На правах рукописи

МАРКИН ДМИТРИЙ НИКОЛАЕВИЧ

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТОДОМ ИК-ФУРЬЕ-СПЕКТРОМЕТРИИ НА ПРИМЕРЕ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Самара 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор фармацевтических наук, профессор **Воронин Александр Васильевич**

Официальные оппоненты:

Каминский Илья Петрович, доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтического анализа, профессор.

Марахова Анна Игоревна, доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", кафедра фармации и биотехнологии Института фармации и биотехнологии, профессор.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань.

Защита диссертации состоится « » 2026 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.06 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат фармацевтических наук, доцент **Жданова Алина Валитовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

В настоящее время ИК-спектрометрия представляет интерес как достаточно экспрессный и экономичный метод, позволяющий получать результаты с контролируемыми точностными характеристиками. ИК-спектрометрия в средней инфракрасной области используется в контроле качества лекарственных средств в основном как инструмент качественного анализа [ОФС.1.2.1.1.0002.15 ГФ РФ XV изд., 2023; Александрова Т.В. и др., 2016]. Построение абсолютной градуировки для изолированных полос поглощения анализируемого вещества с последующей обработкой данных методом наименьших квадратов не позволяет получать результаты количественного анализа с приемлемыми метрологическими характеристиками [Miller, J. N., Miller, J. C., 2018].

Широкое применение методов математической статистики, включая анализ многомерных данных, предоставляет больше возможностей для обработки полученной информации и расширяет перечень исследуемых объектов и аналитические возможности метода ИК-спектрометрии [Zhang J., 2025]. Количественный ИК-спектрометрический анализ многокомпонентных лекарственных средств требует применения следующих методических походов: анализ по производным ИК-спектра; построение математических моделей взаимосвязи «аналитический сигнал-количество анализируемого вещества» на основе хемометрических методов [Ahmad I., et al., 2019].

Перекрывание в спектре полос поглощения нескольких лекарственных и вспомогательных веществ обуславливает необходимость их разделения в ходе пробоподготовки или использования хемометрических методов [Kumal M. U., et al., 2025].

Построение математических (градуировочных) моделей заключается в редукции многомерных ИК-спектрометрических данных методами главных компонент, иерархического кластерного анализа, а также частичных наименьших квадратов и установлении взаимосвязи полученных параметров спектров с содержанием анализируемого вещества в пробе. Метод частичных наименьших квадратов является одним из наиболее эффективных вариантов обработки многомерных данных ИК-спектрометрии [Deconinck E. et al., 2022].

Метод ИК-спектрометрии с Фурье-преобразованием в режиме нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) позволяет осуществлять непосредственный анализ твердых образцов, в том числе таблетированных лекарственных форм, после их измельчения без предварительного растворения или экстракции целевого вещества [Nguyen Q. T. et al., 2025]. Условия пробоподготовки и параметры порошковой пробы должны обеспечивать воспроизводимость регистрации ИК-спектров, что

влияет на стабильность градуировочной функции, а также на правильность и прецизионность аналитической методики в целом [Mirwald J., et al., 2025; Ogwu J., 2018].

Большое значение для автоматизации процедуры анализа и управления его качеством имеет установление связи между всеми этапами аналитического цикла, а также между химиком-аналитиком и аналитическим оборудованием – средством измерения, которое обеспечивается с помощью компьютерных программ [Шавейко А.И., Олеферович А.В., 2020]. Для задач ИК-спектрометрического анализа в РФ доступны ряд программных продуктов, например, программы FSpec, ASpec, Genuine и ряд других. При этом не все программы имеют модуль количественного определения, а большинство из них предназначены для определения содержания конкретных веществ, которые не относятся к лекарственным. Также для данных программ отсутствует возможность интеграции с ИК- и ИК-Фурье-спектрометрами в единый программно-аналитический комплекс.

Таким образом, расширение аналитических возможностей метода ИК-Фурье-спектрометрии в контроле качества лекарственных средств и разработка на его основе методик количественного определения лекарственных веществ в таблетированных лекарственных формах является важной научной задачей специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Степень разработанности темы. В ряде работ рассматриваются методические подходы к использованию метода ИК-спектрометрии для целей количественного определения в объектах анализа различного состава и характера [Tarigan R.E. et al., 2025; Alattab B. et al., 2024; Mahmood R. M. et al., 2024; Сапон Е. С., Лугин В. Г., 2017]. Однако в данных работах отсутствуют методические приемы оценки параметров пробоподготовки лекарственных средств и научно обоснованного формирования математических (градуировочных) моделей на основе машинного обучения. В связи с этим разработка новых методик количественного ИК-спектрометрического анализа, а также автоматизация процедур градуировки и расчета содержания целевых веществ, необходимы для повышения качества и доказательности анализа в контроле качества лекарственных средств.

Цель исследования. Создание алгоритма разработки методик количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии на примере анализа таблетированных лекарственных форм кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи:**

1. Разработка математических (градуировочных) моделей для количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии кислоты

ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах.

2. Разработка компьютерной программы для построения математических (градуировочных) моделей и расчета результатов количественного ИК-спектрометрического анализа.

3. Планирование и оптимизация пробоподготовки таблетированных лекарственных форм для количественного определения лекарственных веществ методом ИК-Фурье-спектрометрии.

4. Разработка математических моделей пробоподготовки таблетированных лекарственных форм при количественном определении кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида.

5. Создание прототипа программно-аналитического комплекса для количественного ИК-спектрометрического анализа на основе ИК-Фурье-спектрометра и компьютерной программы.

6. Валидация разработанных аналитических методик количественного ИК-спектрометрического определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах.

7. Реализация алгоритма разработки методик количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии на примере анализа таблетированных лекарственных форм кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида.

Научная новизна. В ходе исследования получены математические (градуировочные) модели для количественного определения лекарственных веществ методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО в таблетированных лекарственных формах. Показано, что наиболее оптимальным вариантом получения математических (градуировочных) моделей в количественной ИК-спектрометрии является метод частичных наименьших квадратов.

