

ПРИБОРОСТРОЕНИЕ, МЕТРОЛОГИЯ И ИНФОРМАЦИОННО- ИЗМЕРИТЕЛЬНЫЕ ПРИБОРЫ И СИСТЕМЫ



УДК 621.315

DOI:10.30724/1998-9903-2022-24-2-119-131

АППАРАТНО-ПРОГРАММНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ ЯДЕРНОГО КВАДРУПОЛЬНОГО РЕЗОНАНСА

Р.Р. Хуснутдинов

Казанский государственный энергетический университет, г. Казань, Россия

ORCID*: <http://orcid.org/0000-0001-8371-1497>

khrr@yandex.ru

Резюме: *ЦЕЛЬ.* Исследовать возможность использования лабораторной консоли ядерного магнитного резонанса в качестве прибора для обнаружения поддельных лекарственных препаратов. Проблема обнаружения поддельных и контрафактных лекарственных препаратов в настоящее время стоит очень остро. Рассмотреть потенциал применения метода радиоспектроскопии ядерного квадрупольного резонанса для определения подлинности и контроля качества лекарственных препаратов неразрушающим способом. **АКТУАЛЬНОСТЬ.** Метод ядерного магнитного резонанса входит в перечень физико-химических методов используемых в фармакопии. Спектроскопия ядерного квадрупольного резонанса, являясь схожей по физическим принципам, имеет свои достоинства и преимущества, что в целом позволит усилить контроль подлинности и качества лекарственных препаратов. **МЕТОДЫ.** Приведена теория ядерного квадрупольного резонанса и особенности позволяющие исследовать лекарственные препараты. Описывая конструкцию этого аппаратно-программного комплекса на основе спектрометра ядерного квадрупольного резонанса Apollo Redstone, даны описание его узлов, характеристики и параметры, отдельное внимание уделено разработке датчика для аппаратно-программного комплекса и системе его согласования со спектрометром. Подробно описаны его радиотехнические характеристики. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В статье показаны результаты использования аппаратно программного комплекса – проведены измерения спектров ядерного квадрупольного резонанса для лекарственного препарата парацетамол, разработанного различными производителями, как России так и зарубежными фармацевтическими компаниями. Показана возможность измерения спектральных характеристик непосредственно в упаковке. Приведены необходимые многоимпульсные серии импульсов, применявшиеся при измерении спектральных характеристик. Показана возможность получения сигналов спинного эха с хорошим отношением сигнал/шум и также возможность различения по форме линии спектров парацетамола различных производителей в зависимости от формы выпуска. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Показана принципиальная возможность создания на основе данного метода компактных и портативных приборов для неразрушающей идентификации лекарственных препаратов.

Ключевые слова: ядерный квадрупольный резонанс; качество лекарств; неразрушающий контроль; повышение чувствительности; поиск поддельных лекарств.

Для цитирования: Хуснутдинов Р.Р. Аппаратно-программный комплекс для определения подлинности лекарственных препаратов методом ядерного квадрупольного резонанса //

HARDWARE AND PROGRAM SYSTEM FOR DETERMINATION OF AUTHENTICITY OF MEDICINES BY NUCLEAR QUADRUPOLE RESONANCE METHOD

RR. Khusnutdinov

Kazan State Power Engineering University, Kazan, Russia
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8371-1497>, khrr@yandex.ru

Abstract: *THE PURPOSE.* Study the possibility of using a laboratory nuclear magnetic resonance console as a device for detecting counterfeit medicines. The problem of detecting counterfeit and counterfeit medicines is now very acute. Consider the potential of applying the nuclear quadrupole resonance radiospectroscopy method to determine the authenticity and quality of medicines by non-destructive means. *ACTUALITY.* The nuclear magnetic resonance method is included in the list of physico-chemical methods used in pharmacopia. The spectroscopy of nuclear quadrupole resonance, being similar in physical principles, has its advantages and advantages, which in general will strengthen the control of the authenticity and quality of medicines. *METHODS.* The theory of nuclear quadrupole resonance and features that allow to investigate medicinal preparations is resulted. The structural design of this hardware and software complex based on the Apollo Redstone nuclear quadrupole resonance spectrometer is described, its nodes are described, characteristics and parameters are given, a special attention is paid to the development of the sensor for the hardwarethe software complex and its coordination system with the spectrometer. Detailed description of its radio technical characteristics. *RESULTS.* The article shows the results of using the hardware software complex - measurements of spectra of nuclear quadrupole resonance for the drug paracetamol developed by various manufacturers, both Russia and foreign pharmaceutical companies. The possibility of measuring spectral characteristics directly in the package is shown. The necessary multi-pulse series of pulses, used in the measurement of spectral characteristics, are given. The possibility of receiving signals of spin echo with a good signal/noise ratio is shown, as well as the possibility of distinguishing different manufacturers' spectra of paracetamol according to the form of the release. *CONCLUSION.* The article shows a principal possibility of creation on the basis of this method of compact and portable devices for non-destructive identification of medicinal preparations.

Keywords: nuclear quadrupole resonance; the quality of medicines; non-destructive testing; increased sensitivity; dual-frequency NQR.

For citation: Khusnutdinov RR. Hardware and program system for determination of authenticity of medicines by nuclear quadrupole resonance method. *Power engineering: research, equipment, technology.* 2022; 24(2):119-131. doi:10.30724/1998-9903-2022-24-2-119-131.

Введение

В настоящее время все большее внимание уделяется контролю качества медицинских изделий, лекарственных препаратов и пищевых добавок.

