

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

*На правах рукописи*

Ельцова Наталья Олеговна

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕЖКОМПОНЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В  
ТВЕРДОФАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ МЕТОДАМИ  
ИК-СПЕКТРОСКОПИИ И КАЛОРИМЕТРИИ**

1.4.2. Аналитическая химия

**Диссертация**

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор фармацевтических наук  
профессор Будко Е.В.

Курск – 2022

**Оглавление**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Методы исследования фармацевтических субстанций в составе многокомпонентных смесей .....	13
1.2. Возможности оптических методов анализа в исследовании межкомпонентного взаимодействия .....	18
1.3. Термоаналитические методы и комплексные исследования на их основе при анализе совместимости .....	23
1.4. Применение хроматографических методов для выявления межкомпонентных процессов .....	27
1.5. Перспективы исследования с использованием физико-химических и математических методов .....	29
Заключение к главе 1.....	32
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1. Объекты исследования .....	34
2.2. Оборудование и методики .....	38
2.2.1. Метод ИК-спектроскопии.....	38
2.2.2. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии .....	40
2.2.3. Калориметрический метод.....	41
2.3. Статистическая обработка результатов экспериментов .....	43
ГЛАВА 3. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИК-СПЕКТРОСКОПИИ И СПОСОБА ОБРАБОТКИ ДАННЫХ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ИЗМЕНЕНИЙ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ЗНАЧЕНИЙ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕЖКОМПОНЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ТВЕРДОЙ ФАЗЕ .....	48
3.1. ИК-спектроскопия модельных парных смесей после совместного истирания .....	48

3.2. Выявление межкомпонентного взаимодействия в условиях температурного стресса (моделирование технологических процессов) ..	56
3.3. Применение нового алгоритма для анализа ИК спектров критических пар .....	63
Заключение к главе 3 .....	75
ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА КАЛОРИМЕТРИИ И СПОСОБА ОБРАБОТКИ КРИВЫХ ОХЛАЖДЕНИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕЖКОМПОНЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В ТВЕРДОЙ ФАЗЕ ...	77
4.1. Применение калориметрического метода для изучения межкомпонентных взаимодействий модельных смесей .....	77
4.2. Калориметрическое изучение модельных смесей «напроксен - фенирамина малеат» и «лимонная кислота – фенирамина малеат» .....	81
4.3. Применение нового алгоритма при исследовании смесей калориметрическим методом .....	86
Заключение к главе 4 .....	93
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЖКОМПОНЕНТНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА ПРИМЕРЕ ТВЕРДОФАЗНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ .....	94
5.1. Использование рутинных методологий при изучении взаимодействия компонентов в новом препарате «Пенталгин «Артро» противовоспалительного анальгетического действия .....	94
5.2. Процедура анализа состояния многокомпонентных систем фармацевтических субстанций .....	100
Заключение к главе 5 .....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	108
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	124

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Совершенствование и модернизация аналитических операций по оценке качества лекарственных препаратов являются важным аспектом химии лекарственных средств. Современные таблетированные лекарственные препараты представляют собой многокомпонентные твердофазные системы, в которых высока вероятность внутрисистемных взаимодействий, что в ряде случаев приводит к снижению биологической активности действующего вещества и нарушениям качественных характеристик таблетированных форм. Длительное время эта проблема решалась ценой многочисленных затрат материалов и времени. Принятие стандарта GMP (Good Manufacturing Practice, надлежащая производственная практика), являющегося обязательным набором правил фармацевтической промышленности и подлежащего проверке государством, сделало актуальным обоснование состава и подтверждение отсутствия внутрисистемных взаимодействий на этапе разработки в результате научно обоснованной аналитической процедуры.

Получение аналитической информации о механизмах взаимодействия и деструкции компонентов позволяет сделать важные шаги в управлении качеством лекарственных препаратов с учетом подбора их оптимального состава и данных о возможном взаимодействии.

В настоящее время не существует единой рекомендованной аналитической процедуры для определения взаимодействия между действующими и вспомогательными веществами на этапе разработки. Каждое предприятие использует свой комплекс аналитических методов, регламентируя их внутренними стандартами.

Таким образом, на современном этапе возникло значимое противоречие между требованием обоснования состава и подтверждения отсутствия внутрисистемных взаимодействий на этапе разработки препарата

и уровнем научно-методического обеспечения процесса выявления межкомпонентного взаимодействия в твердофазных лекарственных препаратах.

Решение этого противоречия определяет актуальность темы работы по обоснованию и разработке способов экспериментального выявления межкомпонентного взаимодействия в твердофазных лекарственных препаратах.

