman spectroscopy application for identification of medical products. Kand. pharm. sci. diss.]. Sankt-Petersburg, SPKhFU Publ., 2022. (In Russ.).



- [7] Vasilyev N.S., Vintaykin I.B., Golyak Ig.S. et al. Recovery and analysis of Raman spectra obtained using a static Fourier transform spectrometer. *Kompyuternaya optika* [Computer Optics], 2017, vol. 41, no. 5, pp. 626–635.  
DOI: <https://doi.org/10.18287/2412-6179-2017-41-5-626-635> (in Russ.).
- [8] Tikhonova V.V., Saushkina A.S. [Identification of the composition of Paracetamol tablets by Raman spectroscopy]. *Sovremennyye dostizheniya farmatsevticheskoy nauki i praktiki. Mat. mezhd. konf.* [Current Developments in Pharmaceutical Science and Practice. Proc. Int. Conf.]. Vitebsk, VGMU Publ., 2019, pp. 212–215. (In Russ.).
- [9] Vintaykin I.B., Vasilyev N.S., Golyak I.S. et al. Raman spectrometer based on a static Michelson interferometer. *Izvestiya RAN. Energetika* [Proceedings of the Russian Academy of Sciences. Power Engineering], 2016, no. 6, pp. 144–152. (In Russ.).
- [10] Kovalenko A.A., Eliseev A.A. *Spektroskopiya kombinatsionnogo rasseyaniya* [Raman scattering spectroscopy]. Moscow, Lomonosov MSU Publ., 2011. (In Russ.).
- [11] Vintaykin I.B., Golyak Il.S., Golyak Ig.S. et al. The use of Raman spectroscopy for the rapid analysis of chemical compounds. *Khimicheskaya fizika*, 2020, vol. 39, no. 10, pp. 20–28.  
DOI: <https://doi.org/10.31857/S0207401X20100118> (in Russ.). (Eng. version: *Russ. J. Phys. Chem. B*, 2020, vol. 14, no. 5, pp. 752–759.  
DOI: <https://doi.org/10.1134/S1990793120050255>)
- [12] Tikhonova V.V., Saushkina A.S. [Possibilities of Raman spectroscopy for establishing the authenticity of drugs]. *Innovatsii v zdorovye natsii* [Innovations in the health of the nation]. Sankt-Petersburg, SPKhFU Publ., 2018, pp. 400–404. (In Russ.).
- [13] Morozov A.N., Balashov A.A., Vagin V.A. et al. Fourier spectrometer registration and summation system for weak signals. *Radiooptika*, 2016, no. 4, pp. 1–13.  
<https://doi.org/10.7463/rdopt.0416.0847752> (in Russ.).
- [14] Balashov A.A., Golyak Il.S., Golyak Ig.S. et al. [Development of dynamic fourier spectrometer for registration of Raman spectra]. *Neobratimye protsessy v prirode i tekhnike. Tr. 10y Vseros. konf. Ch. 3* [Irreversible Processes in Nature and Technology. Proc. 10<sup>th</sup> Russ. Conf. P. 3]. Moscow, Bauman MSTU Publ., 2019, pp. 110–113. (In Russ.).
- [15] Golyak I.S. *Primenenie staticheskogo Furye-spektrometra dlya besprobootbornogo analiza khimicheskikh soedineniy*. Diss. kand. fiz.-mat. nauk [Application of static Fourier spectrometer for sampling-free analysis of chemical compounds. Kand. phys.-math. sci. diss.]. Moscow, NTTs UP RAN Publ., 2015. (In Russ.).
- [16] Morozov A.N., Tabalin S.E., Novgorodskaya A.V. et al. *Sposob distantsionnogo besprobootbornogo obnaruzheniya i identifikatsii khimicheskikh veshchestv i obektov organicheskogo proiskhozhdeniya i ustroystvo dlya ego osushchestvleniya* [Method for remote wireless detection and identification of chemical substances and organic objects and device therefore]. Patent RU 2567119. Appl. 22.07.2014, publ. 10.11.2015. (In Russ.).

**Gylka R.A.** — Student, Department of Physics, Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation.

**Gritsayeva A.V.** — Student, Department of Physics, Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation.

**Scientific advisor** — Fufurin I.L., Cand. Sc. (Phys.-Math.), Assoc. Prof. Department of Physics, Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russian Federation.

**Please cite this article in English as:**

Gylka R.A., Gritsayeva A.V. Application of light Raman spectroscopy for quality control of pharmaceuticals based on acetylsalicylic acid. *Politekhnichestkiy molodezhnyy zhurnal*, 2023, no. 03 (80). <http://dx.doi.org/10.18698/2541-8009-2023-03-878.html> (in Russ.).