Согласно официальной статистике доля фальшивых (поддельных, контрафактных) лекарств лекарственных препаратов (ЛП) в РФ составляет 2-4%, по неофициальным данным количество поддельных лекарств значительно выше и по некоторым позициям достигает 10%. В странах Европы процент некачественных ЛП ниже, чем в России, в странах Азии и Африки доля поддельных лекарств достигает 50% для некоторых популярных типов лекарственных препаратов [1, 2]. В России официальные лаборатории, подчиняющиеся Росздравнадзору, осуществляют постоянный контроль качества медицинский изделий, но их возможности позволяют проверить только 1% ЛП находящихся в обращении. Поэтому в последние годы приняты государственные решения по усилению контроля качества медицинских изделий и ЛП в рамках реализации национального проекта «Здоровье» и активно развиваются методы для диагностики ЛП.

На сегодняшний день лаборатории контролирующие качество ЛП оснащены современными аналитическими приборами. Обязательным набором, как правило, являются методы химического анализа, хроматографический анализ, методы ИК-спектроскопии [3], масс-спектроскопия. Большинство из данных методов исследования позволяют провести качественный анализ ЛП на соответствие нормативной документации. Однако существующее аналитическое оборудование имеет ряд недостатков. Например, как правило, требуются предварительная подготовка образца, изготовление тестовой пробы. Оборудование громоздко и требует квалифицированного персонала. Современный аналитический метод, основанный на спектроскопии Рамановского (комбинационного) рассеяния лишен основных недостатков – обеспечивается неразрушающий контроль, т.е. можно провести анализ, не повреждая упаковку, и сканеры портативны и легки в управлении [4-6]. В то же время их использование ограничено требованиями оптической прозрачности среды, что означает невозможность исследования ЛП в непрозрачных упаковках и большинство таблеток или порошков в капсулах. Поэтому техника ядерного квадрупольного резонанса имеет перспективы в качестве метода для определения качества ЛП, так как позволяет исследовать химические соединения в твердой фазе непосредственно в упаковке (в блистерах, пластиковых и картонных коробках и тубах).

Использование спектроскопии ядерного квадрупольного резонанса для идентификации лекарственных препаратов относительно недавно привлекло внимание исследовательских коллективов. В перечне статей ОФС (Общая фармакопейная статья) определяющих различные физические, физико-химические, химические и другие методы исследования лекарственных препаратов, имеется статья ОФС.1.2.1.1.0007.15 «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса». Поскольку ЯКР является по сути магнитным резонансом в нулевом поле, есть шансы, что в последствии и сам метод ЯКР будет добавлен к данному перечню сертифицированных методов исследования. В этой связи исследования в области определения подлинности, либо качества лекарственных препаратов актуальны и несомненно будут востребованы специалистами различных отраслей. Несмотря на то, что измерения спектральных характеристик химических соединений, соответствующих лекарственным препаратам проводилось с начала 1980-х годов, данные измерения касались в основном определения резонансной частоты, получения спектров и выполнялись с предварительной подготовкой образцов. Лекарственные препараты извлекались из упаковки, перемалывались в порошок и помещались в специальную пробирку и затем приступали к измерению спектральных параметров. В начале 2000-х годов в связи с развитием техники удаленного детектирования, разработанной в первую очередь для поиска и обнаружения мин, взрывчатых веществ, где очень важно было решить проблему повышения чувствительности и повышения отношения сигнал/шум [7, 8], несколько исследовательских коллективов начали применять полученные навыки для неразрушающих измерений лекарственных препаратов. Пионерским в данной области можно считать работы, проводимые в Kings College London (Великобритания) группой под руководством Джона Ас. Смита [9-12]. В этих работах, выполнявшихся с кооперацией с группами из Словении, Швеции, Японии впервые также была показана возможность создания прибора, предназначенного только для определения подлинности лекарственных препаратов. Упор в исследованиях главным образом ставился на измерение спектров лекарственных препаратов и сравнение их с эталонными образцами. В данной работе показана возможность использования лабораторного оборудования, изначально предназначенного для измерения заранее подготовленных и расфасованных в штатные пробирки образцов в качестве основы для неразрушающего, без предварительной подготовки образца, контроля и измерений.

Материалы и методы. Основы теории ЯКР

Прежде чем описать методику измерения параметров лекарственных препаратов следует кратко остановиться на принципах спектроскопии ядерного квадрупольного резонанса. Явление ядерного квадрупольного резонанса (ЯКР) заключается в резонансном поглощении электромагнитной энергии в кристаллах, обусловленное переходами между энергетическими уровнями, образующимися в результате взаимодействия электрического квадрупольного момента ядра с градиентом электрического поля (ГЭП) в месте расположения ядра.

Взаимодействие квадрупольного момента ядра Q с градиентом электрического поля кристалла $q_{\alpha\beta}$ приводит к появлению энергетических состояний, соответствующих

различным ориентациям ядерного спина $\vec{I}$ относительно кристаллографических осей. Радиочастотное магнитное поле, так же, как и в случае ЯМР, вызывает вынужденные переходы между этими состояниями, что обнаруживается как резонансное поглощение электромагнитной энергии. В отличие от ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для наблюдения ЯКР не требуется наличие внешнего магнитного поля, что значительно упрощает аппаратуру. Основные положения приведены в многочисленных обзорных публикациях и монографиях, например в [13, 14].

ЯКР наблюдается в твердом агрегатном состоянии (моно- и поликристаллические вещества), а также в замороженных жидкостях. Типичными ядрами, на которых наблюдается ЯКР, являются ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{127}I , ^{121}Sb , ^{123}Sb , ^{75}As , ^{63}Cu , ^{65}Cu , ^{14}N , ^{10}B , ^{11}B и т.д. ЯКР является идентифицирующим методом, так как каждому соединению соответствует свой уникальный спектр исследуемого ядра. Основными параметрами являются резонансная частота, константа квадрупольного взаимодействия, релаксационные характеристики, ширина линии.

Параметры спектра ядерного квадрупольного резонанса для каждого химического соединения уникальны. Значения частот квадрупольного резонанса даже для одного и того же ядра существенно меняются в разных соединениях. Такие изменения происходят вследствие различия в величинах градиента электрического поля. ГЭП на ядре может определяться совокупностью различных вкладов. Это могут быть электрические заряды соседних ионов, мультипольные вклады окружающих атомных групп, электроны исследуемого атома.