Определены параметры пробоподготовки таблетированных лекарственных форм, содержащих кислоту ацетилсалициловую, кофеин-бензоат натрия и папаверина гидрохлорид, для количественного ИК-спектрометрического анализа. Экспериментальным путем доказано, что основными факторами пробоподготовки, определяющими воспроизводимость ИК-спектров, являются измельченность анализируемых образцов, их влажность и интервал времени между пробоподготовкой (измельчением) и регистрацией ИК-спектра.

Впервые разработаны математические модели пробоподготовки таблетированных лекарственных форм при количественном определении кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО.

Предложен и апробирован алгоритм разработки аналитических методик количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО на примере анализа таблетированных лекарственных форм кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида.

Разработана компьютерная программа для ЭВМ «Spectral Model Analyzer», которая позволяет осуществлять предобработку первичных ИК-спектров, формировать математические (градуировочные) модели взаимосвязи «параметры ИК-спектра - содержание анализируемого вещества в пробе» и рассчитывать содержание анализируемого вещества в рутинных пробах.

Теоретическая и практическая значимость. Теоретическая значимость результатов исследования заключается в формировании алгоритма разработки методики количественного анализа таблетированных лекарственных форм методом ИК-Фурье-спектрометрии.

Предложен прототип программно-аналитического комплекса для количественного ИК-спектрометрического анализа на основе ИК-Фурье-спектрометра и компьютерной программы.

Сформулированные в работе методические принципы являются практическими рекомендациями по разработке методик количественного анализа лекарственных средств методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО.

При использовании компьютерной программы для ЭВМ «Spectral Model Analyzer» расчетная процедура построения градуировочной зависимости и расчет результата анализа автоматизируется, что позволяет в аналитической практике контроля качества лекарственных средств упростить и ускорить внедрение и совершенствование аналитических методик.

Личный вклад автора. Результаты экспериментальных исследований, представленные в диссертации, получены автором лично, либо при его непосредственном участии. Автором разработаны математические (градуировочные) модели для количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах, разработана программа для ЭВМ «Spectral Model Analyzer», выполнено планирование и оптимизация пробоподготовки таблетированных лекарственных форм, разработаны математические модели пробоподготовки таблетированных лекарственных форм при количественном определении кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида, создан прототип программно-аналитического комплекса для количественного ИК-спектрометрического определения лекарственных веществ в таблетированных лекарственных формах, разработаны и валидированы методики количественного определения кислоты

ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах.

Связь задач исследования с планом научно-исследовательской работы. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Химико-фармацевтические, фармакогностические, технологические, биотехнологические, фармакологические и организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» (№ государственного учета 125121714557-3).

Публикации. Опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 работы в журналах из перечня рецензируемых научных изданий. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Внедрение результатов исследования. Аналитические методики количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах апробированы и внедрены в практическую деятельность ООО «Самарская фармацевтическая фабрика» (акт внедрения от 25.03.2026) и ООО «Лекарь» (акт внедрения от 26.03.2026).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует пп. 3 паспорта научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Методология и методы исследования. Методологическая основа исследования заключалась в научном поиске и обосновании разработки методик количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии на примере некоторых лекарственных средств.

При выполнении диссертационного исследования были использованы методы: ИК-Фурье-спектрометрия в режиме НПВО, УФ-спектрофотометрия, алкалиметрическое титрование, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Для статистической обработки данных использовались обработка выборок методами вариационной статистики, регрессионный, корреляционный, однофакторный дисперсионный, многомерный статистический анализы.

Положения, выдвигаемые на защиту:

– математические (градуировочные) модели для количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах;

– компьютерная программа «Spectral Model Analyzer» для построения математических (градуировочных) моделей и расчета результатов количественного ИК-спектрометрического анализа;

– набор факторов пробоподготовки при количественном ИК-спектрометрическом определении на примере анализа «Ацетилсалициловая кислота» таблетки 500 мг, таблеток на основе состава «Цитрамон П» с заменой кофеина на кофеин-бензоат натрия, «Папаверина гидрохлорид» таблетки 40 мг;

– математические модели пробоподготовки таблетированных лекарственных форм при количественном определении кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида;

– прототип программно-аналитического комплекса для количественного ИК-спектрометрического анализа на основе ИК-Фурье-спектрометра и компьютерной программы;

– валидационные параметры методик количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах;

– схема «сборки» методик количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии на примере анализа таблетированных лекарственных форм кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида.

Степень достоверности научных положений определяется представительностью и достоверностью первичных аналитических данных; корректностью сбора информации; широким использованием современных физико-химических методов анализа и статистических методов исследования; репрезентативностью выборки; апробацией и подтвержденным внедрением результатов в практику. Для обработки результатов исследований использованы методы статистического анализа данных. Сформулированные в диссертации выводы аргументированы и логически вытекают из результатов анализа и четко аргументированы.

Апробация результатов. Основные результаты работы доложены на следующих конференциях: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения - 2023: молодые ученые – медицине. Приоритетные направления науки в достижении технологического суверенитета» (Самара, 2023), IV Научно-практическая онлайн-конференция «Современные проблемы фармации», посвященная 95-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.А. Лебедева и 70-летию со дня рождения заслуженного работника высшей школы РФ, профессора В.А. Егорова «Современные проблемы фармации» (Самара, 2025), XXVIII Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки» (Пенза, 2026), Международной научно-практической конференции «Главные тренды в науке и образовании 2026» (Пенза, 2026), LIV международной

научно-практической конференции «Наука России: Цели и задачи» (Калининград, 2026), IV международной научно-практической конференции «Научный подход: Конференция» (Екатеринбург, 2026).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 151 странице, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, общих выводов, списка литературы и приложения. Содержит 29 таблиц, 23 рисунка. Список литературы состоит из 176 источников, в том числе 150 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Разработка математических (градуировочных) моделей для количественного определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида методом ИК-Фурье-спектрометрии

Основным этапом количественного определения является установление градуировочной зависимости – взаимосвязи между аналитическим сигналом (измеряемой величиной) и количеством анализируемого вещества в пробе.

