

Ретроспективный обзор методологических основ новой ОФС «Спектрометрия в ближней инфракрасной области»

О. В. Соболева¹, Т. Е. Елизарова¹, А. Ю. Арик², А. М. Колдина², М. А. Морозова²

¹ ООО КоАЛ «Фарманализ», 127282, Москва, Россия

² Российский университет дружбы народов, Медицинский институт,
117198, Москва, Россия

Статья поступила 03.03.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: Новая фармакопейная статья «Спектрометрия в ближней инфракрасной области» отражает результаты трудного пути, пройденного от разработки измерительных и аналитических технологий, лежащих в основе метода, до внедрения БИК-спектроскопии в практику контроля качества лекарственных средств. В настоящем обзоре новая общая фармакопейная статья, вошедшая в XIII издание Государственной фармакопеи Российской Федерации, обсуждается в аспекте уже существующих методологических подходов, разработанных и валидированных для оценки таких показателей качества лекарственных средств, как подлинность, однородность дозирования, количественное определение и др. Отдельное внимание уделяется вопросам формирования спектральных библиотек — рассматривается фактор «возраста» образца как источника дополнительной вариабельности спектров. Поднимается вопрос критериев идентичности БИК-спектров лекарственных средств: на примере разработанных методик оценки вариабельности серийной продукции 23 наименований лекарственных препаратов показано, что полученные величины спектрального расстояния — уникальные характеристики каждого отдельного препарата и производственного процесса, определяющие посерийную воспроизводимость — чем меньше спектральное расстояние между сериями, тем однороднее продукция. Показаны возможности метода БИК-спектроскопии в количественном анализе как твердых лекарственных форм, так и жидких субстанций. Рассмотрен принцип работы, а также перспективы практического применения новой технологии БИК химической визуализации, сочетающей спектральный анализ и цифровое изображение.

Ключевые слова: спектроскопия в ближней инфракрасной области; контроль качества лекарственных средств; государственная фармакопея; методики идентификации и количественного анализа; БИК-визуализация.

Библиографическое описание: Соболева ОВ, Елизарова ТЕ, Арик АЮ, Колдина АМ, Морозова МА. Ретроспективный обзор методологических основ новой ОФС «Спектрометрия в ближней инфракрасной области». Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 58–64.

Прошедший 2015 год для специалистов в области контроля качества лекарственных средств ознаменован выходом XIII издания Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ). Новое издание, введенное в действие приказом Министерства здравоохранения с 1 января 2016 года, включает 179 частных и 229 общих фармакопейных статей, из которых 30 опубликованы впервые и посвящены методам анализа лекарственных средств. Среди них долгожданная ОФС «Спектрометрия в ближней инфракрасной области», узаконивающая применение современного экспресс-метода оценки качества ЛС, востребованного как в производстве, так и в системе государственного контроля.

Структура фармакопейной статьи аналогична многим другим ОФС, описывающим методы анализа. Она включает характеристику спектрального анализа в БИК области: информативный диапазон электромагнитного излучения (1700–2500 нм), основные поглощающие структуры и типы колебаний (обертона основных колебательных частот связей С–Н, N–H, O–H, S–H), особенности пробоподготовки (неразрушающий метод анализа с возможностью проведения дистанционных измерений) и анализа спектров (применение хемометрических алгоритмов). Неотъемлемой частью статьи является описание требований к спектрометрам, их комплектующим и программному обеспечению. Приведены возможные рабочие режимы — пропускание, диффузное

отражение, пропускание-отражение, даны теоретические и расчетные обоснования, описаны практические случаи использования каждого из режимов.

Строгая логика изложения ОФС затрагивает и перечень факторов, влияющих на качество анализа. В основу заложены результаты многоплановой работы, проведенной за последнее десятилетие специалистами в области контроля качества ЛС. Так, например, в одной из предшествующих выходу ОФС работ [1] нами показано, что качественные и количественные изменения при старении ЛС находят отражение на БИК-спектрах, являющихся совокупной характеристикой физико-химических свойств вещества. На первом этапе работы были получены БИК-спектры субстанций (ANTARIS II, ThermoScientific, США) — ацетилсалициловой кислоты, бромгексина, левомецетина, парацетама и рутина, прошедших испытания в контрольно-аналитической лаборатории. Далее образцы отправили на хранение с соблюдением всех требований нормативной документации по обеспечению надлежащего температурно-влажностного режима. По истечении двухлетнего срока были повторно сняты БИК-спектры тех же субстанций. Методом дискриминантного анализа (программа TQ ANALYST™) практически для всех исследованных субстанций обнаружены значимые спектральные отличия в группах исходных и состаренных образцов. Полученная в результате исследований информация дала основание формировать библиотеки с использо-

ванием спектров одной серии лекарственной субстанции с разным сроком хранения, что позволило наиболее полно описать диапазон спектральных изменений и избежать ошибок при идентификации.

