

Исследование качества лекарственных препаратов методами спектроскопии комбинационного рассеяния света и машинного обучения

Голяк Игорь Семенович

МГТУ им. Н.Э. Баумана

golyakis@bmstu.ru

Анфимов Дмитрий Романович

МГТУ им. Н.Э. Баумана

anfimovdr@student.bmstu.ru

Дёмкин Павел Павлович

АО «Центр прикладной физики МГТУ им. Н.Э. Баумана»

Demkin.Pavel1996@yandex.ru

Фуфурин Игорь Леонидович

МГТУ им. Н.Э. Баумана

igfil@mail.ru

Морозов Андрей Николаевич

МГТУ им. Н.Э. Баумана

amor@bmstu.ru

Рассмотрена возможность применения машинного обучения при спектральном анализе качества лекарственных препаратов. В качестве источника излучения выбран рамановский спектрометр с длиной волны 785 нм и мощностью 120 мВт. В роли тестируемых веществ выступал аспирин различных производителей. В качестве метода машинного обучения была использована неглубокая нейронная сеть. 1-D сверточная нейронная сеть для классификации качества аспирина позволяет получить оценку AUC более 90 %.

Ключевые слова: спектроскопия комбинационного рассеяния света, машинное обучение, сверточные нейронные сети, химический анализ

Спектроскопия комбинационного рассеяния света представляет собой метод оптической спектроскопии, который позволяет получить своего рода «отпечаток» образца. Как оптический метод, комбинационное рассеяние света позволяет проводить неразрушающий анализ химического состава различных молекулярных соединений. Применение спектроскопии комбинационного рассеяния света в фармацевтическом, биомедицинском анализе резко возросло за последние три десятилетия по мере совершенствования технологии лазерного отбора проб и методов регистрации [1–5]. Благодаря этим технологическим достижениям спектроскопия комбинационного рассеяния света является практическим методом анализа как внутри лаборатории, так и за ее пределами. В то же время возрастает актуальность контроля качества лекарственных препаратов в виду их огромного разнообразия и сложностью выбора эффективного метода лечения пациентов. В данной работе проведено исследование качества лекарственных препаратов на примере аспирина различных коммерческих производителей, доступных в широкой продаже, с применением спектроскопии комбинационного рассеяния света.

Для регистрации спектров комбинационного рассеяния света тестовых веществ создана экспериментальная установка, представленная на рис. 1. Установка состоит из спектрометра Ocean Optics Ventana 785L (3), лазерного источника с длиной волны 785 нм. Спектрометр сопряжен с ноутбуком (4) посредством USB-порта.

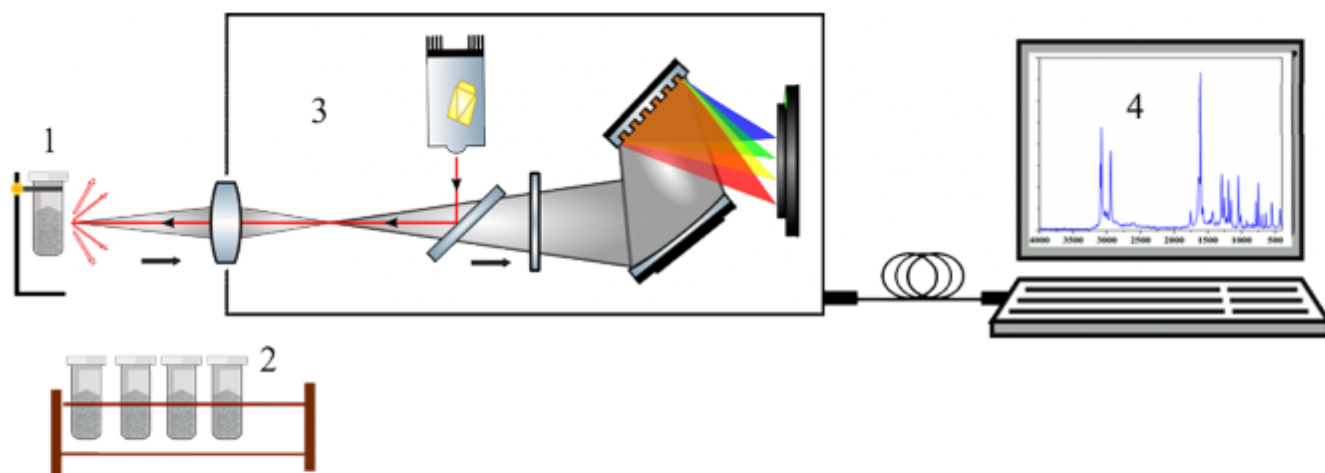


Рис. 1. Схема экспериментальной установки

В качестве тестовых веществ были выбраны образцы аспирина следующих производителей, доступных в аптеках: Renewal, Тромбо АСС 50, Тромбо АСС 100, Аспирин С, Фармстандарт, Аспирин Экспресс, Упсарин Упса, Аспирин Кардио. Экспериментальные спектры представлены на рис. 2.