Разработка математических моделей включала:

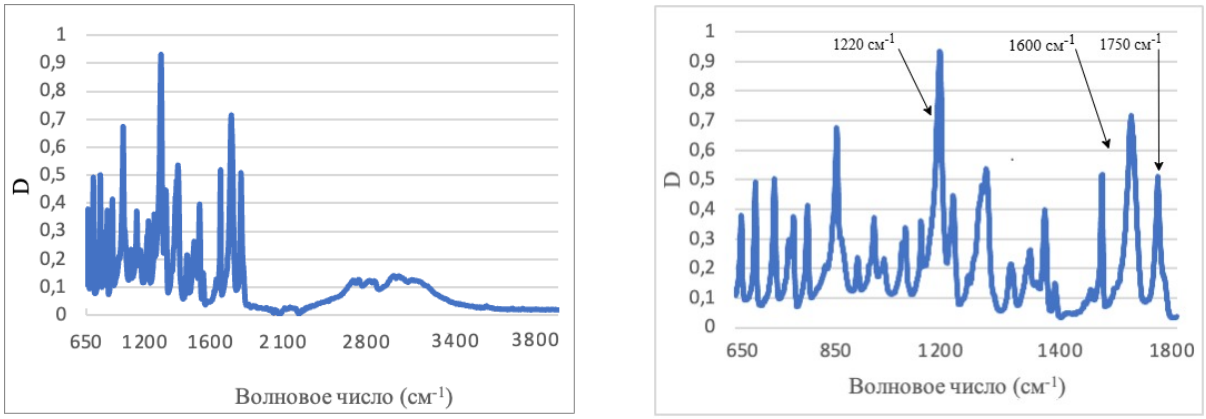
- регистрацию первичных ИК-спектров градуировочных образцов для анализируемых веществ: кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида;
- предобработку полученных первичных спектров с целью устранения мультипликативных и аддитивных эффектов, которые приводят к искажению ИК-спектров;
- обработку ИК-спектров градуировочных образцов с помощью многомерных хемометрических методов для установления зависимости между параметрами ИК-спектров и содержанием анализируемого вещества в пробах;
- проверку прогностической способности (валидацию) математической (градуировочной) модели при исследовании контрольных образцов анализируемых веществ.

Регистрация ИК-спектрометрических данных. Диапазон концентраций градуировочных образцов анализируемых лекарственных веществ составлял 0%-100% (масс.). Общее количество градуировочных образцов (градуировочных точек) для каждого анализируемого вещества подбирали экспериментальным путем по результатам самотестирования соответствующих математических моделей. Среднее количество градуировочных образцов составило: для кислоты ацетилсалициловой – 30, для кофеин-бензоата натрия – 30, для папаверина гидрохлорида – 40.

Для таблеток «Ацетилсалициловая кислота» 500 мг номинальная концентрация была 83,3% (масс.), поэтому количество градуировочных точек в диапазоне 80%-90% (масс.) увеличивали до 10. Для таблеток на основе

состава «Цитрамон П» номинальная концентрация составляла 4,98% (масс.), количество градуировочных точек в диапазоне 0%-10% (масс.) также было увеличено до 10. Номинальная концентрация анализируемого вещества таблеток «Папаверина гидрохлорид» 40 мг – 11,43% (масс.), поэтому увеличение количества градуировочных точек проводили в диапазоне 5%-15% (масс.).

Регистрацию ИК-спектров проводили в диапазоне 4000-650 $см^{-1}$ для всех анализируемых образцов в режиме НПВО на алмазной призме. По результатам самотестирования математических (градуировочных) моделей для кислоты ацетилсалициловой и кофеин-бензоата натрия предположили, что диапазон длин волн, выходящий за область «отпечатков пальцев» неинформативен и мешает последующему «обучению» модели.



а б

Рисунок 1 – ИК-спектр градуировочного образца кислоты ацетилсалициловой (содержание 100% (масс.), режим НПВО): диапазон волновых чисел 4000-650 $см^{-1}$ (а) и 1800-650 $см^{-1}$ (б).

Оптимизированные условия регистрации ИК-спектров в режиме НПВО для градуировочных образцов и рутинных образцов таблетированных лекарственных форм: «Ацетилсалициловая кислота» таблетки 500 мг, таблетки на основе состава «Цитрамон П», «Папаверина гидрохлорид» таблетки 40 мг представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Условия регистрации ИК-спектров кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида

Анализируемое вещество	Диапазон волновых чисел, $см^{-1}$	Количество градуировочных образцов	Диапазон концентраций градуировочных образцов, % (масс.)	Номинальное содержание в таблетированной лекарственной форме, % (масс.)
Кислота ацетилсалициловая	1800-650	30	0-100	83,3
Кофеин-бензоата натрия	1710-650	30	0-100	4,98
Папаверина гидрохлорид	4000-650	40	0-100	11,43

Предобработка ИК-спектрометрических данных. Все действия по предобработке осуществлялись в среде программирования Python с использованием специализированных библиотек для научных вычислений и анализа данных.

Алгоритм предобработки ИК-спектрометрических данных для «обучающей» и «тестовой» выборок включал следующие этапы:

– загрузка ИК-спектрометрических данных в модуль, включающий в себя компоненты: фильтр Савицкого-Голея, блок стандартного масштабирования, метод мультипликативной коррекции рассеивания, метод стандартной нормальной вариации;

– обработка входных данных следующими комбинациями методов: мультипликативная коррекция рассеивания и блок стандартного масштабирования; мультипликативная коррекция рассеивания, блок стандартного масштабирования и фильтр Савицкого-Голея; метод стандартной нормальной вариации и блок стандартного масштабирования; метод стандартной нормальной вариации, фильтр Савицкого-Голея и блок стандартного масштабирования;

– оценка вариантов предобработки ИК-спектрометрических данных по величине коэффициентов детерминации r^2 (не менее 0,95), полученных на этапе формирования и самотестирования математических (градуировочных) моделей.