Раздел статьи «Качественный анализ» включает общее описание процедуры создания библиотеки, содержит перечень способов предварительной обработки данных и анализа результатов с применением того или иного классификационного метода. Однако такие частные вопросы, как методика калибровки или критерии идентичности образцов не обсуждаются. Конкретные подходы все еще не нашли отражения и в монографиях на субстанции и ЛП, но уже разработаны и обсуждены в научной печати [2, 3].

Так, известно, что разработка аналитических методик оценки вариабельности при серийном выпуске продукции представляет большой интерес. Для исследования был отобран ряд лекарственных препаратов (23 торговых наименования) 15-ти различных производителей из архивных образцов испытательной лаборатории. Всего было записано, исследовано и включено в калибровочные модели 3109 спектров таблеток и содержимого капсул (таблица 1).

Межсерийную дисперсию образцов определяли путем оценки спектральных различий между отдельными сериями одного ЛП методом дискриминантного анализа при различных вариантах группировки калибровочных стандартов. Для численной оценки дисперсии при серийном выпуске результаты дискриминантного анализа выражали в единицах Махаланобиса (MD). Таким образом, величины расстояний Махаланобиса, рассчитанные в подпространстве главных компонент, позволили проранжировать классы (серии) тестируемых ЛП и установить пороговое значение межсерийной дисперсии, подтверждающее отсутствие достоверных различий между классами и, следовательно, аутентичность образцов. Спектральные библиотеки и калибровочные модели были созданы отдельно для каждого лекарственного препарата.

Первый тип калибровочных моделей построен по следующему принципу: спектры каждой отдельной серии ЛП рассматривались как отдельный класс, таким образом, калибровочная модель для ЛП содержала число классов, равное исходному числу производственных серий. В результате дискриминантного анализа спектральных данных, сгруппированных указанным выше образом, были получены значения парных расстояний между классами (сериями) каждого ЛП (рис. 1).

Такой подход позволил выявить максимальные спектральные различия между сериями одного наименования ЛП и оценить эти различия в единицах MD. Полученные спектральные расстояния были использованы для ранжирования классов: чем ближе значение расстояния к нулю, тем выше спектральное соответствие между сериями ЛП.

В литературе [4–9] нет однозначного мнения о значениях единиц MD, позволяющих оценить границы качественного различия образцов. Заметим, что в одной из первых работ [7] по исследованию возможности применения расстояния Махаланобиса в классификационном анализе БИК-спектров отражения было предложено считать единицей MD величину, равную стандартному отклонению, а теоретическими

границами принадлежности к группе — расстояние в три стандартных отклонения от среднего, т.е. 3 MD. Однако практический опыт авторов работы [7] показал, что в связи с присутствием различий в размере, форме, ориентации, небольшими изменениями в физической природе образцов, а также наличием инструментальной ошибки, рациональнее принять за пороговую точку величину в 10–15 MD. В то же время результаты исследования [10] показывают, что границы достоверного различия групп для каждой отдельной задачи контроля качества должны быть установлены эмпирически, в зависимости от числа степеней свободы и на основе обширного тестирования образцов.

Таким образом, отсутствие референсного значения допустимой дисперсии серий ЛП позволяет сделать вывод, что полученные величины спектрального расстояния — уникальные характеристики каждого отдельного препарата и производственного процесса, определяющие посерийную воспроизводимость. В перспективе, можно использовать числовой показатель спектральной дисперсии между последовательно выпущенными сериями, установленный в дискриминантном анализе каждого наименования ЛП, как дополнительный показатель качества. Он

Таблица 1

ЛП ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЖСЕРИЙНОЙ ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ

№	Торговое название ЛП	ЛФ	Дозировка	Число серий/число спектров
1	Структум	капс.	500мг	16/144
2	Палин	капс.	200 мг	25/225
3	Бактисубтил	капс.	35 мг	25/225
4	Флуконазол	капс.	150 мг	18/162
5	Листаб	тб.	75 мг	10/90
6	Карведилол	тб.	12,5 мг	26/234
7		тб.	25 мг	26/234
8	Ангиозил ретард	тб.	35 мг	19/171
9	Амлодипин	тб.	10 мг	36/324
10	Диклофенак	тб.	200 мг	8/72
11	Аугментин	тб.	875 мг / 125 мг	6/54
12	Бромгексин	тб.	8 мг	3/27
13	Бисакодил	тб.	5 мг	6/54
14	Спазмалгон	тб.	500 мг / 2 мг / 0,02 мг	17/153
15	Сорбифер Дурулес	тб.	320 мг / 60 мг	6/54
16	Супрастин	тб.	25мг	9/81
17	Ксефокам	тб.	4мг	7/63
18		тб.	8 мг	8/72
19	Актовегин	тб.	200 мг	18/162
20	Рисполепт	тб.	2 мг	10/90
21	Каффетин	тб.	210 мг / 250 мг / 50 мг / 10 мг	23/207
22	Метипред	тб.	4мг	19/171
23	Баралгин М	тб.	500 мг	30/270