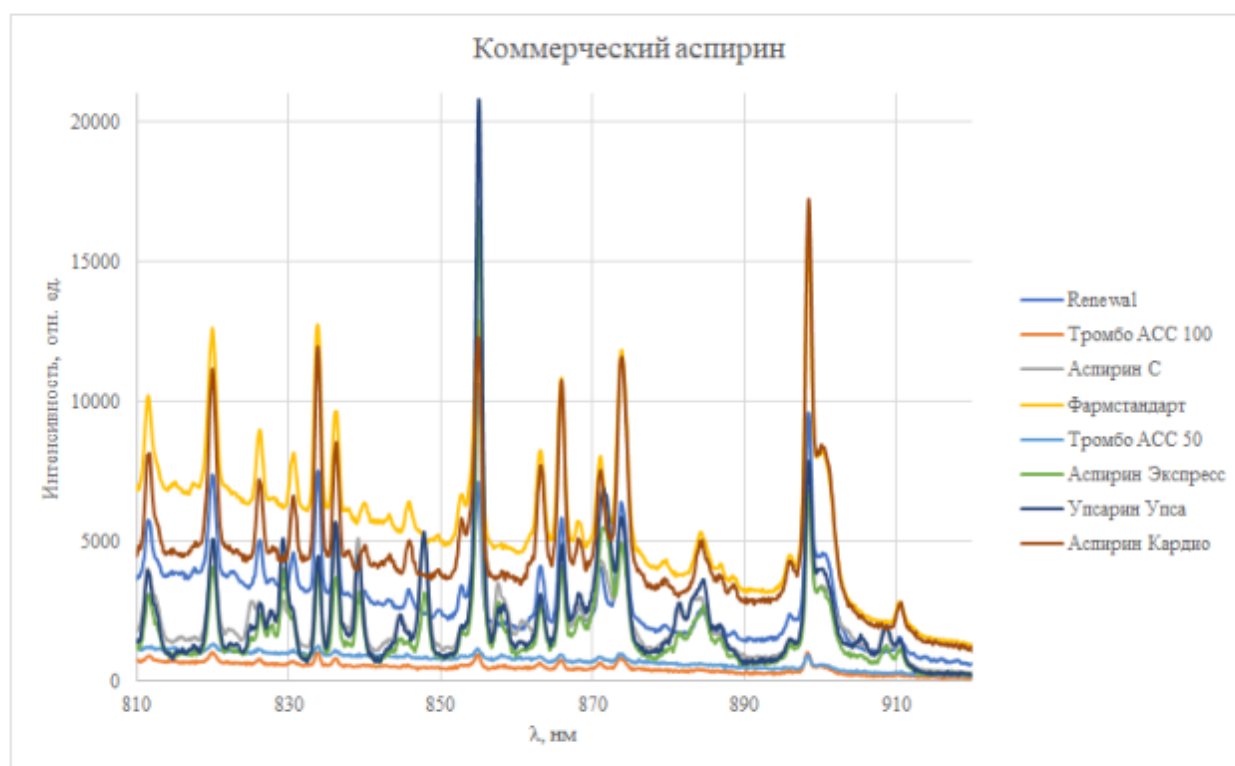


Рис. 2. Спектры комбинационного рассеяния коммерческих видов аспирина

В качестве эталонного спектра использован спектр комбинационного рассеяния чистого аспирина.

Эксперимент проведен следующим образом. Для каждого вида аспирина были зарегистрированы спектры комбинационного рассеяния света при изменении экспозиции с 10 мс до 1 с и шагом в 10 мс, и мощностью лазера от 10 до 100 мВт с шагом 10 мВт. При этом все тестовые образцы были извлечены из оболочки для обеспечения чистоты эксперимента. В результате было зарегистрировано 100 спектров для каждого тестового вещества. Для обработки полученных данных была применена неглубокая

сверточная нейронная сеть [6]. Обучение нейронной сети происходило на выборке чистого аспирина, а проверка качества на выборке спектров комбинационного рассеяния коммерческого аспирина. По результатам работы были построены ROC-кривые для каждого вида аспирина (рис. 3). Числовые результаты представлены в таблице.