Таким образом, алгоритм предобработки ИК-спектрометрических данных имеет циклический характер: оценка эффективности каждого предыдущего этапа возможна только после самотестирования математической модели.

Методы обработки ИК-спектрометрических данных и их автоматизация. На этапе обработки ИК-спектрометрических данных для всех анализируемых веществ были реализованы хемометрические методы, которые рекомендуется использовать для установления функциональной взаимосвязи между количеством анализируемого вещества и параметрами спектра. По результатам эксперимента, в качестве метода обработки ИК-спектрометрических данных для целей количественного определения был выбран метод частичных наименьших квадратов.

В качестве примеров ниже приведены математические (градуировочные) модели для количественного определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах.

Данные модели имеют вид обратных уравнений множественной линейной регрессии, т.е. уравнений зависимости содержания (концентрации) вещества – аргумента от зависимых переменных – латентных переменных (компонент):

$C_{Кислоты\ ацетилсалициловой} = -5,569 \cdot X_1 - 3,437 \cdot X_2 + 5,777 \cdot X_3 + 60,792$,

$C_{Кофеин\text{-}бензоата\ натрия} = 1,155 \cdot X_1 - 0,493 \cdot X_2 + 0,244 \cdot X_3 + 0,401 \cdot X_4 - 0,261 \cdot X_5 + 61,880$,

$C_{Папаверина\ гидрохлорида} = 0,926 \cdot X_1 + 0,662 \cdot X_2 + 61,968$,

где C – содержание анализируемого вещества в таблетированной лекарственной форме, %(масс.);

$X_1, \ldots, X_5$ – латентные переменные (компоненты метода частичных наименьших квадратов);

Коэффициенты перед $X_1, \ldots, X_5$ – коэффициенты регрессии, показывающие взаимосвязь каждой из латентных переменных (параметров ИК-спектра) с независимой переменной (содержанием анализируемого вещества);

60,792; 61,880; 61,968 – свободные члены уравнения (систематическое смещение математической (градуировочной) модели).

На основании проведенных исследований нами предложен алгоритм получения математических (градуировочных) моделей для количественного определения лекарственных веществ в таблетированных лекарственных формах методом ИК-Фурье-спектрометрии (рис. 2).

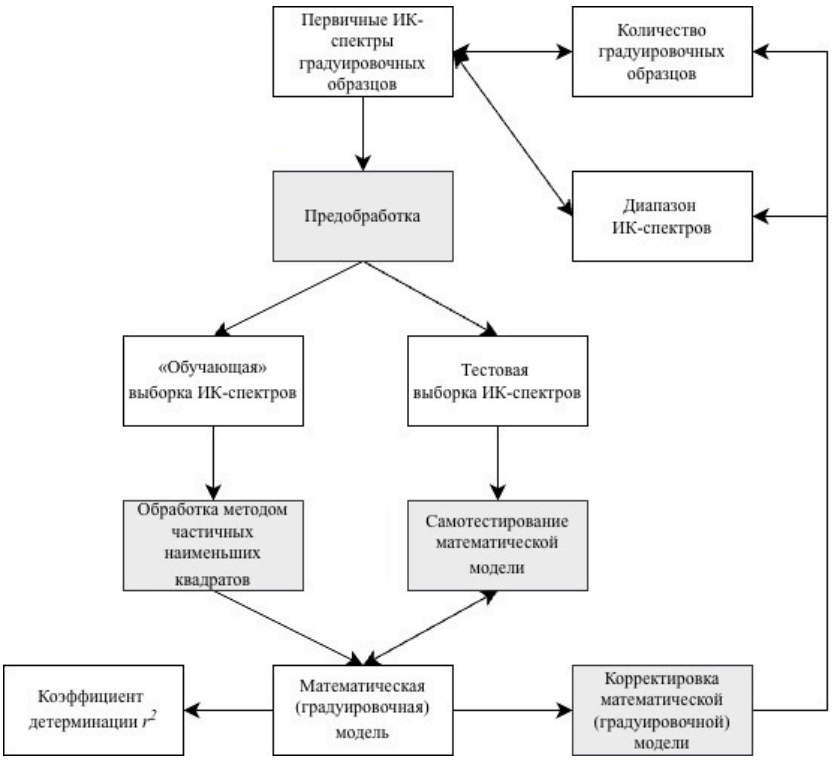


Рисунок 2 – Алгоритм получения математической (градуировочной) модели количественного анализа методом ИК-Фурье-спектрометрии.

С целью автоматизации процедуры расчета математических (градуировочных) моделей и их применения для целей количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО нами была осуществлена пошаговая разработка и оптимизация компьютерной

программы на основании приведенного алгоритма – «Spectral Model Analyzer».

Разработка методик количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии (на примерах определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах)

Одним из ключевых элементов разработки методик количественного анализа методом ИК-Фурье-спектрометрии является планирование пробоподготовки (рис. 3).



Рисунок 3 – Алгоритм разработки аналитической методики количественного определения лекарственных веществ методом ИК-Фурье-спектрометрии.

Пробоподготовка анализируемых лекарственных форм состоит из процедуры их измельчения и последующего контроля параметров, обеспечивающих стандартные условия регистрации ИК-спектра в режиме НПВО (с применением алмазной призмы).

Нами были выбраны основные факторы пробоподготовки, влияющие на параметр оптимизации:

– измельченность таблеточной массы, полученной при пробоподготовке таблетированной лекарственной формы, мкм;

– влажность таблеточной массы, %;

– интервал времени между пробоподготовкой и регистрацией ИК-спектров, мин.

Оценку уровня открываемости для кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида проводили по схеме многофакторного трехуровневого планирования по плану Бокса-Бенкена (3 фактора, 1 блок, 15 опытов). При помощи компьютерной программы «ChemPlan 1.0» получали матрицу эксперимента для пробоподготовки лекарственных препаратов: «Ацетилсалициловая кислота» таблетки 500 мг, таблетки на основе состава «Цитрамон П» и «Папаверина гидрохлорид» таблетки 40 мг, состоящую из 15 опытов на каждый из которых распространялось влияние уровня факторов.