Метод ядерного квадрупольного резонанса применяется в современных технологиях для исследований сегнетоэлектриков, полупроводников, которые используются как солнечные батареи, оптические запоминающие устройства; сверхпроводников, детектирования взрывчатых и наркотических веществ, контроля фармацевтических веществ, а также фундаментальных исследований в области молекулярных и ионных кристаллов.

На рисунке 1 показаны уровни энергии и допустимые переходы между ними.

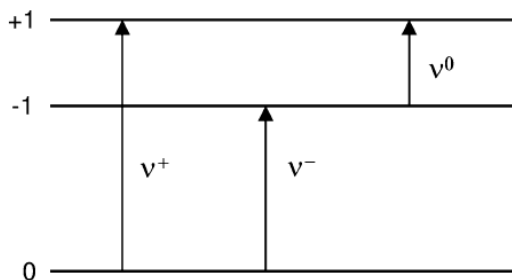


Рис.1 Уровни энергии для спина $I=1$.

Fig. 1 Energy levels for spin $I=1$.

Соответствующие уровни энергии и частоты переходов определяются следующим образом. Для спина $I=1$ при условии, что параметр асимметрии $\eta \neq 1$ существуют три невырожденных энергетических уровня (см. Рис.1):

$$E_+ = A(1 + \eta); \quad E_0 = -2A; \quad E_- = A(1 - \eta)$$

где $A = \frac{e^2 Q q}{4I(2I-1)} = \frac{e^2 Q q}{4}$ - константа квадрупольного взаимодействия. Очевидно, что

$$E_+ + E_0 + E_- = 0. \text{ Частоты ЯКР переходов зависят и от константы квадрупольного}$$

взаимодействия A и от параметра асимметрии η .

Частоты переходов удобно определить следующим образом

$$\omega_{+0} = \frac{1}{\hbar}(E_+ - E_0) = \frac{A(3 + \eta)}{\hbar}; \quad \omega_{0-} = \frac{1}{\hbar}(E_0 - E_-) = \frac{A(3 - \eta)}{\hbar};$$

$$\omega_{+-} = \frac{1}{\hbar}(E_+ - E_-) = -\frac{2A\eta}{\hbar}$$

Аппаратура для детектирования

Как и во всех методах радиоспектроскопического оборудования, набор основных узлов спектрометров состоит из ряда стандартных блоков. Различия между спектроскопией ЯМР, ЭПР, ЯКР заключаются главным образом в том, что для ЯКР не требуется наличие постоянного магнитного поля. Набор стандартных компонентов без источника магнитного поля представлен на рисунке 2.

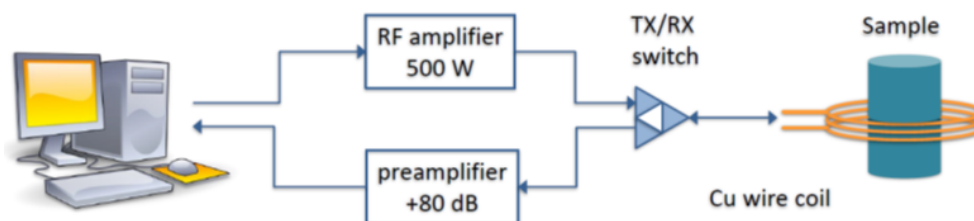


Рис.2 Принцип работы ЯКР спектрометра

Fig.2 Operating principle of JKR spectrometer

Графический интерфейс специализированного программного обеспечения, управляющего спектрометром, предоставляет возможность исследователю создать необходимую последовательность импульсов, вводя в соответствующие временные позиции частоту, фазу, продолжительность импульса или серии импульсов, частоту и период их повторения. Таким же образом выставляются параметры окна, в котором происходит запись сигнала: частота дискретизации и количество точек. Далее сгенерированная импульсная последовательность реализуется в программаторе, который может быть реализован либо на плате компьютера, либо в специальном блоке прибора. Усиленная с помощью линейного усилителя мощности последовательность импульсов подается на датчик спектрометра, как правило, представляющий собой радиочастотный контур, настроенный на резонансную частоту. Блок приемной части состоит из предусилителя, фильтров и окончательное сохранение/обработка записанных сигналов осуществляется компьютерной программой. Так как в большинстве приборов подобного типа передающая катушка является также и приемной, то перед ней стоит «переключатель» который поочередно открывает либо передающую часть, либо приемную. С развитием компьютерных алгоритмов и специализированных пакетов обработка сигналов выполняется уже для записанных данных с использованием либо готовых пакетов, например *Mathematica* или *MathLab* [15] либо в специально написанных программах для обработки спектров.

Ниже будет подробное описание этого блока и также характеристики остальных узлов. Приблизительные длительности и амплитуда импульса и сигналов показаны на рисунке 3.

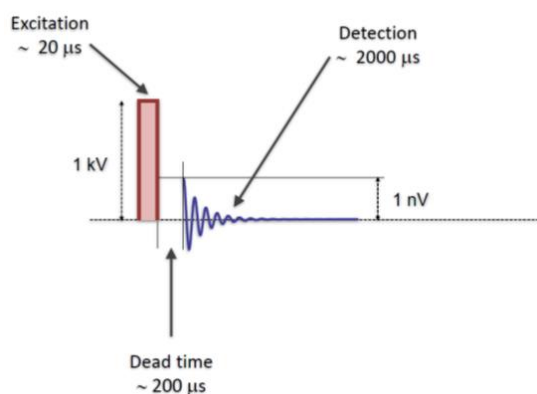


Рис.3. Схема действия радиочастотного импульса

Fig. 3. RF pulse scheme

Техника ЯКР для определения подлинности лекарств.

Значительное количество лекарственных препаратов содержит квадрупольные ядра, например методом ЯКР возможно наблюдать спектры кристаллов содержащие ядра азота, хлора, бора, алюминия и др. (рис.4.)