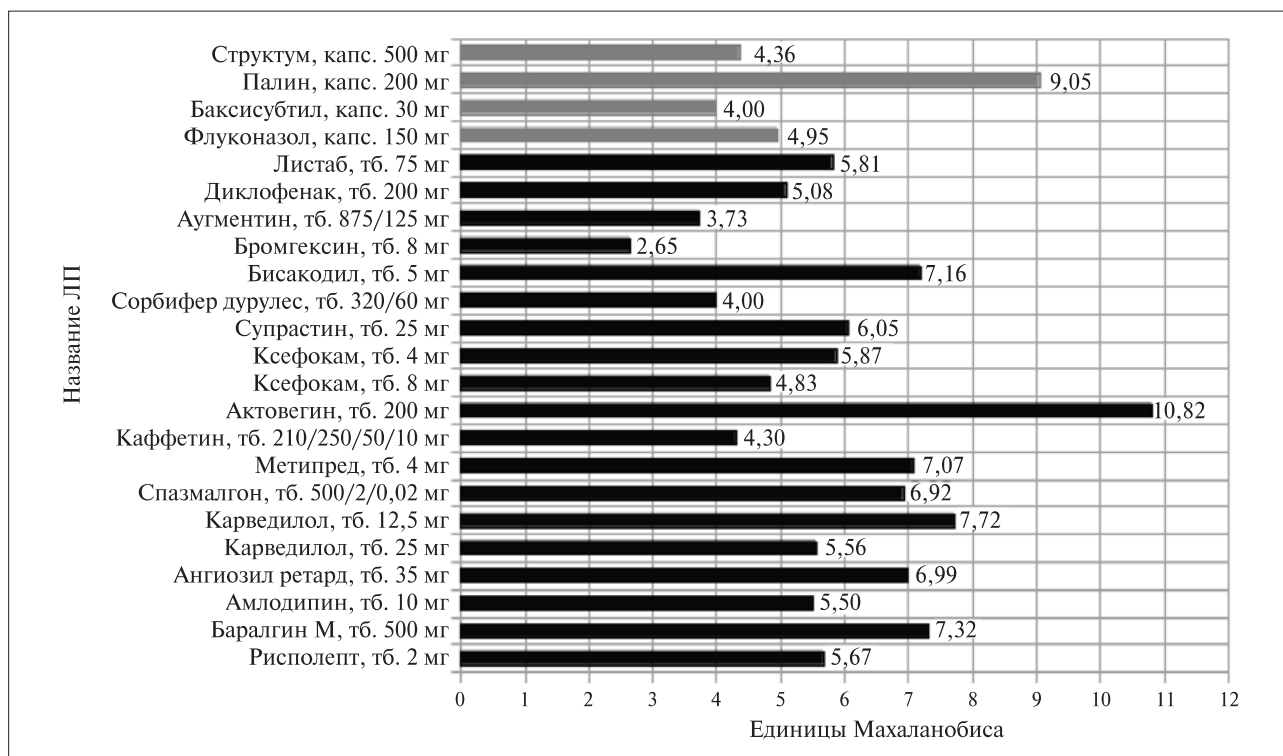


Рис. 1. Обобщенные результаты оценки межсерийной дисперсии: максимальные парные расстояния между отдельными классами исследуемых лекарственных препаратов (серым цветом обозначены капсулы, черным — таблетки)

может быть включен в производственные стандарты и нормативные документы, где производитель установит оптимальную величину допустимой межсерийной дисперсии в зависимости от возможности воспроизводства условий получения продукции. Это позволит избежать трудоемкой операции создания спектральных библиотек со значительной выборкой.