**Степень разработанности темы.** Для анализа стабильности фармацевтических субстанций и препаратов традиционно используется ИК-спектроскопия, калориметрия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и газовая хроматография с масс-спектрометрическим детектором (ГХ-МС). Тем не менее, системных исследований возможных межкомпонентных взаимодействий в твердых смесях до настоящего времени не проводилось. Поэтому актуальным является создание процедуры исследования возможности межкомпонентного взаимодействия в твердых лекарственных препаратах.

**Цель работы** состояла в повышении эффективности оценки качества лекарственных препаратов на основе алгоритмов установления стабильности фармацевтических субстанций и компонентов их смесей при использовании комплексного подхода к обработке данных методами ИК-спектроскопии, калориметрии и ВЭЖХ.

Для достижения поставленной цели потребовалось решение следующих **задач**:

1. Разработать способ обработки данных ИК-спектроскопии фармацевтических субстанций и их модельных смесей на основе анализа изменений оптической плотности на узких участках характеристических частот при изменении температуры нагрева смеси;

2. Разработать способ определения стабильности фармацевтических субстанций и смесей методом калориметрии на основе анализа кривых охлаждения в комбинированных системах координат;

3. Обосновать процедуру исследования межкомпонентного взаимодействия в твердых лекарственных композициях.

#### **Научная новизна.**

1. Разработан способ обработки данных ИК-спектроскопии фармацевтических субстанций под действием температурного стресс-фактора, отличающийся методологией выполняемых операций сравнения со спектром модельной смеси для выявления узких участков характеристических частот изменений спектра, графическим построением зависимостей в координатах относительная оптическая плотность – температура нагрева, а также вычислением ранга матрицы для определения количественных изменений состава субстанций.

Способ позволяет обосновать наличие межмолекулярных взаимодействий в твердой фазе и изменения количества контролируемых компонентов в системе. Его применение в технологическом процессе позволило выявить отклонения от результатов моделирования спектров в парных смесях дротаверина гидрохлорида и стеарата магния, напроксена и стеарата магния, напроксена и фенирамина малеата, фенирамина малеата и аскорбиновой кислоты, парацетамола и стеарата кальция – компонентов входящих в состав препаратов жаропонижающего, противовоспалительного и обезболивающего действия.

2. Способ исследования межкомпонентного взаимодействия субстанций и их смесей в твердой фазе, отличающийся от известных анализом кривых охлаждения в системах координат с двумя осями ординат для фиксирования опосредованной связи характеристик и регистрацией экспериментальных кривых охлаждения, их дифференцированием и сопоставлением с эмпирической и расчетной кривой охлаждения системы.

Способ позволяет выявить качественные и количественные характеристики фазовых переходов, а также количество компонентов системы. Применение данного способа с последующим построением диаграммы плавкости позволило доказательно выявить пары соединений,

взаимодействующих при совместном измельчении: «аскорбиновая кислота – хлорфенирамин», «аскорбиновая кислота – фенирамин», «аскорбиновая кислота – фенилэфрин», «напроксен – фенирамина малеат», а также выявить особенности кристаллизации фенирамина малеата.

3. Процедура исследования межкомпонентного взаимодействия в лекарственных препаратах, отличающаяся комплексным применением методов ИК-спектроскопии и калориметрии, моделированием стресс-факторов, возникающих при производстве твердых смесей, а также математическим и графическим анализом результатов. В качестве арбитражного метода для подтверждения полученных результатов используется высокоэффективная жидкостная хроматография.

Процедура позволяет проводить скрининговые исследования структурных преобразований в многокомпонентных твердофазных лекарственных препаратах. Применение разработанной процедуры позволило впервые выявить в условиях технологического производства в твердых фазах межкомпонентные процессы в системах «напроксен – фенирамина малеат» и «фенирамина малеат – лимонная кислота». Процедура апробирована на лабораторном образце таблетированного лекарственного препарата «Пенталгин «Артро».

#### **Теоретическая и практическая значимость.**

Теоретическая значимость заключается в обосновании новых способов обработки данных ИК-спектроскопии и калориметрии, системы оценочных параметров, позволяющих количественно описать состояние многокомпонентной системы, определить условия ее реорганизации.

Практическая значимость состоит в том, что разработан алгоритм исследования межкомпонентного взаимодействия в твердых смесях после воздействия стресс-факторов на основании комплексной обработки данных ИК-спектроскопии и калориметрии с последующим подтверждением полученных результатов методом ВЭЖХ.

Процедура исследования межкомпонентного взаимодействия в лекарственных препаратах комбинированием методов ИК-спектроскопии, калориметрии и хроматографии с моделированием стресс-факторов, возникающих при производстве и хранении, апробирована и внедрена на ОАО «Фармстандарт-Лексредства» в способах выявления межкомпонентного взаимодействия в твердофазных лекарственных препаратах «Аскофен П таблетки», «Максиколд Рино порошок», «Пенталгин» таблетки ппо, «Цитрамон П таблетки» (акт о внедрении методик химического анализа утвержден заместителем генерального директора по развитию ОАО «Фармстандарт-Лексредства» 26.07.2019).