D																			He
Li	Be																		
Na	Mg																		
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr		
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe		
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn		
Fr	Rd	Ac																	

Рис. 4. Элементы периодической таблицы, *Fig. 4. Elements of the periodic table with*
обладющие квадрупольными ядрами *quadrupole kernels*

Наиболее подходящим элементом является азот N-14. Ядра азота входят в большое количество лекарственных препаратов. Наиболее популярными и, следовательно, наиболее часто подделываемыми являются парацетамол, фурасемид, карбпаземин, сульфамицил и другие. Согласно исследованиям, ученых из Университета King's College London, можно выделить несколько групп лекарственных препаратов, подходящих для метода ЯКР. Это группа ЛП содержащих парацетамол, группа антималярийных ЛП, группа противораковых ЛП [9-12]. Кроме ЛП также можно исследовать пищевые добавки [16-18]. Кроме азота N-14, содержащегося в большом количестве лекарственных препаратов, метод якр можно также использовать на других квадрупольных ядрах, например на хлоре Cl-35 [19]. Характерно, так как частота ЯКР определяется взаимодействием ядра с компонентами тензора ГЭП, то для каждого химического соединения спектр будет уникален. Таким образом, даже для парацетамола, возможно отличить по спектру препараты разных производителей и разной формы – в таблетках, в порошках. Структура молекулы и ее спектр представлены на Рис.5. Более того так амплитуда сигнала ЯКР пропорциональна количеству резонансных ядер, то техника ЯКР позволяет производить не только качественный, но и количественный контроль (процентное содержание действующего вещества). Помимо качественного и количественного анализа, с помощью ЯКР возможно исследование полиморфизма у некоторых лекарственных препаратов [20].

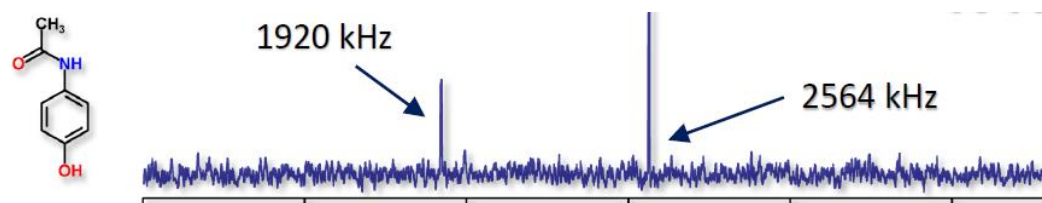


Рис.5. Структура молекулы парацетамола и *Fig.5. The structure of the paracetamol molecule*
резонансные частоты. *and resonance frequencies.*

Датчик спектрометра

Датчик катушки представляет собой параллельный или колебательный контур, содержащий как минимум два конденсатора C_M и C_T , первый из которых предназначен для согласования выходного сопротивления передатчика с входным сопротивлением колебательного контура, второй предназначен для настройки контура на резонансную частоту. Кроме этого для разделения мощных импульсов возбуждения от слабых переходных сигналов, возникающих в катушке используются кросс-диоды, в качестве фильтра используется четвертьволновая линия.

Катушка спектрометра может иметь разные формы. Для исследования таблеток без упаковки, настройки и подбора оптимальных параметров многоимпульсных последовательностей удобнее использовать соленоидную катушку диаметром 13 мм и длиной 40-50 мм. В такой катушке наиболее оптимально укладываются таблетки парацетамола большинства производителей. Для измерения спектров лекарства в упаковке изготовлена соленоидная катушка изображенная на рисунке 6. Особое внимание требуется уделить получению высокой добротности колебательного контура. Обычная соленоидная катушка, намотанная одножильным медным проводом подходящего сечения (как правило, 0,5 – 1 мм для данного диапазона частот) обладает добротностью в диапазоне 70-90, что не позволяет получить переходные сигналы достаточной величины.

Основная причина этого заключается в скин-эффекте – на высоких частотах переменного тока протекание тока в проводнике осуществляется в поверхностном слое проводника. Толщина скин-слоя для меди составляет около 0,08 мм на частоте около 1 МГц. Суммарная площадь поверхности для скрученных в жгут большого количества проводом меньшего сечения намного больше чем у одножильного провода, что приводит к уменьшению сопротивления на высоких частотах и следовательно к увеличению добротности. Было принято решение использовать провод марки литцендрат марки ЛЭШО 50х0,07, состоящий из 50 изолированных лаком и скрученных в жгут медных проводов диаметром 0,07 мм в общей изоляционной оболочке из шелка. Данный провод лишен потерь, возникающих из-за скин-эффекта и эффекта близости, вследствие чего добротность возросла до 256. Параметры катушки изображенной на Рис.6 следующие: 65 витков, диаметр 5 см, длина 5 см выбраны с учетом того чтобы возможно было проводить измерения таблеток без оболочки, таблеток в блистере, таблеток в тубе (рис.4).



Рис.6 Радиочастотная катушка аппаратно-программного комплекса и размещение исследуемых образцов в катушке.

Fig. 6 Radio-frequency coil of hardware and software complex and placement of test samples in the coil.

Структура и характеристики аппаратно-программного комплекса

Для измерений спектров лекарственных препаратов создан аппаратно-программный комплекс на основе лабораторной консоли для ЯМР и ЯКР измерений Redstone производства компании Tecmag (США). Структурная схема основных блоков и узлов представлена на рисунке 7. В рисунке использованы принятые в научной среде англоязычные наименования. Данный прибор имеет возможность измерения спектров как ядерного магнитного так и квадрупольного резонанса. Естественно, что для ЯМР измерений понадобится дополнительно магнит и схемы для его питания и управления. В зависимости от типа измерений некоторые блоки могут быть не задействованы или использоваться в другом сочетании. Существует достаточное количество монографий посвященные аппаратуре для радиоспектроскопии ЯКР в которых вопросы конструирования и электроники рассмотрены достаточно подробно [12-14].

