

**КАЧЕСТВЕННЫЙ ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗ ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПУТЕМ ИЗМЕРЕНИЯ И СРАВНЕНИЯ ВЕЛИЧИН ТЕНЗИОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭТАЛОННЫХ И ОПЫТНЫХ ОБРАЗЦОВ С ПОСЛЕДУЮЩИМ НЕЙРОСЕТЕВЫМ МОДЕЛИРОВАНИЕМ**

В.И. ГОРБАЧЕНКО*, Д.С. КИРЕЕВ*, Н.А. ЗАХАРОВ*, В.В. ПОТАПОВ**, И.С. МИЛТЫХ*, О. ЗЕНИН*

*ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, ул. Красная, д. 40, г. Пенза, 440026, Россия

**ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, пр. Ильича 16, г. Донецк, 283003, Россия

Аннотация. Введение. Статья посвящена решению актуальной задачи – созданию качественного экспресс-анализа для выявления случаев фальсификации и некондиционности жидких лекарственных препаратов. Наиболее сложной является проверка качества препаратов, которые являются нефальсифицированными, произведены в соответствии с системой менеджмента качества фармацевтической компании, целостность упаковки которых не нарушена, однако, хранение их осуществлялось с нарушениями, что привело к снижению эффективности и/или непригодности для дальнейшего использования по причине токсичности и опасности для организма. **Целью** настоящего исследования являлась разработка качественного экспресс-анализа жидких лекарственных препаратов путем измерения и сравнения величин тензиометрических показателей эталонных и опытных образцов с последующим нейросетевым моделированием. **Материалы и методы исследования.** Значения поверхностного натяжения (γ мН/м) определялись с использованием аппаратно-программного комплекса PAT-1 (SINTERFACE Technologies, Германия), который позволяет измерять значения показателей, характеризующих поверхностное натяжение в промежутке времени от 0 до 65000 сек. с разрешением от 1 до 2000 мН/м (точность $\pm 0,01$ мН/м), методом «висячей капли». Для обработки полученных результатов применяли нейросетевое моделирование. **Результаты и их обсуждение.** Создана база данных, зависимость величины поверхностного натяжения жидких лекарственных препаратов от времени: альбумин 10%, анальгин (производства Беларусь), манитол, гелофузин, баралгин, дротаверин, кетанов, кеторолак, но-шпа, кеторол. Эта база применялась в качестве обучающего набора нейросетевой модели для классификации образцов и формулирования обоснованного вывода по результатам исследования. **Заключение.** Качественный экспресс-анализа может быть использован для определения подлинности лекарственных препаратов, их возможной пригодности или непригодности для дальнейшего применения. Использование представленного экспресс-анализа может служить простым, недорогим и эффективным способом определения фальсифицированных и некондиционных жидких лекарственных препаратов. Он доступен для практического применения в различных отраслях народного хозяйства. Апробация подтвердила его эффективность и надежность.

Ключевые слова: фальсифицированные и некондиционные лекарственные препараты, экспресс-анализ, поверхностное натяжение, тензиометрический метод, нейросетевое моделирование.

QUALITATIVE EXPRESS ANALYSIS OF LIQUID DRUGS BY MEASURING AND COMPARING TENSIONOMETRIC VALUES OF REFERENCE AND EXPERIMENTAL SAMPLES, WITH SUBSEQUENT NEURAL NETWORK MODELING

V.I. GORBACHENKO*, D.S. KIREEV*, N.A. ZAKHAROV*, V.V. POTAPOV**, I.S. MILTYKH*, O. ZENIN*

*Penza State University, Krasnaya Str., 40, Penza, 440026, Russia, e-mail: cnit@pnzgu.ru

*Donetsk National Medical University, Ilyich Ave., 16, Donetsk, 283003, Russia, e-mail: contact@dnmu.ru