Второй подход к группировке спектральных данных представлял собой метод перекрестной проверки с исключением по одному образцу (leave one out cross-validation — LOOCV), суть которого — в исключении одного образца из калибровочной модели для использования его в дальнейшем в качестве тестового. Так, спектры единичной серии ЛП принимались за валидационный стандарт (тестовый), в то время как спектры всех оставшихся серий этого же ЛП — за калибровочный набор (обучающую библиотеку). Анализ продолжали до тех пор, пока каждая из имеющихся производственных серий не была принята за валидационный стандарт и сравнена с библиотекой. В силу математических особенностей дискриминантного анализа, построенного на поиске различий между классами, данный показатель оказался значительно меньше величин, полученных при первом варианте межсерийного сравнения продукции. Для большинства исследованных препаратов (17 ЛП — 73,91 %) величина спектрального различия укладывается в 3 MD. Для 21,74 % (5 ЛП) препаратов значение дисперсии между двумя установленными классами находится в пределах от 3 до 4 MD, и лишь для 4,35 % (1 ЛП) — превышает значение 4 MD. Таким образом, для аутентификации лекарственных препаратов можно рекомендовать введение более стабильного показателя спектрального разброса, рассчитан-

ного по методу перекрестной проверки с исключением по одному образцу.

Применение метода БИК-спектроскопии для количественного анализа ЛС также допускается обсуждаемой ОФС. Примером успешного анализа твердых лекарственных форм (ЛФ) служит работа [11], где авторы разработали и валидировали БИК-методику оценки однородности дозирования двух таблетированных ЛП — метамизола натрия и хлоропирамина гидрохлорида. Аналитические возможности метода БИК-спектрометрии для контроля качества жидких ЛФ были изучены на примере спектральной модели для определения плотности растворов этилового спирта различной концентрации. При построении калибровочной модели в метод множественной линейной регрессии (SMLR) программы TQ ANALYST™ было включено 18 спектров спиртовых смесей шести различных концентраций (от 0 до 95 %) — по три спектра для каждого раствора. Для исследования был выбран частотный диапазон ближней ИК-области, включающий волновые числа от 5000 до 8500 см⁻¹. Спектры записывали в режиме пропускания, при температуре 20 °С. Калибровочную модель построили по первым производным БИК-спектров растворов этанола (рис. 2).

Коэффициент корреляции между действительными, определенными по пикнометру, и вычисленными программой значениями плотности оказался равен 0,9999, а значение среднеквадратичной ошибки калибровки (RMES) — 0,000771. Для валидации полученной модели рассчитана относительная ошибка определения (таблица 2), показавшая наличие систематической ошибки. Полученные результаты подчеркнули необходимость сужения аналитической области методики до тех значений, в пределах которых

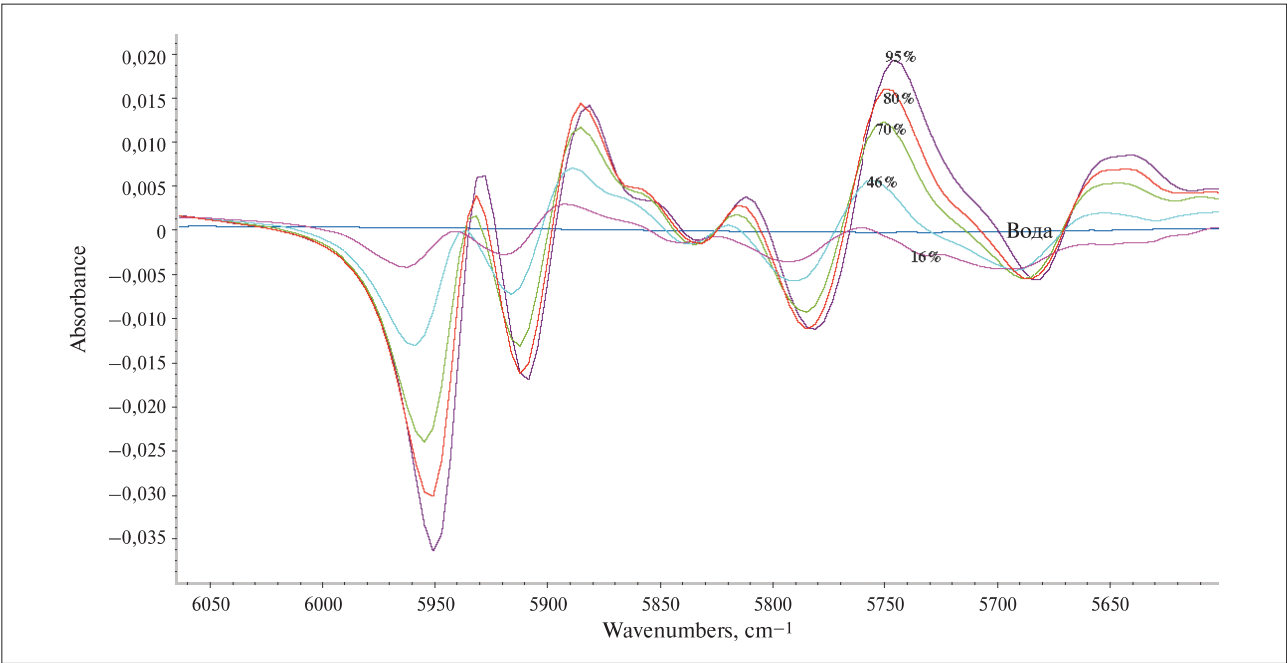


Рис. 2. Первые производные БИК-спектров шести калибровочных образцов в диапазоне волновых чисел от 6050 до 5600 см⁻¹

обеспечивалось бы определение плотности этанола с требуемой правильностью и прецизионностью.