В качестве примеров ниже приведены уравнения множественной линейной регрессии (математические модели пробоподготовки) для вышеуказанных таблеток:

$Z_{Ацетилсалициловая\ к\text{-}та} = - 6{,}49 \cdot X_1 – 14{,}08 \cdot X_2 + 7{,}40 \cdot X_3 + 100{,}74$

$Z_{Цитрамон\ П\ (кофеин\text{-}бензоат\ натрия)} = -0{,}38 \cdot X_1 – 6{,}50 \cdot X_2 + 0{,}05 \cdot X_3 + 141{,}73$

$Z_{Папаверина\ гидрохлорид} = -0{,}20 \cdot X_1 – 3{,}40 \cdot X_2 + 0{,}04 \cdot X_3 + 126{,}50,$

где Z – открываемость лекарственных веществ в таблетированных лекарственных формах, %;

X_1- X_3 – факторы, влияющие на пробоподготовку.

Итогом математического планирования и статистического анализа результатов, полученных в соответствии с планом эксперимента, являются комбинации оптимальных значений параметров (факторов) пробоподготовки таблеток «Ацетилсалициловая кислота», на основе состава «Цитрамон П», «Папаверина гидрохлорид», представленные в таблице 2.

Таблица 2 – Оптимальные значения факторов для пробоподготовки образцов: «Ацетилсалициловая кислота» таблетки 500 мг; таблеток на основе состава «Цитрамон П»; «Папаверина гидрохлорид» таблетки 40 мг

Фактор / Образец	Измельченность, мкм	Влажность, %	Интервал времени «пробоподготовка-регистрация ИК-спектра», мин
«Ацетилсалициловая кислота» таблетки 500 мг	180 ± 10	1,5 ± 0,1	Не более 30
«Цитрамон П» (кофеин-бензоат натрия) таблетки*	180 ± 10	3,0 ± 0,1	Не более 30
«Папаверина гидрохлорид» таблетки 40 мг	180 ± 10	0,5 ± 0,1	Не более 60

* - таблетки на основе состава «Цитрамон П» с заменой кофеина на кофеин-бензоат натрия

На основании результатов проведенных исследований осуществляли «сборку» аналитической методики количественного определения лекарственных веществ в таблетированных лекарственных формах (рис. 4).

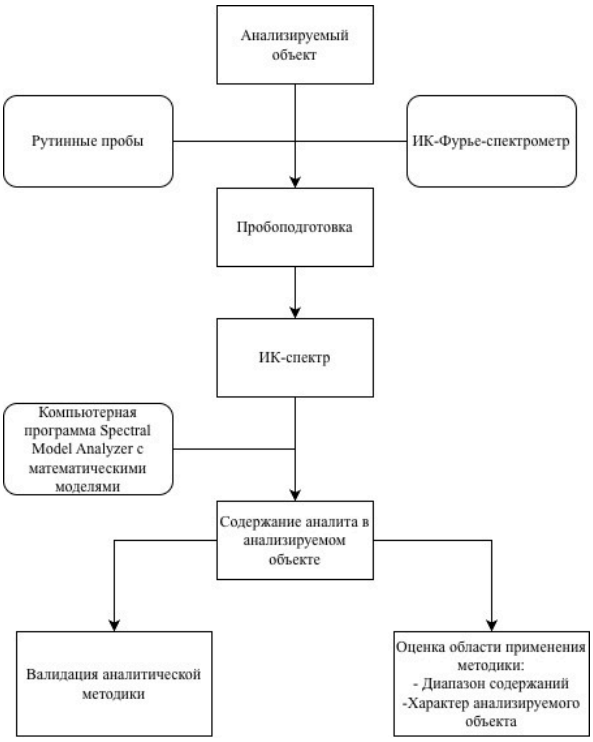


Рисунок 4 - Схема методики количественного определения лекарственных веществ методом ИК-Фурье-спектрометрии в контроле качества лекарственных средств.

Наиболее существенными элементами методики количественного определения лекарственных веществ методом ИК-Фурье-спектрометрии являются:

– пробоподготовка таблетированных лекарственных форм путем измельчения аналитической пробы в агатовой ступке на примере таблеток «Ацетилсалициловая кислота», на основе состава «Цитрамон П», «Папаверина гидрохлорид»;

– контроль параметров измельченной анализируемой пробы (измельченность, влажность, интервал времени между пробоподготовкой и регистрацией ИК-спектра); контроль параметров осуществляется для стандартизации условий регистрации ИК-спектров в ходе градуировки, анализа рутинных проб и контроля стабильности математической (градуировочной) модели;

– регистрация ИК-спектров в диапазоне 4000-650 $см^{-1}$ в режиме НПВО на приставке с алмазной призмой с последующей корректировкой диапазона;

– построение математической (градуировочной) модели для целей количественного определения;

– применение программного продукта, который позволяет получать математическую (градуировочную) модель и выполнять расчет содержания анализируемых веществ в рутинных пробах;

– формирование интерфейса между программным обеспечением ИК-Фурье-спектрометра (средства измерения) и разработанного нами программного продукта («Spectral Model Analyzer») с инсталлированной математической (градуировочной) моделью.

Таким образом, мы обеспечили техническую и программную интеграцию между прибором ИК-Фурье-спектрометром и компьютерной программой «Spectral Model Analyzer». Данная система представляет собой прототип программно-аналитического комплекса для количественного анализа методом ИК-Фурье-спектрометрии.

Валидация аналитических методик количественного определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах методом ИК-Фурье-спектрометрии.

При оценке метрологических характеристик методик количественного определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в лекарственных препаратах осуществляли определение линейности/рабочего диапазона концентраций, правильности, прецизионности (на уровнях сходимости и промежуточной прецизионности).

Для определения линейности методики анализировали 6 проб модельных образцов с содержаниями кислоты ацетилсалициловой 80%, 90%, 100%, 110%, 120% (в виде нормализованных величин) от номинального значения.