Abstract. Background. The article is aimed at solving the urgent issue of creating a high-quality express-analysis for detecting cases of adulteration and substandardization of liquid medications. The most challenging is to check the quality of drugs that are not adulterated, produced in accordance with the quality management system of the pharmaceutical company, the integrity of the packaging is not violated, but their storage was carried out with violations, which led to a decrease in effectiveness and / or unsuitability for further use due to toxicity and danger to the body. **Aim.** To develop a qualitative express analysis of liquid drugs by measuring and comparing the values of tensionometric indicators of reference and experimental samples, with subsequent neural network modeling. **Materials and methods.** The values of the surface tension (γ mN/m) were determined using the PAT-1 hardware and software complex (SINTERFACE Technologies, Germany), which allows measuring the values of indicators characterizing the surface tension in the time interval from 0 to 65000 seconds. with a resolution from 1 to 2000 mN/m (accuracy ± 0.01 mN/m), by the "pendant drop" method. Neural network modeling was used to process the results obtained. **Results and Discussion.** A database has been created on the dependence of the surface tension of standard solutions of medicines on time: Albumin 10%, Analgin (produced in Belarus), Mannitol, Gelofusine, Baralgin, Drotaverine, Ketanov, Ketorolac, No-spa, Ketorol. This database was used as a training set of a neural network model for classifying samples and formulating a reasonable conclusion based on the results of the study. **Conclusions.** The developed method of express analysis can be used to determine the quality of liquid medicines, determine their authenticity, suitability or unsuitability for further use due to toxicity and danger to the body. The use of the presented express analysis can serve as a simple, inexpensive and effective way to identify falsified and substandard liquid medicines. It is available for practical use in various sectors of the national economy. Testing in the conditions of Penza State University and Donetsk National Medical University confirmed its effectiveness and reliability.

Keywords: falsified and substandard medicines, medicines, express analysis, surface tension, tensionometric method, neural network modeling.

Введение. Проблема наличия на рынке фальсифицированных и некондиционных лекарственных препаратов приобрела в настоящее время масштаб «пандемии». Причем, наиболее трудным для выявления являются случаи некондиционности лекарственных препаратов, когда лекарства являются нефальсифицированными, произведенными в соответствии с системой менеджмента качества фармкомпаний, целостность упаковки которых не нарушена, однако, хранение их осуществлялось с нарушениями, что привело к снижению эффективности или непригодности для дальнейшего использования по причине возможной токсичности и опасности для организма [13].

По сведениям Росздравнадзора [5], за 9 месяцев 2022 года доля серий некачественных лекарственных препаратов отечественного промышленного производства составила 71,9% (51 торговое наименование 123 серий), зарубежного промышленного производства – 28,1% (31 торговое наименование 48 серий).

Классическая методика определения качества лекарственных препаратов включает в себя ряд последовательных стадий [4]: органолептический, физический и химический контроль. В последнее время широкое распространение получили методы, основанные на определении физико-химических свойств лекарственных препаратов [3]. Преимуществами этих методов являются относительная дешевизна и простота их проведения. Для выявления некондиционных, просроченных препаратов, а также образцов лекарственных препаратов, которые хранились с нарушениями, предлагаются различные физико-химические методы: инфракрасная спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография, электрохимические методы, тензиометрия – определение величин показателей, которые количественно характеризуют поверхностное натяжение образца на границе раздела сред [11,12].

Еще одной немаловажной проблемой является интерпретация полученных результатов испытаний. Как правило, получаемые величины исследуемых показателей не соответствуют нормальному закону распределения [3], поэтому трудно определить достоверный интервал классифицирующих значений. В этом смысле использование нейросетевого моделирования является идеальным методом для классификации образцов [8,9]. Вышесказанное определило цель данной работы.

Цель исследования – разработать качественный экспресс-анализ жидких лекарственных препаратов путем измерения и сравнения величин тензиометрических показателей эталонных и опытных образцов с последующим нейросетевым моделированием.