Данный прибор имеет активно используемые в последние годы в экспериментальном оборудовании, средства компьютеризации выполнения измерений. Специализированной программой *NTNMR* посредством понятного графического интерфейса можно в широком диапазоне управлять всеми процессами, начиная от создания необходимой последовательности импульсов, заканчивая обработкой полученных сигналов.

Основные характеристики спектрометра:

1. Частотный диапазон для проведения измерений составляет от 0.5 МГц до 125 МГц;
2. Максимальную длительность импульса переменного радиочастотного поля составляет 10 мс, что позволяет получить магнитное поле до 5 мТл в закрытом (экранированном) контуре;
3. При добротности датчика спектрометра (приемопередающего рч контура) более 150 время восстановления приемного тракта в зависимости от резонансной частоты составляет от 400 мксек на частоте 0,5 МГц до 5 мксек на частоте более 20 МГц;
4. На чувствительность приемника главным образом помимо образца влияют шумы, возникающие в приемной катушке;
5. Представляется неограниченная возможность создания импульсных последовательностей с манипулированием фазами импульсов, циклами, и т.д;
6. Производится квадратурное детектирование;
7. Встроенные импульсные генераторы обеспечивают высокую стабильность параметров во время проведения измерений;
8. В качестве примера измерения спектральных характеристик – на 10 граммах КСЮЗ на квадрупольных ядрах Cl-35, 37 значение отношения сигнал/шум не менее 6 дБ при комнатной температуре (без накоплений).

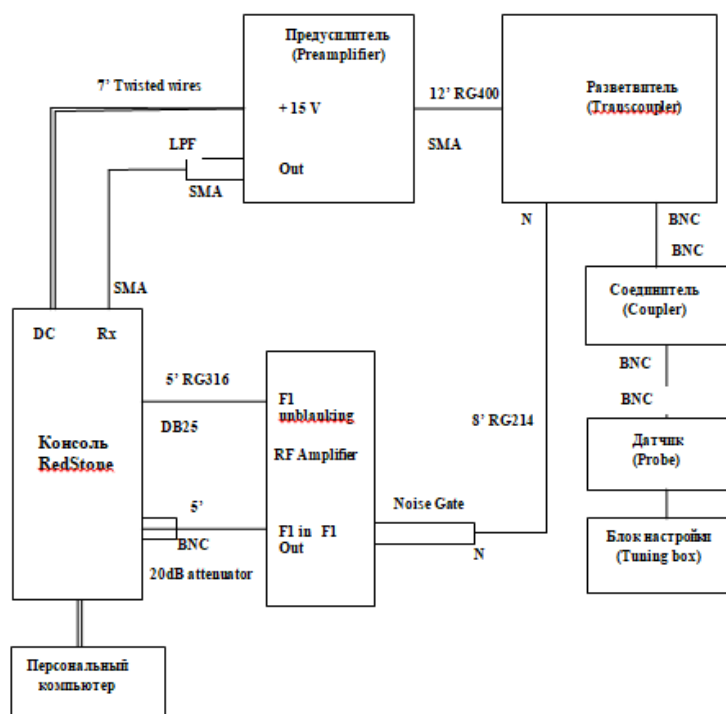


Рис. 7. Блок-схема ЯКР спектрометра

Fig. 7. Spectrometer JKR Flow Diagram

Описание блоков спектрометра.

Передающий блок. Данный блок обеспечивает подачу на датчик спектрометра (Probe) заранее спrogramмированной серии мощных радиочастотных импульсов. Максимальная амплитуда определяется усилителем мощности входящим в комплект спектрометра. В типовом исполнении мощность достигает 1кВ. Необходимая мощность определяется как параметрами датчика, так и исследуемым образцом. В данный блок входят генератор рч импульсов и импульсный программатор, вырезающий из непрерывной последовательности видеопульсы необходимой длительности.

Блок управления – представляет собой собранную на нескольких платах цифровых сигнальных процессоров – DSP, модуль сопряжения с персональным компьютером и операционной системой Windows, единый радиочастотный узел, цифровой приемник, дополнительные генераторы для создания градиентных полей. В состав консольного блока входят:

1. *RF Transmitter* – блок управляемого радиочастотного передатчика: передатчик представляет собой DSP управляемый DSP, и использующий метод прямого цифрового синтеза *DDS (Direct Digital Synthesizer)* синтезатор частоты и плату модулятора передатчика. На выходе передатчика получается амплитуда напряжения в пике 1 В, рассчитанного на согласованную, на 50 Ом нагрузку.;

2. импульсный программатор в сочетании с системой обработки данных (*pulse programmer and data acquisition system*): данный программатор также использует платы цифровых сигнальных процессоров и имеет временное разрешение - 100 нс, минимальную длительность импульсов 300 нс, практически неограниченное количество циклов и 1024 события. Каждый рч канал имеет 8 TTL линий, созданный для контроля оборудования. Усреднитель снабжен встроенным питанием и обладает комплексной, работающей в реальном времени экран 4 *MWord* (2048 x 2048) памятью. При необходимости память можно расширить 32 *MWord* (512 x 256 x 256) путем установки дополнительных плат *SIMM*.

К блоку передатчика относится отдельно установленный усилитель мощности. В описанном аппаратно-программном комплексе используется усилитель мощности австралийского производства *Tomco*. Радиочастотные импульсы сгенерированные оператором в блоке управления и усиленные усилителем мощности поступает на блок разветвителя (*Transcoupler*) и затем через соединитель (*Coupler*) подаются на катушку (*Probe*) в которую помещается исследуемый образец. Слабые на уровне нескольких микровольт переходные сигналы ЯКР усиливаются в предусилителе и затем отправляются в приемную часть блока управления.