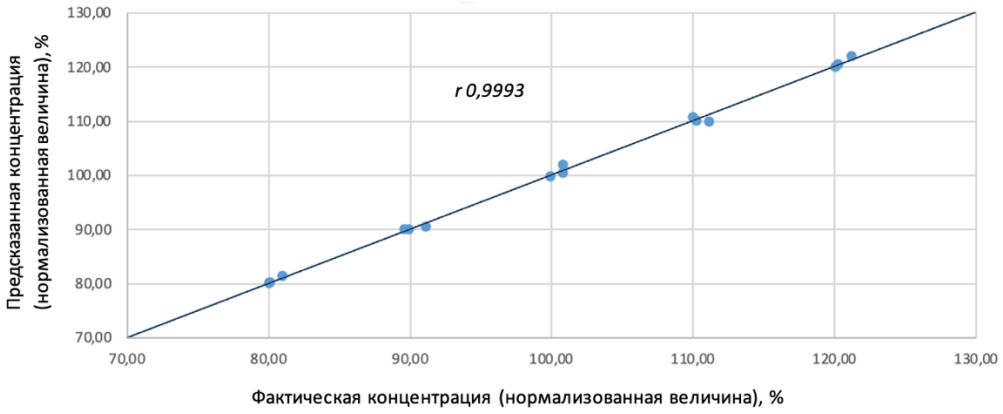


Рисунок 5 – График зависимости «фактическая концентрация – предсказанная концентрация» для количественного определения кислоты ацетилсалициловой в таблетированной лекарственной форме.

По полученным данным построен график зависимости предсказанной (определенной) концентрации от фактической концентрации определяемого компонента. Коэффициент корреляции r составил 0,9993, что свидетельствует о линейности аналитической методики (рис. 5).

Таким образом, диапазон содержаний кислоты ацетилсалициловой 80%-120% от номинального значения является аналитической областью (рабочим диапазоном) разработанной методики.

Оценку правильности методики количественного определения кислоты ацетилсалициловой проводили в ее рабочем диапазоне. Значение открываемости Z в данном диапазоне находилось в интервале 99,60%-101,19%; среднее значение открываемости для исследуемой выборки было 100,28%. Систематическую составляющую погрешности δ характеризовали отличием средней открываемости $\bar{Z}$ от 100% (табл. 3).

Систематическая погрешность δ 0,28% не превышает величины доверительного интервала (критерия приемлемости) 0,283%, что свидетельствует о правильности аналитической методики.

Таблица 3 – Правильность аналитической методики количественного определения кислоты ацетилсалициловой методом ИК-Фурье-спектрометрии в таблетированной лекарственной форме

№	Введено кислоты ацетилсалициловой, г	Найдено кислоты ацетилсалициловой, г	Открываемость Z, %	Средняя открываемость $\bar{Z}$, %	Систематическая погрешность δ, %
1	0,4001	0,4005	100,10	100,28	$\delta\% = \lvert\bar{Z} - 100\rvert = \lvert 100 - 100{,}28\rvert = 0{,}28$
2	0,4004	0,4010	100,15		
3	0,4050	0,4070	100,49		
4	0,4995	0,4995	100,00		
5	0,5040	0,5100	101,19		
6	0,5040	0,5020	99,60		
7	0,6003	0,6005	100,03		
8	0,6060	0,6100	100,66		
9	0,6010	0,6030	100,33		

Сходимость (повторяемость) аналитической методики оценивали по результатам измерения тех же 9 модельных проб с содержанием кислоты ацетилсалициловой в диапазоне концентраций 80%-120%, которые использовали для определения правильности. Параметр «сходимость» является приемлемым для задач контроля качества, если односторонний доверительный интервал Δ_Z не превышает максимально допустимую неопределенность Δ_{AS}% результатов анализа, равную 3,2%.

Величина стандартного отклонения S_Z для данной выборки составила 0,457%, односторонний доверительный интервал Δ_Z – 0,850%. Таким образом сходимость аналитической методики соответствует критерию приемлемости: односторонний доверительный интервал Δ_Z не превышает максимально допустимую неопределенность Δ_{AS} (табл. 4).

Таблица 4 – Сходимость (повторяемость) аналитической методики количественного определения кислоты ацетилсалициловой методом ИК-Фурье-спектрометрии в таблетированной лекарственной форме

Средняя открываемость $\bar{Z}$, %	Стандартное отклонение S_Z, %	Односторонний доверительный интервал Δ_Z, %	Максимально допустимая неопределенность Δ_{AS}, %
100,28	0,457	0,850	3,2
Критерий приемлемости			***Статус теста***
$\Delta_Z = S_Z(\%) \cdot t(95\%, n-1) = 0{,}850 < 3{,}2$			**Соответствует**

Оценку промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности аналитической методики проводили по экспериментальным данным, полученным в разные дни разными аналитиками (табл. 5).

Таблица 5 – Промежуточная прецизионность аналитической методики количественного определения кислоты ацетилсалициловой методом ИК-Фурье-спектрометрии в таблетированной лекарственной форме

Аналитик № 1			
Средняя открываемость $\bar{Z}$, %	Стандартное отклонение S_Z, %	Односторонний доверительный интервал Δ_Z, %	Максимально допустимая неопределенность Δ_{AS}, %
100,28	0,457	0,850	3,2
Критерий приемлемости			***Статус теста***
$\Delta_Z = S_Z(\%) \cdot t(95\%, n-1) = 0{,}850 < 3{,}2$			**Соответствует**
Аналитик № 2			
Средняя открываемость $\bar{Z}$, %	Стандартное отклонение S_Z, %	Односторонний доверительный интервал Δ_Z, %	Максимально допустимая неопределенность Δ_{AS}, %
100,11	1,085	2,017	3,2
Критерий приемлемости			***Статус теста***
$\Delta_Z = S_Z(\%) \cdot t(95\%, n-1) = 2{,}017 < 3{,}2$			**Соответствует**
Различия прецизионности Аналитика 1 и Аналитика 2			
		Аналитик 1	*Аналитик 2*
Дисперсия S^2		0,209	1,177
F-критерий (расчетное значение)		5,640	
F-критерий (критическое значение)		6,029	
Статус теста ($F_{расч} \leq F_{крит}$)		Соответствует	

Промежуточную прецизионность аналитической методики оценивали по результатам измерений Аналитиком 1 и Аналитиком 2 разных серий из 9 модельных смесей с содержанием кислоты ацетилсалициловой 80%-120% от номинального значения.