Материалы и методы исследования. На базе специальной лаборатории Пензенского государственного университета (ПГУ) и ЦНИЛ Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького

(ДонНМУ) определяли значения показателя поверхностного натяжения (γ мН/м), десяти жидких лекарственных препаратов, с использованием АПК PAT-1 (SINTERFACE Technologies, Германия). Прибор позволяет измерять величины показателей, характеризующих поверхностное напряжение в промежутке времени от 0 до 65000 сек. с разрешением от 1 до 2000 мН/м (точность $\pm 0,01$ мН/м), методом «висячей капли» [1,6,7,10]. На основании результатов измерений была создана база данных, в виде таблицы Excel, содержащей информацию об изменении со временем (1 столбец – t с.) величины поверхностного натяжения (2 столбец – γ мН/м) следующих жидких лекарственных препаратов: альбумин 10%, анальгин (производства Беларусь), манитол, гелофузин, баралгин, дротаверин, кетанов, кеторолак, но-шпа, кеторол. Эта база послужила обучающим набором для нейросетевой модели.

Результаты и их обсуждение. Задача распознавания лекарственных препаратов является многоклассовой, для решения которой применяются полносвязные нейронные сети прямого распространения. Полносвязные нейронные сети состоят из нескольких слоев нейронов, каждый из которых полностью связан со следующим слоем. Таким образом, каждый нейрон на каждом слое получает входные данные от всех нейронов предыдущего слоя и передает выходные данные всем нейронам следующего слоя. Для реализации нейронной сети использована библиотека *Scikit-Learn* [14], эффективно реализующая современные полносвязные нейронные сети.

Обучающий набор не содержит пропусков данных и выбросов. Признаки являются числовыми, которые необходимо масштабировать. Было исследовано два способа масштабирования [9]: масштабирование по минимаксу, или нормализация и стандартизация. Нормализация – это приведение переменных к одному диапазону, в нашем случае – к диапазону от 0 до 1:

$$x_{ij\text{norm}} = \frac{(x_{ij} - x_{j\min})}{x_{j\max} - x_{j\min}}, \quad (1)$$

где $x_{ij\text{norm}}$ – нормализованное значение j -го признака в i -ом примере, x_{ij} – исходное значение j -го признака в i -ом примере, $[x_{j\min}, x_{j\max}]$ – диапазон изменения исходных значений j -го признака.

Стандартизация – преобразование переменных к значениям с нулевым математическим ожиданием и единичной дисперсией:

$$x_{ijst} = \frac{x_{ij} - \bar{x}_j}{\bar{\sigma}_j}, \quad (2)$$

где $\bar{x}_j$ – выборочная оценка математического ожидания j -го признака, $\bar{\sigma}_j$ – выборочная оценка среднеквадратического отклонения j -го признака.

Стандартизация в экспериментах с нейронной сетью показала лучшие значения, чем нормализация и была использована в дальнейшем.

Целевые значения обучающего набора — названия препаратов, являются качественными, принимающими 10 возможных значений. Из-за большого числа возможных значений целевого признака не использовалось традиционно применяемое кодирование *One-Hot Encoding* (*dummy*-кодирование, унитарный код) [15], так как при его использовании целевой столбец заменяется 11 столбцами, в каждой строке которых присутствует одна единица, что затрудняет обучение. Простейшее кодирование целевого признака целыми числами (*Ordinal Encoder*) 0,1, ..., 10 не уменьшило качество классификации, но упростило обучение сети.

В *Scikit-Learn* полносвязные нейронные сети, реализующие многоклассовую классификацию, по умолчанию имеют количество нейронов первом слое, равное лине входных векторов (в нашем случае – 2), в выходном слое используется функция активации *softmax* с количеством выходов, равном количеству классов (11 в нашем случае). Выходы функции *softmax* являются оценками вероятности принадлежности входного образца к соответствующим классам. Образец относится к классу с наибольшей вероятностью. Остальные параметры сети и алгоритм обучения выбирались в ходе экспериментов по критерию обеспечения точности классификации.