Нами показано, что вариабельности спектральных характеристик этилового спирта в пределах одной концентрации (95 %) достаточно для построения модели с коэффициентом корреляции, равным 0.9952. Оценка различий результатов определения, полученных двумя методами, с применением перекрестной проверки (кросс-валидации с исключением по одному) подтвердила предположение, что калибровочная модель позволяет получить правильные результаты и не содержит систематической погрешности (таблица 3).

В масштабах мировой и отечественной фармацевтической промышленности метод БИК-анализа не без причин становится все более и более популярным, видоизменяется и совершенствуется. Одна из новаторских идей — БИК-химическая визуализация — экспериментальный подход, который объединяет технику ИК-спектроскопии и цифровые методы

получения изображений, позволяя таким образом «визуализировать» химический состав образца. Получаемое изображение формируется из трехмерного блока данных, который носит название гиперспектрального куба (рис. 3), где оси *X* и *Y* — горизонтальная и вертикальная координата пикселя соответственно, ось *Z* — длина волны.

Технические возможности современных приборов не позволяют получать информацию по всем трем измерениям куба одновременно. Объемную картинку выстраивают методом наложения двумерных изображений, записанных при разных длинах волн. Существует два основных подхода при построении гиперкуба: техника маятниковой визуализации и визуализация с накоплением данных (рис. 4) [12].

Метод маятниковой визуализации может быть реализован в точечном и линейном режимах сканирования. В случае точечного режима (рис. 4а) образец сканируют в определенной точке при всех длинах волн заданного диапазона с определенным шагом

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛОТНОСТИ ЭТИЛОВОГО СПИРТА (70 %, 95 %) МЕТОДОМ БИК-СПЕКТРОМЕТРИИ В СРАВНЕНИИ С ФАРМАКОПЕЙНЫМ МЕТОДОМ (ПО ПИКНОМЕТРУ)

№	Плотность, г/см ³ Метод ГФ — по пикнометру (А)	Плотность, г/см ³ Метод БИК- спетрометрии (В)	Различие резуль- татов, полученных двумя методами, % [(В - А)/А] · 100
1	0,8856	0,8847	-0,09
2	0,8076	0,8071	-0,06
3	0,8827	0,8806	-0,24
4	0,8100	0,8069	-0,38
5	0,8099	0,8041	-0,72
6	0,8101	0,8066	-0,43

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КРОСС-ВАЛИДАЦИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛОТНОСТИ 95 % ЭТАНОЛА МЕТОДОМ БИК-СПЕКТРОМЕТРИИ В СРАВНЕНИИ С ФАРМАКОПЕЙНЫМ МЕТОДОМ (ПО ПИКНОМЕТРУ)

№	Плотность, г/см ³ Метод ГФ — по пикнометру (А)	Плотность, г/см ³ Метод БИК- спетрометрии (В)	Различие резуль- татов, полученных двумя методами, % [(В - А)/А] · 100
1	0,8080	0,8081	0,02
2	0,8095	0,8096	0,01
3	0,8076	0,8075	-0,01
4	0,8100	0,8098	-0,02
5	0,8099	0,8099	0,00
6	0,8101	0,8102	0,01