Разветвитель выполняет очень важную функцию – разделяет мощный сигнал от усилителя мощности направляя его на датчик и при этом не пропуская его на вход приемного устройства; после окончания импульса разветвитель открывает приемник для слабых переходных сигналов наведенных в образце и перекрывает вход усилителя мощности.

Одна из распространенных схем коммутации датчика сигналов ЯКР с выходом передатчика и входом предусилителя показана на Рис. 8. Кремниевые диоды имеют нелинейный участок на своей вольтамперной характеристике и работают как пассивный переключатель «приемник-передатчик», который открыт для больших сигналов и закрыт для малых. Встречноключенные диоды Д1 и Д2 (обычно кремниевые) проводят ток в течение действия импульсов, высокого напряжения открывает диоды. Вследствие этого передатчик связан в этот момент с датчиком, и в то же время предусилитель отключен от опасно перегруженной резонансной цепи. После завершения действия радиочастотных импульсов, т.е. в режиме приема, импеданс диодов увеличивается (при низких значениях напряжения диоды закрыты и не проводят ток) и закрывается канал (через диоды Д1) от передатчика к резонансной цепи, изолируя цепь от приходящего по этому каналу шума. Кроме того, четвертьволновый коаксиальный кабель ($\lambda/4$) преобразует импеданс закороченных на землю встречноключенных диодов Д2 (*ZD2*) согласно уравнению трансформации сопротивления:

$$Z_{ВХОД} = Z_0^2 / Z_{D2},$$

где $Z_0 = 50$ Ом (характеристический импеданс) и в этом случае резонансная цепь непосредственно связывается с предусилителем.

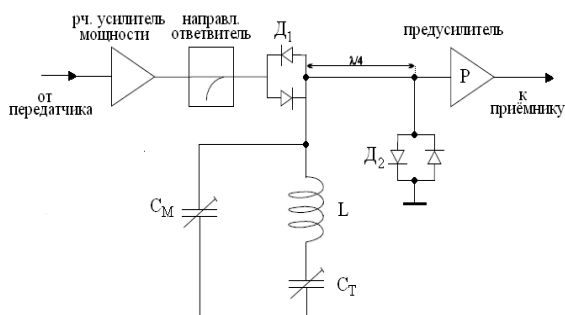


Рис. 8. Схема коммутации датчика сигналов ЯКР с выходом передатчика и входом предусилителя

Fig. 8. JKR signal sensor switching circuit with transmitter output and preamplifier input

Эксперимент

Для проведения измерений были приобретены образцы лекарственного соединения «Парацетамол» различных торговых марок разных стран (таб. 1) содержащие 500 мг и 1000 мг действующего вещества. Измерения проводились при комнатной температуре, используя многоимпульсную последовательность двойной спин-локинг, представляющую собой последовательность из двух серий 90°-ых импульсов разделенных интервалом для накопления и записи сигнала. Длительность импульса и интервал между импульсами варьировались в широком диапазоне и подбирались по максимуму сигнала эха. На частоте якр перехода 2,564 МГц наиболее оптимальными оказались длительности импульса 30 мксек, интервал между импульсами 2000 мксек. Количество импульсов в серии 1024, время записи сигнала 2,56 мсек (количество стробов 512 с интервалом 5 мксек).

Таблица 1

Параметры лекарственных препаратов

Торговое наименование	Страна производитель	Количество действующего вещества, мг	Форма
Panadol Novum	Чехия	500	Прессованная таблетка
Parol	Турция	500	Прессованная таблетка
Paralen	Чехия	500	Прессованная таблетка
Paracetamolo	Италия	500	Порошок в капсуле
Tachipirina 1000	Италия	1000	Прессованная таблетка
Tachipirina 500	Италия	500	Прессованная таблетка
Парацетамол	Россия	500	Прессованная таблетка
Merimol 650	Индия	650	Прессованная таблетка
Panadol	Россия	500	Прессованная таблетка

На рисунке 9 представлены объединенные сигналы эха от различных образцов после Фурье преобразования и сглаживания высокочастотных шумов. Заметна разница в ширине линии, позволяющая отличать одного производителя от другого.

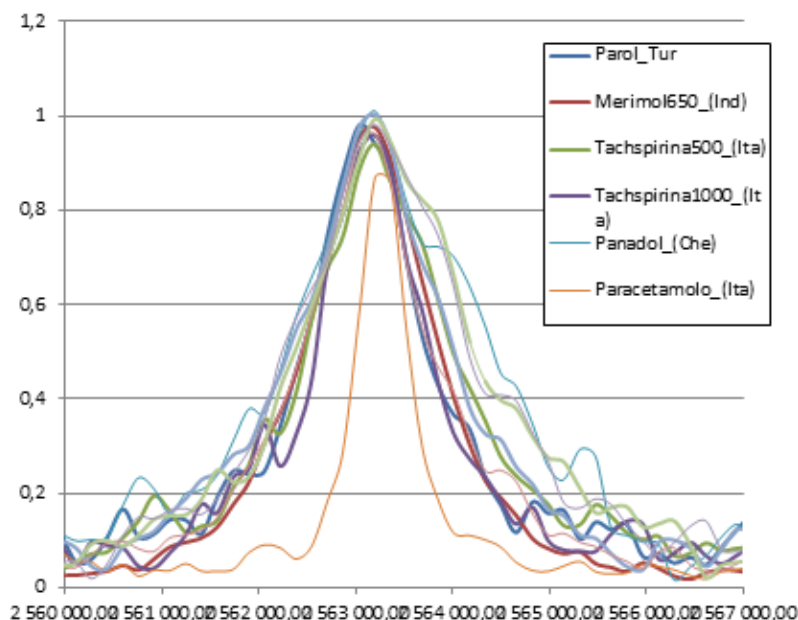


Рис. 9. Сигналы ЯКР эха различных образцов парацетамола при комнатной температуре.

Fig. 9. Echo signals of various paracetamol samples at room temperature.