Эксперименты показали, что наибольшая точность достигается при одном скрытом со 120 нейронами с логистической функцией активации $f(s) = 1/(1 + e^{-s})$, где s – взвешенная сумма входов нейрона. Для обучения сети было исследовано применение трех оптимизаторов, реализованных в *Scikit-Learn*: оптимизатор *LBFGS* из семейства квазиньютоновских методов, стохастический градиентный спуск и оптимизатор *Adam*. Лучшая точность при меньшем числе итераций обучения показал оптимизатор *LBFGS* [2]. Этот оптимизатор реализует алгоритм Бройдена-Флетчера-Гольдфарба-Шенно (*Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno*), аппроксимирующей обратную матрицу Гессе, с ограниченной памятью. Нейронные сети прямого распространения со скрытыми слоями больших размеров склонны к переобучению. Для предотвращения переобучения применена ранняя остановка (*early stopping*). Для этого в обучающем наборе выделяется 10% примеров в качестве валидационного (проверочного) набора. Обучение прекращается, когда на валидационном наборе результат не улучшается по крайней мере на 10^{-4} в течение 10 последовательных эпох обучения.

Разработанная нейронная сеть показала практически идеальную точность классификации препаратов. Были вычислены стандартные метрики классификации [2]. В *Scikit-Learn* для многоклассовой классификации применяется макроусреднение метрик –

метрики вычисляются как средние значения метрик для разных классов. По умолчанию применяется взвешенное (нормализованное) макроусреднение, вычисляемое как сумма произведений метрик разных классов, умноженных на вес каждого класса. Вес класса равен доле примеров класса в выборке. Взвешенное макроусреднение обеспечивает более точную оценку в случае несбалансированных классов.

Стандартные метрики классификатора имеют следующие значения. Точность (*Accuracy*), доля правильных ответов – число правильно классифицированных наблюдений, отнесенное к общему числу наблюдений:

$$R_{AC} = \frac{N_{TP} + N_{TN}}{N} 100\% = 99,59\%, \quad (3)$$

где N_{TP} – число истинно положительных наблюдений, N_{TN} – число истинно отрицательных наблюдений, N_{FP} – число ложно положительных наблюдений, N_{FN} – число ложно отрицательных наблюдений, $N = N_{TP} + N_{TN} + N_{FP} + N_{FN}$ – общее число наблюдений.

Прецизионность (*Precision*) – точность предсказания положительного исхода, т. е. какая доля объектов, выделенных классификатором как положительные, действительно является положительными:

$$R_{PR} = \frac{N_{TP}}{N_{TP} + N_{FP}} 100\% = 99,56\%, \quad (4)$$

Полнота (*Recall*), или чувствительность (*Sensitivity*) – это доля истинно положительных примеров, правильно определенных классификатором:

$$S_R = \frac{N_{TP}}{N_{TP} + N_{FN}} 100\% = 99,60\%, \quad (5)$$

F-мера (*F-score*) – гармоническое среднее между прецизионностью и полнотой:

$$F_1 = 2 \frac{R_{PR} * S_R}{R_{PR} + S_R} 100\% = 99,58\%, \quad (6)$$

Заключение. Таким образом, разработанный качественный экспресс-анализ может быть использован для определения подлинности жидких лекарственных препаратов, их пригодности или непригодности для дальнейшего использования по причине возможной токсичности и опасности для организма. Использование представленного экспресс-анализа может служить простым, недорогим и эффективным способом определения фальсифицированных и некондиционных жидких лекарственных препаратов. Он доступен для практического применения в различных отраслях народного хозяйства. Апробация в условиях ПГУ и ДонНМУ подтвердила его эффективность и надежность.