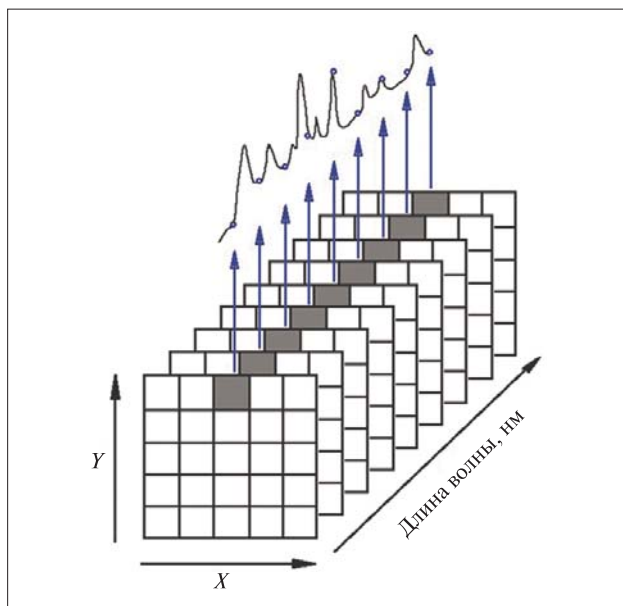


Рис. 3. Гиперспектральный куб

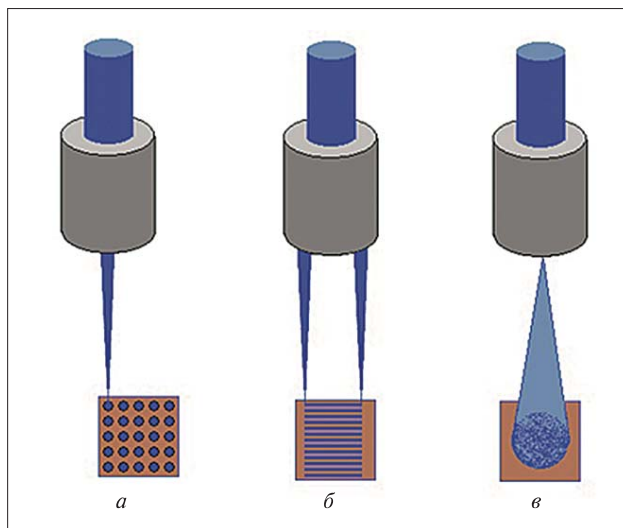


Рис. 4. Режимы сканирования: а) точечный; б) линейный; в) визуализация с накоплением данных

($\lambda_1 \dots \lambda_n$ с шагом, равным m). Этот процесс продолжают до тех пор, пока спектры не будут получены в каждой точке исследуемого образца. В случае линейного режима (рис. 2б) образец сканируют путем последовательного «построчного» построения изображения.

Метод визуализации с накоплением данных (рис. 4в) позволяет получить информацию о небольшой площади исследуемого образца (например, 16×16 пикселей, где одному пикселю соответствует площадь размером 6 мкм^2 [13]).

Анализ полученного гиперкуба начинают с предварительной обработки данных — используют те же подходы, что и в стандартной БИК-спектроскопии: нормирование, сглаживание, коррекция базовой линии, выбор диапазона. Для классификации спектральной информации каждого пикселя незаменимы подходы хемометрики, предназначенные для анализа многомерных массивов данных. На заключительном

этапе проанализированная матрица отображается в виде цветной картинки. Полученное изображение может быть графическим в черно-белой гамме, тогда белый цвет означает отсутствие компонента, а темно-серый — наибольшую его концентрацию [13].

В качестве примера рассмотрим работу [14], авторы которой исследовали однородность распределения субстанции лоразепама в лекарственной форме. Содержание действующего вещества в таблетке — 1 %. Исследование проводили на 12-ти образцах таблеток лоразепама методом БИК химической визуализации (Spectrum Spotlight 350 FT-NIR Microscope, PerkinElmer, UK) в диапазоне длин волн $7800\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$. Для каждого образца анализировали область размером $4 \times 4 \text{ мм}$, размер одного пикселя составил $25 \times 25 \text{ нм}$. По результатам исследования был сделан вывод о соответствии показателя «однородность дозирования» действующего вещества в ЛФ требованиям НД.

Описанная выше технология БИК химической визуализации пока не нашла отражения в ОФС, но полученные на практике результаты позволяют прогнозировать ее обновление в очередном издании ГФ, которое в соответствии с Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» должно осуществляться с периодичностью, не превышающей 1 раз в 5 лет.