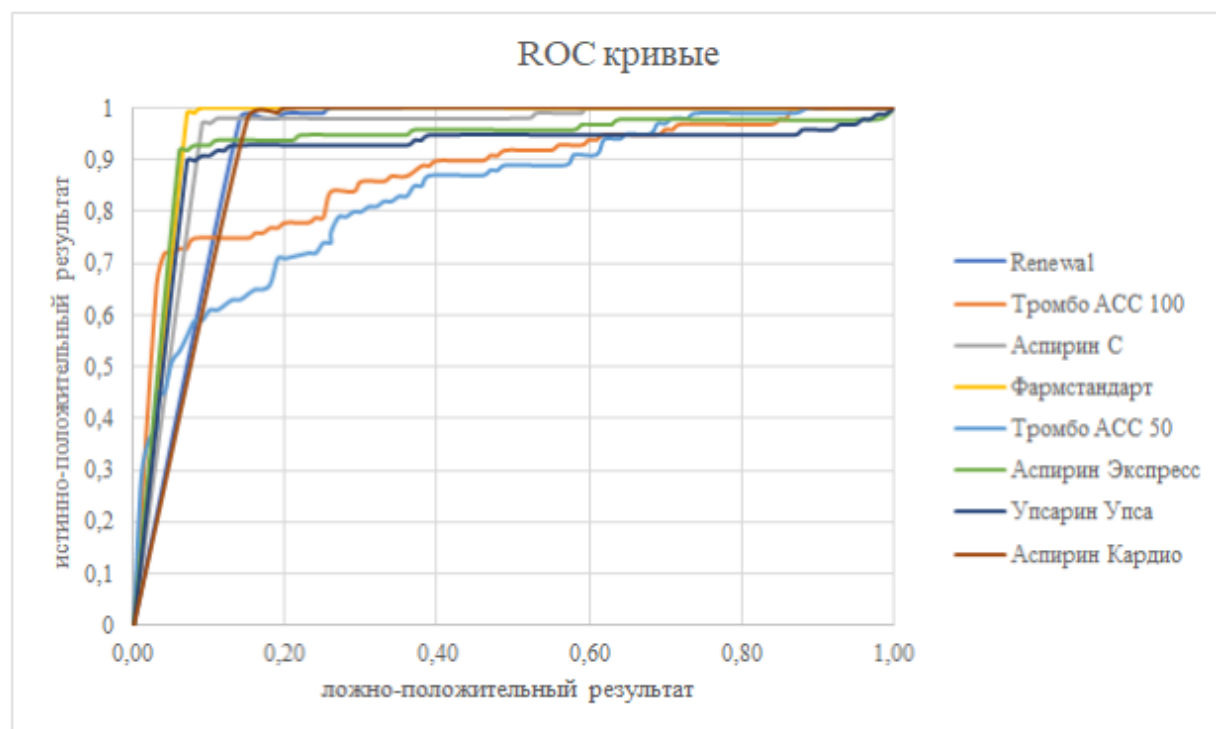


Рис. 3. ROC-кривые коммерческих видов аспирина

Площадь под ROC-кривой для тестовых веществ

Тестовое вещество	Точность
Renewel	0,93
Тромбо АСС 100	0,88
Аспирин С	0,94
Фармстандарт	0,96
Тромбо АСС 50	0,84
Аспирин Экспресс	0,93
Упсарин Упса	0,91
Аспирин Кардио	0,92

Из таблицы видно, что все виды аспирина сравнимы с качеством эталонного. Однако лучший результат показал аспирин производства Фармстандарт — с точностью 0,96.

Работа выполнена в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030», утвержденной постановлением Правительства Российской Федерации от 13 мая 2021 г. № 729.

Литература

- [1] Esmonde-White K. A., Cuellar M., Lewis I. R. The role of Raman spectroscopy in biopharmaceuticals from development to manufacturing. *Anal Bioanal Chem*, 2021, vol. 414, no. 2, pp. 969–99. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03727-4>
- [2] Silge A., Weber K., Cialla-May D., Müller-Bötticher L., Fischer D., Popp J. Trends in pharmaceutical analysis and quality control by modern Raman spectroscopic techniques. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2022, vol. 153, art. 116623. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116623>
- [3] Esmonde-White K.A., Cuellar M., Uerpmann C., Lenain B., Lewis I.R. Raman spectroscopy as a process analytical technology for pharmaceutical manufacturing and bioprocessing. *Anal Bioanal Chem*, 2016, vol. 409, no. 3, pp. 637–649. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9824-1>
- [4] Martinez J. C., Guzmán-Sepúlveda J. R., Bolaños Evia G. R., Córdova T., Guzmán-Cabrera R. Enhanced quality control in pharmaceutical applications by combining Raman spectroscopy and machine learning techniques. *Int J Thermophys*, 2018, vol. 39, no. 6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10765-018-2391-2>
- [5] Petry R., Schmitt M., Popp J. Raman spectroscopy — A prospective tool in the life sciences. *Chem Phys Chem*, 2003, vol. 4, no. 1, pp. 14–30. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphc.200390004>
- [6] Liu J. et al. Deep convolutional neural networks for Raman spectrum recognition: a unified solution. *Analyst*, 2017, vol. 142, no. 21, pp. 4067–4074. DOI: <https://doi.org/10.1039/c7an01371j>