Финансирование исследования и конфликт интересов

Работа выполнена при поддержке ректорского гранта
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»
(Договор №ХП-416/23 от 03 апреля 2023). Конфликты ин-
тересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература / References

1. Адсорбционные характеристики низкомолекулярных компонентов крови больных с сердечной недостаточностью / Хомутов Е.В., Дмитриев Л.С., Потапов В.В. [и др.] // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Физика. 2022. Т. 22, № 3. С. 244–253 / Khomutov YE, Dmitriyev LS, Potapov VV, et al. Adsorbtsionnyye kharakteristiki nizkomolekuljarnykh komponentov krovi bolnykh s serdechnoy nedostatochnostyu [Adsorption characteristics of low molecular weight blood components of patients with heart failure]. Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya serija. Serija: Fizika. 2022;22(3):244–53. Russian.
2. Алгоритмы оптимизации / Кофендерфер М.Дж. [и др.]. СПб.: ООО "Диалектика", 2020. 528 с. / Kofenderfer MJ, et al. Algoritmy optimizacii [Optimization algorithms]. SPb.: ООО "Dialektika"; 2020. Russian.
3. Динамическое поверхностное натяжение биологических жидкостей в медицине / Казаков В.Н. [и др.]. Донецк: Изд-во мед. университета, 1997. 296 с. / Kazakov VN, et al. Dinamicheskoye poverkhnostnoye natjazheniye biologicheskikh zhidkostey v meditsine [Dynamic surface tension of biological fluids in medicine]. Donetsk: Izdatelstvo med-universiteta; 1997. Russian.
4. Ермилова Е.В., Кадырова Т.В., Дудко В.В. Анализ лекарственных средств аптечного и заводского производства: учебное пособие, 2010. 210 с. / Yermilova YE, Kadyrova TV, Dudko VV. Analiz lekarstvennykh sredstv aptechnogo i zavodskogo proizvodstva: uchebnoye posobiye [Analysis of pharmaceutical and factory-made medicines: study guide]; 2010. Russian.
5. Контроль качества лекарственных препаратов [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/qualitycontrol>. — (Дата обращения: 20.05.2023) / Quality control of medicines [Electronic resource]. Access mode: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/qualitycontrol>. (Accessed: 05/20/2023). Russian.
6. Патент № 2745337 C1 Российская Федерация, МПК G01N 13/02, G01N 33/49. Способ ранней диагностики развития хронической сердечной недостаточности: № 2020114334: заявл. 21.04.2020: опубл. 24.03.2021 / И. Я. Моисеева, О. К. Зенин, В. В. Потапов [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пензенский государственный университет" / Moiseyeva IJA, Zenin OK, Potapov OK, et al. Patent № 2745337 C1 Rossiyskaja Federatsiya, MPK G01N 13/02, G01N 33/49. Sposob ranney diagnostiki razvitiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: № 2020114334: zayavl. 21.04.2020: opubl. 24.03.2021 [Patent No. 2745337 C1 Russian Federation, IPC G01N 13/02, G01N 33/49. Method of early diagnosis of the development of chronic heart failure: No. 2020114334: application 21.04.2020: publ. 24.03.2021]. Applicant: Federalnoye gosudarstvennoye byudzhethnoye obrazovatelnoye uchrezhdeniye vysshego obrazovaniya "Penzenskiy gosudarstvennyy universitet" [Applicant: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Penza State University"]; 2021. Russian.

7. Потапов В.В., Шраменко Е.К., Зенин В.В. Поверхностное натяжение и дилатационная реология крови у пациентов, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения // Коллоидный журнал. 2020. Т. 82, № 1. С. 49–53 / Potapov VV, Shramenko EK, Zenin OK. Poverkhnostnoye natyazheniye i dilatatsionnaya reologiya krovi u pacientov, operirovannykh na serdce v usloviyakh iskusstvennogo krovoobrashcheniya [Surface Tension and Dilatational Rheology of Blood in Patients Subjected to Cardiological Operations under Conditions of Artificial Circulation]. Kolloidny zhurnal. 2020;82(1):49–53. DOI: 10.1134/S1061933X20010111. Russian.

8. Практическая статистика для специалистов Data Science / Брюс П., Брюс Э. [и др.]. СПб.: БХВ-Петербург, 2021. 352 с. / Brus E, Brus P, et al. Prakticheskaya statistika dlya specialistov Data Science [Practical Statistics for Data Science Specialists]. BKhV-Peterburg, St. Petersburg; 2021. Russian.