Подводя итог, отметим, что введение новой ОФС «Спектрометрия в ближней ИК-области» в XIII издание ГФ РФ легализовало применение БИК-методик для определения отдельных показателей качества ЛС в производственных процессах (on-line, in-line). С учетом возможностей метода ближней ИК-спектроскопии, изложенных в ОФС и подтвержденных практическими примерами настоящей работы, в недалеком будущем при контроле качества лекарственных средств целесообразна замена нескольких аналитических приборов одним БИК-спектрометром [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Елизарова ТЕ, Морозова МА, Плетенева ТВ. Изменение во времени спектральных характеристик лекарственных субстанции (БИК область). Вестник Российского университета дружбы народов (серия Медицина) 2011; (3): 153–7.
2. Якушев ВА, Морозова МА, Елизарова ТЕ, Фитилев СБ, Плетенева ТВ. Пути защиты от фальсификатов лекарств — Сообщение 2. Оценка межсерийной дисперсии таблеток метопролола сукцината разных производителей. Судебно-медицинская экспертиза 2012; (5): 46–48.
3. Morozova MA, Elizarova TE, Pleteneva TV. Discriminant analysis and Mahalanobis distance (NIR diffuse reflectance spectra) in the assessment of drug's batch-to-batch dispersion and quality threshold establishment. European Scientific journal 2013; 9(25): 8–25.
4. Ritchie GE, Mark H, Ciurczak EW. Evaluation of the Conformity Index and the Mahalanobis Distance as a Tool for Process Analysis: A Technical Note. AAPS Pharm. Sci. Tech. 2003; 4(2): 109–18.
5. Gemperline PJ, Boyer NR. Classification of Near-Infrared Spectra Using Wavelength Distances: Comparison to the Mahalanobis Distance and Residual Variance Methods. Anal. Chem. 1995; 67: 160–6.
6. De Maesschalck R, Jouan-Rimbaud D, Massart DL. The Mahalanobis distance. Chemom Intellig Lab Syst. 2000; 50: 1–18.
7. Mark HL, Tunnell D. Qualitative near-infrared reflectance analysis using Mahalanobis distances. Anal. Chem. 1985; 57: 1449–56.

8. Whitfield RG, Gerger ME, Sharp RL. Near-infrared spectrum qualification via Mahalanobis distance determination. *J. Appl. Spectros.* 1987; 41: 1204–13.
9. Andre M. Multivariate Analysis and Classification of the Chemical Quality of 7-aminocephalosporanic Acid Using Near-Infrared Reflectance Spectroscopy. *Anal. Chem.* 2003; 75: 3460–7.
10. Мдрк J, Andre M, Karner M, Huck CW. Prospects for multivariate classification of a pharmaceutical intermediate with near-infrared spectroscopy as a process analytical technology (PAT) production control supplement. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010; 76: 320–7.
11. Elizarova TE, Morozova MA, Pleteneva TV. Possibility of using near-IR spectrometry for drug quality control with respect to dose uniformity. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2011; 45(5): 302–5.
12. Gowen AA, O'Donnell CP, Cullen PJ, Bell SE. Recent applications of Chemical Imaging to pharmaceutical process monitoring and quality control. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 69(1), 10–22.
13. Salzer R, Siesler HW. Infrared and Raman Spectroscopic Imaging. Wiley-VCH; 2009.
14. Franch-Lage F, Amigo Rubio JM, Skibsted E, Maspoch S, Coello J. Quantitative determination of api and excipients in lorazepam tablets by using NIR-hyperspectral image and MCR-ALS. Paper presented at 7th Colloquium Chemiometricum Mediterraneum (CCM VII 2010 — Granada). Granada, Spain; 2010.
15. Дорофеева НД, Базаркина ОВ, Плетенева ТВ, Гордеева МА, Елизарова ТЕ. Фармакоэкономическая оценка эффективности БИК-метода. Новая аптека: эффективное управление 2010; (12): 39–42.

ОБ АВТОРАХ

ООО КоАЛ «Фарманализ». Российская Федерация, 127282, Москва, ул. Чермянская, 2.
Соболева Ольга Витальевна. Ведущий специалист химико-аналитической лаборатории.
Елизарова Татьяна Евгеньевна. Генеральный директор, канд. биол. наук.

Российский университет дружбы народов, Медицинский институт. Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8.
Арик Анастасия Юрьевна. Студент.
Колдина Алена Михайловна. Студент.
Морозова Мария Андреевна. Доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, канд. хим. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Морозова Мария Андреевна; morozova_ma@pfur.ru

RETROSPECTIVE REVIEW OF METHODOLOGICAL FOUNDATIONS FOR THE NEW MONOGRAPH «SPECTROMETRY IN THE NEAR INFRARED REGION»

O. V. Soboleva¹, T. E. Elizarova¹, A. Yu. Arik², A. M. Koldina², M. A. Morozova²

¹ Ltd. Analytical laboratory «Farmanaliz», 127282, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, 117198, Moscow, Russia

Abstract: The new pharmacopoeial monograph «Spectrometry in the near infrared region» reflects the results of a difficult path traversed from the development of measurement and analytical techniques to the introduction of NIR spectroscopy in the practice of quality control. This review discusses the new monograph of the XIII edition of the State Pharmacopoeia in the light of existing methodological approaches developed and validated for the assessment of drug quality parameters such as identification, content uniformity, assay, etc. Special attention is paid to the formation of spectral libraries — the factor of the sample's «age» is considered as a source of additional spectral variability. The review raises the question of the NIR spectra identity criteria. Drawing on the example of techniques developed for the evaluation of batch variability (23 medicines) it was showed that obtained values of spectral range serve as unique characteristics of each individual product and production process, defining interlot reproducibility — the less the spectral distance between the series is, the more homogeneous the products are. NIR spectroscopy was shown to be effective for quantitative analysis of solid dosage forms and liquid substances. The authors considered the principles of operation as well as prospects for the practical use of the new technology — NIR chemical imaging, combining spectral analysis and digital image.