Величина стандартного отклонения S_Z открываемости для Аналитика 1 и Аналитика 2 находилась на уровне 0,457% и 1,085%, дисперсии S^2 – 0,209 и 1,177 соответственно. У Аналитика 1 и Аналитика 2 величина одностороннего доверительного интервала Δ_Z: 0,850% и 2,017% соответственно, не превышала максимально допустимую неопределенность Δ_{AS}% результатов анализа 3,2%.

Оценка внутрилабораторной прецизионности методики количественного определения кислоты ацетилсалициловой в таблетированной лекарственной форме показала, что статистически значимые различия результатов анализа Аналитика 1 и Аналитика 2 отсутствуют: значение F-критерия составило 5,640, что не превышает его критического значения 6,029.

Следующим этапом исследования было сравнение метрологических характеристик разработанной методики количественного ИК-спектрометрического определения кислоты ацетилсалициловой с референтной методикой предложенной в фармакопейной статье «Ацетилсалициловая кислота, таблетки» ФС.3.1.0009.18.

Для этого вышеуказанными методами анализировали образцы серийной продукции – таблетки «Ацетилсалициловая кислота», 500 мг (ОАО «Дальхимфарм») одной серии. В качестве принятого опорного значения использовали содержание кислоты ацетилсалициловой, которое в исследуемых образцах составляло 83,33% (масс.).

Таблица 6 – Сравнение правильности и прецизионности (сходимости) методик количественного определения кислоты ацетилсалициловой в таблетированной лекарственной форме методами ИК-Фурье-спектрометрии и титриметрии.

	ИК-Фурье-спектрометрия	Алкалиметрическое титрование
Дисперсия S^2	0,168	0,068
F-критерий (расчетное значение)	2,453	
F-критерий (критическое значение)	6,029	
Открываемость Z, %	99,97	100,02
t-критерий (расчетное значение)	0,289	
t-критерий (критическое значение)	2,120	
Статус тестов ($F_{расч} \leq F_{крит}$; $t_{расч} \leq t_{крит}$)	Соответствует	

Среднее значение открываемости кислоты ацетилсалициловой в таблетках составило: для ИК-Фурье-спектрометрии – 99,97%; для алкалиметрии – 100,02%.

Результаты сравнительного анализа правильности и прецизионности (сходимости) методик представлены в таблице 6.

Из представленных данных следует что результаты, полученные с использованием метода ИК-Фурье-спектрометрии, статистически значимо не различаются по показателю прецизионности (сходимости) с результатами алкалиметрического титрования – значение *F*-критерия составляет 2,453, что не превышает его критического значения 6,029.

Оценка параметров правильности (показатель «открываемость») также свидетельствует об отсутствии статистически значимого различия – расчетное значение *t*-критерия 0,289 не превышает его критического значения 2,120.

Для кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида валидацию аналитических методик проводили аналогичным образом.

Вышеуказанные аналитические методики количественного определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО были апробированы в отделах контроля качества ООО «Лекарь» и ООО «Самарская фармацевтическая фабрика».

ВЫВОДЫ

1. Предложен алгоритм разработки математических (градуировочных) моделей в количественном анализе таблетированных лекарственных форм методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО. Данный алгоритм включает предобработку ИК-спектров анализируемых образцов, разделение массива ИК-спектров градуировочных образцов на «обучающую» и тестовую выборки, построение математических (градуировочных) моделей методом частичных наименьших квадратов, самотестирование модели на тестовой выборке и валидацию модели в условиях реального эксперимента (на контрольных образцах). Предложенный алгоритм имеет циклический характер: оценка эффективности каждого предыдущего этапа возможна только после самотестирования математической модели, критерием приемлемости является величина коэффициента детерминации r^2 не менее 0,99.
2. Получены математические (градуировочные) модели для количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах. Данные модели имеют вид обратных уравнений множественной линейной регрессии. Количество латентных переменных (компонент) в уравнениях составило: для

математической модели количественного определения кислоты ацетилсалициловой – 3, для кофеин-бензоата натрия – 5 и для папаверина гидрохлорида – 2.

3. Для автоматизации процедур обработки данных, построения математических (градуировочных) моделей, расчета результатов количественного ИК-спектрометрического анализа разработана компьютерная программа «Spectral Model Analyzer». Представлен прототип программно-аналитического комплекса для количественного ИК-спектрометрического анализа на основе ИК-Фурье-спектрометра и вышеуказанной компьютерной программы.

4. С применением многофакторного планирования и оптимизации эксперимента по схеме Бокса-Бенкена получены математические модели пробоподготовки таблетированных лекарственных форм, имеющие форму уравнений множественной линейной регрессии. Данные уравнения позволяют определять оптимальные значения факторов, влияющие на параметр открываемость лекарственного вещества в количественном ИК-спектрометрическом анализе.

5. Определены оптимальные факторы пробоподготовки таблетированных лекарственных форм для ИК-Фурье-спектрометрии: «Ацетилсалициловая кислота» таблетки 500 мг – размер частиц 180 мкм, влажность 1,5%, интервал времени между пробоподготовкой и анализом не более 60 мин; таблетки на основе состава «Цитрамон П» – размер частиц 180 мкм, влажность 3%, интервал времени между пробоподготовкой и анализом не более 30 мин; «Папаверина гидрохлорид» таблетки 40 мг – размер частиц 180 мкм, влажность 0,5%, интервал времени между пробоподготовкой и анализом не более 60 мин.

6. Для аналитических методик количественного определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО рабочие диапазоны составили 80%-120% от номинального содержания лекарственных веществ в соответствующих таблетированных лекарственных формах.