Заключение

Среди массы физико-химических методов исследования лекарственных препаратов, метод спектроскопии ядерного квадрупольного резонанса имеет свои преимущества и недостатки. Основным преимуществом является однозначная идентификация наличия действующего вещества в лекарственном препарате и отсутствие предварительной подготовки образцов. Кроме того, анализируя ширину линии, возможно,

различить препараты от различных производителей. Чувствительность предложенного программно-аппаратного комплекса достаточная для определения подлинности промышленно выпускаемых лекарственных препаратов. Недостатками же является влияние шумов на амплитуду сигнала от металлических фрагментов упаковки, что требует увеличения времени измерения для накопления сигнала. Ограничение имеется также необходимости наличия в составе лекарственного препарата квадрупольных ядер и по форме выпуска препаратов, так как метод работает только в твердой фазе. Предложенная конструкция позволяет изготовить прибор для контроля качества лекарственных препаратов в компактной портативной версии. С точки зрения сравнения характеристик данного комплекса с прототипами, изготовленными в других странах, например, группой доктора *J. Barras* [18, 19], датчик данного комплекса обладает повышенной добротностью, что позволяет увеличить чувствительность детектирования, что в конечном итоге сказывается на времени измерения.

Литература

1. Некондиционная и фальсифицированная медицинская продукция /// Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. 2020. Доступно по URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> (дата обращения: 27.01.2020).
2. Поддельные/ ложно маркированные/ фальсифицированные/ контрафактные лекарственные средства // Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. 2020. Доступно по URL: <https://www.who.int/medicines/services/counterfeit/ru/> (дата обращения: 27.01.2020).
3. Chen H., Lin Z., Tan C. (2020) Application of near-infrared spectroscopy and class-modeling to antibiotic authentication. *Analytical Biochemistry*, 590 (113514). doi: 10.1016/j.ab.2019.113514
4. Assi S., Khan I., Edwards A. On-spot quantification of modafinil in generic medicines purchased from the Internet using handheld Fourier transform-infrared, near-infrared and Raman spectroscopy // *JOURNAL OF ANALYTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY*. 2020. V.1, №11.
5. Degardin K., Guillemain A., Klespe P. Packaging analysis of counterfeit medicines // *FORENSIC SCIENCE INTERNATIONAL*. 2018. V. 291. C. 144-157.
6. Eliasson, C. and Matousek, P. Noninvasive authentication of pharmaceutical products through packaging using spatially offset Raman spectroscopy. *Analytical Chemistry*, 2007. 79(4). C. 1696–1701.
7. *Magnetic Resonance Detection of Explosives and Illicit Materials*, Editors: Apih T., Rameev B., Mozzhukhin G., Barras J. (Eds.) Springer, 2014, ISBN 978-94-007-7265-6, NATO Science for Peace and Security Ser.B: Physics and Biophysics.
8. J. A. S. Smith (1995). Nitrogen-14 Quadrupole Resonance Detection of RDX and HMX Based Explosives, in: *European Convention on Security and Detection*, vol. 408, pp. 288–292
9. Kyriakidou, G., Jakobsson, A., Althoefer, K., and Barras, J. (2015). Batch-specific discrimination using nuclear quadrupole resonance spectroscopy. *Analytical Chemistry*, 87(7):3806–3811.
10. Barras, J., Althoefer, K., Rowe, M. D., Poplett, I. J., and Smith, J. A. S. (2012a). The emerging field of medicines authentication by nuclear quadrupole resonance spectroscopy. *Applied Magnetic Resonance*, 43(4):511–529.
11. Barras, J., Katsura, S., Sato-Akaba, H., Itozaki, H., Kyriakidou, G., Rowe, M. D., Althoefer, K. A., and Smith, J. A. S. (2012b). Variable-pitch rectangular cross-section radiofrequency coils for the nitrogen-14 nuclear quadrupole resonance investigation of sealed medicines packets. *Analytical Chemistry*, 84(21):8970–8972.
12. Barras, J., Murnane, D., Althoefer, K., Assi, S., Rowe, M. D., Poplett, I. J. F., Kyriakidou, G., and Smith, J. A. S. (2013). Nitrogen-14 nuclear quadrupole resonance spectroscopy: A promising analytical methodology for medicines authentication and counterfeit antimalarial analysis. *Analytical Chemistry*, 85(5):2746–2753.
13. Сафин И.А., Осокин Д.Я. Ядерный квадрупольный резонанс в соединениях азота. М.: Наука, 1977. С.35-39.
14. Vladimir I. Chizhik, Yuri S. Chernyshev, Alexey V. Donets, et al. *Shelyapina, Magnetic resonance and its Application*, 2014. doi:10.1007/978-3-319-05299-1.
15. Shao W., Barras J., Kosmas P. (2019) A novel wavelets method for cancelling time-varying interference in NQR signal detection. *SIGNAL PROCESSING*, 154: 238-249.

16. C. Chen, F. Zhang, S. Bhunia, S. Mandal (2017). Broadband Quantitative NQR for Authentication of Vitamins and Dietary Supplements, *Journal of Magnetic Resonance*, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmr.2017.03.011>.
17. Masna NVR., Zhang FC., Chen C., Mandal S, Bhunia S. (2018). Authentication of dietary supplements through Nuclear Quadrupole Resonance (NQR) spectroscopy. *International Journal of Food Science and Technology*. 2018. V. 53 (12). Pp. 2796-2809. doi: 10.1111/ijfs.13892
18. Chen C., Zhang FC., Barras J., Althoefer K., Bhunia S., Mandal S. (2016). Authentication of Medicines Using Nuclear Quadrupole Resonance Spectroscopy. *IEEE-ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*. 2016. V.13 (3). pp. 417-430. doi: 10.1109/TCBB.2015.2511763
19. Tate, E., Althoefer, K., Barras, J., Rowe, M. D., Smith, J. A. S., Pearce, G. E. S., and Wren, S. A. C. (2009). Quantitative ³⁵Cl nuclear quadrupole resonance in tablets of the antidiabetic medicine diabinese. *Analytical Chemistry*. 2009. V. 81(13). Pp. 05574–5576.
20. Zvonko Trontelj, Janez Pirnat, Vojko Jazbinšek, Janko Lužnik, Stane Srčič, Zoran Lavrič, Samo Beguš, Tomaž Apih, Veselko Žagar and Janez Seliger (2020). Nuclear Quadrupole Resonance (NQR) A Useful Spectroscopic Tool in Pharmacy for the Study of Polymorphism. *Crystals*, 10(6), 450. <https://doi.org/10.3390/cryst10060450>.