Key words: spectroscopy in the near infrared region; quality control of medicines; State Pharmacopoeia; identification and assay methods; NIR imaging.

For citation: Soboleva OV, Elizarova TE, Arik AYU, Koldina AM, Morozova MA. Retrospective review of methodological foundations for the new monograph «Spectrometry in the near infrared region». *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2016; (2): 58–64.

REFERENCES

1. Elizarova TE, Morozova MA, Pleteneva TV. Change in time of spectral characteristics of drug substances (NIR region). *Vestnik RUDN (series of Medical science)* 2011; (3): 153–7 (in Russian).
2. Yakushev VA, Morozova MA, Elizarova TE, Fitilev SB, Pleteneva TV. Methods for the protection against counterfeit medications. Part 2. The assessment of interlot dispersion of the metoprolol succinate tablets fabricated by different manufacturers. *Sudebno-medititsinskaya ekspertiza* 2012; (5): 46–48 (in Russian).
3. Morozova MA, Elizarova TE, Pleteneva TV. Discriminant analysis and Mahalanobis distance (NIR diffuse reflectance spectra) in the assessment of drug's batch-to-batch dispersion and quality threshold establishment. *European Scientific Journal* 2013; 9(25): 8–25.
4. Ritchie GE, Mark H, Ciurczak EW. Evaluation of the Conformity Index and the Mahalanobis Distance as a Tool for Process Analysis: A Technical Note. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2003; 4(2): 109–18.
5. Gemperline PJ, Boyer NR. Classification of Near-Infrared Spectra Using Wavelength Distances: Comparison to the Mahalanobis Distance and Residual Variance Methods. *Anal. Chem.* 1995; 67: 160–6.
6. De Maesschalck R, Jouan-Rimbaud D, Massart DL. The Mahalanobis distance. *Chemom Intellig Lab Syst.* 2000; 50: 1–18.
7. Mark HL, Tunnell D. Qualitative near-infrared reflectance analysis using Mahalanobis distances. *Anal. Chem.* 1985; 57: 1449–56.

8. Whitfield RG, Gerger ME, Sharp RL. Near-infrared spectrum qualification via Mahalanobis distance determination. *J. Appl. Spectros.* 1987; 41: 1204–13.
9. Andre M. Multivariate Analysis and Classification of the Chemical Quality of 7-aminocephalosporanic Acid Using Near-Infrared Reflectance Spectroscopy. *Anal. Chem.* 2003; 75: 3460–7.
10. Märk J, Andre M, Karner M, Huck CW. Prospects for multivariate classification of a pharmaceutical intermediate with near-infrared spectroscopy as a process analytical technology (PAT) production control supplement. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2010; 76: 320–7.
11. Elizarova TE, Morozova MA, Pleteneva TV. Possibility of using near-IR spectrometry for drug quality control with respect to dose uniformity. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2011; 45(5): 302–5.
12. Gowen AA, O'Donnell CP, Cullen PJ, Bell SE. Recent applications of Chemical Imaging to pharmaceutical process monitoring and quality control. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008; 69(1), 10–22.
13. Salzer R, Siesler HW. *Infrared and Raman Spectroscopic Imaging.* Wiley-VCH; 2009.
14. Franch-Lage F, Amigo Rubio JM, Skibsted E, MasPOCH S, Coello J. Quantitative determination of api and excipients in lorazepam tablets by using NIR-hyperspectral image and MCR-ALS. Paper presented at 7th Colloquium Chemiometricum Mediterraneum (CCM VII 2010 — Granada). Granada, Spain; 2010.
15. Dorofeeva ND, Bazarkina OV, Pleteneva TV, Gordeeva MA, Elizarova TE. Pharmacoeconomic evaluation of the effectiveness of NIR method. *Novaya apteka: effektivnoe upravlenie* 2010; (12): 39–42 (in Russian).

AUTHORS

Ltd. Analytical laboratory «Farmanaliz», Chermianskaya street 2, Moscow 127282, Russian Federation.

Soboleva OV. Leading specialist of chemical analytical laboratory.

Elizarova TE. Director General. Candidate of Biological Sciences.

Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Miklukho-Maklaya street 8, Moscow 117198, Russian Federation.

Arik AYU. Student.

Koldina AM. Student.

Morozova MA. Docent of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Candidate of Chemical Sciences.