7. Определены точностные характеристики (правильность, прецизионность) методик количественного определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах. Систематическая погрешность в рабочем диапазоне методики составила 0,28% для методики количественного определения кислоты ацетилсалициловой в таблетированных лекарственных формах; 0,26% – для методики количественного определения кофеин-бензоата натрия и 0,30% – для методики количественного определения папаверина гидрохлорида. Полученные значения систематических погрешностей соответствуют критерию приемлемости в контроле качества лекарственных средств.

8. Сходимость методик количественного ИК-спектрометрического определения вышеуказанных лекарственных веществ в таблетированных лекарственных формах оценивали в виде односторонних доверительных

интервалов открываемости, которые находились в диапазоне значений 0,85%-2,50% и не превышали рассчитанной для них максимально допустимой неопределенности результатов анализа 3,2%. Оценка промежуточной (внутрилабораторной) прецизионности показала отсутствие статистически значимых различий результатов анализа у разных аналитиков в разные интервалы времени. Сравнение результатов анализа кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах с референтными аналитическими методиками показало отсутствие статистически значимых различий показателей правильности и прецизионности (сходимости).

9. Разработанные аналитические методики количественного определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО апробированы в отделах контроля качества ООО «Лекарь» и ООО «Самарская фармацевтическая фабрика».

Практические рекомендации

Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, имеют практическую значимость в контроле качества лекарственных средств.

Рекомендуется:

- использовать алгоритм разработки аналитических методик количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО для других лекарственных веществ в таблетированных лекарственных формах;
- использовать алгоритм планирования и оптимизации пробоподготовки таблетированных лекарственных веществ для процедуры количественного определения лекарственных веществ методом ИК-Фурье-спектрометрии;
- использовать компьютерную программу для ЭВМ «Spectral Model Analyzer» для целей количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО в научно-исследовательской работе и рутинной аналитической практике.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в создании методических подходов к количественному определению лекарственных веществ методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО в контроле качества многокомпонентных таблетированных лекарственных форм, содержащих два и более лекарственных веществ.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Разработка методики количественного определения папаверина гидрохлорида методом ИК-Фурье-спектрометрии на примере анализа таблетированной лекарственной формы / Д. Н. Маркин, А. В. Воронин, В. А. Катаев [и др.] // **Медицинский вестник Башкортостана.** – 2026. – Т. 21, № 1. – С. 75-81.
2. Алгоритм количественного определения кислоты ацетилсалициловой методом инфракрасной спектрометрии с преобразованием Фурье / А. В. Воронин, Д. Н. Маркин, А. В. Карпов [и др.] // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.** – 2025. – Т. 28, № 5. – С. 30–36.
3. Разработка и валидация методики количественного определения кофеина-бензоата натрия методом инфракрасной спектрометрии с преобразованием Фурье / А. В. Воронин, Д. Н. Маркин, А. В. Карпов [и др.] // **Медико-фармацевтический журнал Пульс.** – 2025. – Т. 27, № 12. – С. 139–149.
4. Воронин, А. В. Определение метрологических характеристик методики количественного определения кофеин-бензоата натрия в таблетированной лекарственной форме методом ИК-Фурье-спектрометрии / А. В. Воронин, Д. Н. Маркин // Главные тренды в науке и образовании 2026. Сборник статей Международной научно-практической конференции, состоявшейся 25 марта 2026 г. в г. Пенза. – Пенза : МЦНС «Наука и Просвещение», 2026. – С. 117–121.
5. Воронин, А. В. Разработка программно-аналитического комплекса для целей количественного ИК-спектрометрического анализа таблетированных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида / А. В. Воронин, Д. Н. Маркин // Актуальные вопросы современной науки. Сборник статей XXVIII Международной научно-практической конференции, состоявшейся 25 марта 2026г. в г. Пенза. – Пенза : МЦНС «Наука и Просвещение», 2026. – С. 228–231.
6. Воронин, А. В. Планирование и оптимизация пробоподготовки в количественном ИК-спектрометрическом анализе таблетированной лекарственной формы кофеин-бензоата натрия / А. В. Воронин, Д. Н. Маркин // Сборник научных трудов по результатам IV международной научно-практической конференции «Научный подход: Конференция» (15 апреля 2026, Екатеринбург). – Екатеринбург : Научно–издательский центр «Научный подход», 2026. – С. 74–78.
7. Воронин, А. В. Планирование и оптимизация пробоподготовки в количественном ИК-спектрометрическом анализе таблетированных лекарственных форм ацетилсалициловой кислоты и папаверина гидрохлорида / А. В. Воронин, Д. Н. Маркин // Сборник научных трудов по результатам LIV международной научно-практической конференции «Наука России: Цели и задачи» (5 апреля 2026, Калининград). – Калининград : Научный центр «Наука России», 2026. – С. 35–38.
8. Алгоритм количественного определения кислоты ацетилсалициловой методом Фурье-ИК-спектрометрии / А. В. Воронин, Д. Н. Маркин, Д. А. Жданов [и др.] // IV Научно-практическая онлайн-конференция с

международным участием «Современные проблемы фармакогнозии», посвященная 95-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.А. Лебедева и 70-летию со дня рождения заслуженного работника высшей школы РФ, профессора В. А. Егорова. – Самара : Полиграфическое объединение «Стандарт», 2025. – С. 88–90.

9. Маркин, Д. Н. ИК-спектрометрия как метод количественного анализа в контроле качества лекарственных средств / Д. Н. Маркин // Всероссийская научно–практическая конференция с международным участием. «Аспирантские чтения - 2023: молодые ученые – медицине. Приоритетные направления науки в достижении технологического суверенитета» SIMS – 2023: Samara International Medical Science: сборник материалов конференции / под ред. ректора СамГМУ, проф. РАН А.В. Колсанова. – Самара : Полиграфическое объединение «Стандарт», 2023. – С. 357–361.

Авторские свидетельства, патенты, дипломы

10. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ** №2025697371 от 24.12.2025. «Spectral Model Analyzer» / Д.Н. Маркин, А.В. Воронин, А.В. Карпов, Д.А. Жданов [Электронный ресурс]: Федеральный институт промышленной собственности. – Режим доступа: https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=bdd4f66af944b48e2720fb12b87c1509.