Авторы публикации

Рустем Рауфович Хуснутдинов – канд. физ-мат.наук, заведующий кафедрой «Физика», Казанский государственный энергетический университет». Email: khrr@yandex.ru

References

1. Substandard and falsified medical products. *World Health Organization: official site*. 2020. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/substandard-and-falsified-medical-products> (accessed: 27.01.2020).
2. Counterfeit / falsely labeled / falsified / counterfeit medicines. *World Health Organization: official site*. 2020. URL: <https://www.who.int/medicines/services/counterfeit/ru/> (accessed: 27.01.2020).
3. Chen H., Lin Z., Tan C. (2020) Application of near-infrared spectroscopy and class-modeling to antibiotic authentication. *Analytical Biochemistry*. 2019;590(113514). doi: 10.1016/j.ab.2019.113514
4. Assi S, Khan I, Edwards A. On-spot quantification of modafinil in generic medicines purchased from the Internet using handheld Fourier transform-infrared, near-infrared and Raman spectroscopy. *JOURNAL OF ANALYTICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY*. 2020;1:11.
5. Degardin K, Guillemain A. Klespe P. Packaging analysis of counterfeit medicines. *FORENSIC SCIENCE INTERNATIONAL*. 2018;291:144-157.
6. Eliasson, C. and Matousek, P. Noninvasive authentication of pharmaceutical products through packaging using spatially offset Raman spectroscopy. *Analytical Chemistry*. 2007;79(4):1696–1701.
7. Magnetic Resonance Detection of Explosives and Illicit Materials, Editors: Apih T., Rameev B., Mozhukhin G., Barras J. (Eds.) *Springer*. 2014. NATO Science for Peace and Security Ser.B: Physics and Biophysics.
8. J.A.S. Smith (1995). *Nitrogen-14 Quadrupole Resonance Detection of RDX and HMX Based Explosives*, in: *European Convention on Security and Detection*.1995;408:288–292
9. Kyriakidou G, Jakobsson, A, Althoefer, K. (2015). Batch- specific discrimination using nuclear quadrupole resonance spectroscopy. *Analytical Chemistry*. 87(7):3806–3811.
10. Barras J, Althoefer K, Rowe M.D., et al. (2012a). The emerging field of medicines authentication by nuclear quadrupole resonance spectroscopy. *Applied Magnetic Resonance*. 43(4):511–529.
11. Barras J, Katsura S, Sato-Akaba H, et al. (2012b). Variable-pitch rectangular cross-section radiofrequency coils for the nitrogen-14 nuclear quadrupole resonance investigation of sealed medicines packets. *Analytical Chemistry*. 84(21):8970–8972.
12. Barras J, Murnane D, Althoefer K., Assi S, et al. (2013). Nitrogen-14 nuclear quadrupole resonance spectroscopy: A promising analytical methodology for medicines authentication and counterfeit antimalarial analysis. *Analytical Chemistry*. 85(5):2746–2753.
13. Safin I.A, Osokin D.a, Сафин ИА. *Nuclear quadrupole resonance in nitrogen compounds*. М.: Nauka, 1977.
14. Vladimir I. Chizhik, Yuri S. Chernyshev, Alexey V. Donets, Vyacheslav V. Frolov,

Andrei V. Komolkin, Marina G. Shelyapina, *Magnetic resonance and its Application*. 2014. doi:10.1007/978-3-319-05299-1.

15. Shao W, Barras J, Kosmas P. (2019) *A novel wavelets method for cancelling time-varying interference in NQR signal detection*. SIGNAL PROCESSING, 154: 238-249.

16. C. Chen, F. Zhang, S. Bhunia, S. Mandal (2017). Broadband Quantitative NQR for Authentication of Vitamins and Dietary Supplements. *Journal of Magnetic Resonance*. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmr.2017.03.011>.

17. Masna NVR, Zhang FC, Chen C, et al. (2018). Authentication of dietary supplements through Nuclear Quadrupole Resonance (NQR) spectroscopy. *International Journal of Food Science and Technology*. 2018;53 (12):2796-2809. doi: 10.1111/ijfs.13892

18. Chen C, Zhang FC, Barras J, et al. (2016). *Authentication of Medicines Using Nuclear Quadrupole Resonance Spectroscopy*. IEEE-ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, 13(3):417-430. doi: 10.1109/TCBB.2015.2511763

19. Tate E., Althoefer K, Barras J, et al. (2009). Quantitative ³⁵Cl nuclear quadrupole resonance in tablets of the antidiabetic medicine diabinese. *Analytical Chemistry*. 81(13):5574–5576.

20. Zvonko Trontelj, Janez Pirnat, Vojko Jazbinšek, Janko Lužnik, Stane Srčič, Zoran Lavrič, Samo Beguš, Tomaž Apih, Veselko Žagar and Janez Seliger (2020). Nuclear Quadrupole Resonance (NQR). A Useful Spectroscopic Tool in Pharmacy for the Study of Polymorphism. *Crystals*. 10(6), 450. <https://doi.org/10.3390/cryst10060450>.

Authors of the publication

Rustem R. Khusnutdinov –Kazan State Power Engineering University. Email: khrr@yandex.ru.

Получено 25.02.2022г.

Отредактировано 14.03.2022г.

Принято 21.03.2022г.