9. Прикладное машинное обучение с помощью Scikit-Learn, Keras и TensorFlow: концепции, инструменты и техники для создания интеллектуальных систем / Жерон О. [и др.]. СПб.: ООО "Альфа-книга", 2020. 1040 с. / Zheron O, et al. Prikladnoye mashinnoye obucheniye s pomoshchyu Scikit-Learn, Keras i TensorFlow: kontseptsii, instrumenty i tekhniki dlja sozdaniya intellektualnykh sistem SPb.: ООО "Alfa kniga" [Applied machine learning using Scikit-Learn, Keras and Tensorflow: concepts, tools and techniques for creating intelligent systems. St. Petersburg: Alfa Book LLC]; 2020. Russian.

10. A New Approach to Calculating the Adsorption Characteristics of Low Molecular Blood Components of Patients with Heart Failure / Khomutov E.V. [et al.] // Optics and Spectroscopy. 2022. Vol. 130, Issue. 8. P. 503–510 / Khomutov EV, et al. A New Approach to Calculating the Adsorption Characteristics of Low Molecular Blood Components of Patients with Heart Failure. Optics and Spectroscopy. 2022;130(8):503–10.

11. A systematic review of counterfeit and substandard medicines in field quality surveys. Integrated Pharmacy Research and Practice / Fahad Abdulaziz Alghannam A. [et al.], 2014. P. 71–88 / Fahad Abdulaziz Alghannam A, et al. A systematic review of counterfeit and substandard medicines in field quality surveys. Integrated Pharmacy Research and Practice; 2014.

12. Future information technology tools for fighting substandard and falsified medicines in low-and middle-income countries / Rasheed H., Höllein L. [et al.] // Frontiers in pharmacology. 2018. Vol. 9. P. 995 / Rasheed H, Höllein L, et al. Future information technology tools for fighting substandard and falsified medicines in low-and middle-income countries. Frontiers in pharmacology. 2018;9:995.

13. Ogwu J., Lawson G., Tanna S. Quantitative screening of the pharmaceutical ingredient for the rapid identification of substandard and falsified medicines using reflectance infrared spectroscopy // PLoS One. 2018. Vol. 13, № 8. P. e0202059 / Ogwu J, Lawson G, Tanna S. Quantitative screening of the pharmaceutical ingredient for the rapid identification of substandard and falsified medicines using reflectance infrared spectroscopy. PLoS One. 2018;13(8):e0202059.

14. Scikit-learn: Machine learning in Python / Pedregosa F. [et al.] // the Journal of machine Learning research. 2011. Vol. 12. P. 2825–2830 / Pedregosa F, et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. The Journal of machine Learning research. 2011;12:2825–30.

15. Why one-hot encode data in machine learning / Brownlee J. [et al.] // Machine Learning Mastery, 2017. P. 1–46 / Brownlee J, et al. Why one-hot encode data in machine learning. Machine Learning Mastery; 2017.

Библиографическая ссылка:

Горбаченко В.И., Киреев Д.С., Захаров Н.А., Потапов В.В., Милтых И.С., Зенин О. Качественный экспресс-анализ жидких лекарственных препаратов путем измерения и сравнения величин тензиометрических показателей эталонных и опытных образцов с последующим нейросетевым моделированием // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №1. С. 76–79. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-76-79. EDN OAQRIW.

Bibliographic reference:

Gorbachenko VI, Kireev DS, Zakharov NA, Potapov VV, Milytkh IS, Zenin O. Kachestvennyy ekspress-analiz zhidkikh lekarstvennykh preparatov putem izmereniya i sravneniya velichin tenziometricheskikh pokazateley etalonnykh i opytnykh obraztsov s posleduyushchim neyrosetevym modelirovaniem [Qualitative express analysis of liquid drugs by measuring and comparing tensiometric values of reference and experimental samples, with subsequent neural network modeling]. Journal of New Medical Technologies. 2024;1:76–79. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-1-76-79. EDN OAQRIW. Russian.