Способ обработки ИК-спектров фармацевтических субстанций и модельных смесей при различных температурах, основанный на анализе смещения относительной оптической плотности в узких диапазонах характеристических частот, внедрен в учебный и научный процесс кафедры фундаментальной химии химической технологии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» (акт о внедрении утвержден проректором по учебной работе ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» 02.06.2021).

**Методология и методы исследований.** Для выявления изменений количества компонент фармацевтических субстанций использовался метод ИК-спектроскопии (спектрометр ИК-Фурье «Avatar 360 FT-IR E.S.P» (Nicolet, США) с приставкой однократного НПВО (нарушенного полного внутреннего отражения) Smart Performer, программное обеспечение OMNIC Specta Software), применяемый к смеси после совместного растирания и нагревания. Для выявления качественных и количественных характеристик фазовых переходов и количеств компонент в системе использовался метод калориметрии (прибор Баумана-Фрома). Подтверждение наличия продуктов взаимодействия компонентов смеси проводилось методом ВЭЖХ (хроматограф WATERS Acquity H-Class).



### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Способ установления межмолекулярных взаимодействий и изменения количества компонентов в твердой фазе фармацевтических субстанций и модельных смесей после их растирания и нагревания до различных температур, основанный на выявлении и анализе изменений относительной оптической плотности в узких диапазонах характеристических частот ИК-спектров.

2. Реализация алгоритма обработки численных значений кривых охлаждения и анализа в системах координат с двумя осями ординат, основанного на предлагаемом способе построения экспериментальных кривых охлаждения, их дифференцировании и сопоставлении в общих координатах, позволяющий выявить качественные и количественные характеристики фазовых переходов, а также количество компонентов системы.

3. Процедура исследования межкомпонентного взаимодействия в твердых лекарственных смесях, основанная на моделировании стресс-факторов, возникающих при производстве, комплексном применении методов ИК-спектроскопии, калориметрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением математического и графического анализа результатов, позволяющая проводить скрининговые исследования структурных преобразований в многокомпонентных твердофазных лекарственных препаратах.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы.**

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных методов ИК – спектроскопии с Фурье-преобразованием, калориметрией с использованием прибора Баумана-Фрома и ВЭЖХ, а также математической статистики при обработке полученных результатов исследований. Основные результаты диссертационной работы апробированы в ходе экспериментальных исследований на базе ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (г. Курск), докладывались и одобрены на LXXVII и LXXIX

всероссийских научных конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность» (Курск, 2012 г., 2014г.), на Всероссийской конференции по аналитической спектроскопии с международным участием (Краснодар, 2012 г.), на VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2013 г.), II съезде аналитиков России (Москва, 2013), XXXV международной научно-практической конференции «Инновации в науке» (Новосибирск, 2014 г.).

**Публикации.** Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 16 печатных работах, включая 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и 10 статей в сборниках научных трудов, тезисов и материалов конференций.

**Личный вклад автора** в опубликованных в соавторстве работах состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Лично автором осуществлены все эксперименты, расчет аналитических параметров, установление закономерностей и формулировка выводов, написание статей, подготовка и представление докладов на всероссийских и международных конференциях.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют пп. 5 и 15 паспорта специальности ВАК РФ 1.4.2. Аналитическая химия.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания объектов и методов исследования (глава 2), экспериментальной части (главы 3, 4 и 5), общих выводов, списка литературы, приложения. В тексте содержится 32 таблицы, 61 рисунок. Список литературы включает 113 источников, из них 33 – на иностранных языках.

## Глава 1. Обзор литературы

Многокомпонентные лекарственные препараты широко используются в современной фармакотерапии. В качестве примера рассмотрена группа так называемых «пенталгинов», их аналоги, а также трех- и четырехкомпонентные препараты близкого состава (таблица 1.1). Данная группа лекарственных средств широко представлена на фармацевтических рынках всего мира, занимает значительную долю производственных площадей.

Таблица 1.1. Многокомпонентные составы (запатентованные и представленные на рынке под торговыми названиями), предназначенные для применения в качестве анальгетических и противовоспалительных лекарственных средств

Название препарата	Состав	ссылка
Пенталгин ФС* Седальгин Нео Седал-М	парацетамол, анальгин, кофеин, фенobarбитал, кодеин	[1]
Пенталгин Н* Пиралгин	напроксен, анальгин, кофеин, фенobarбитал, кодеин	[1]
Пенталгин-Плюс*	парацетамол, пропифеназон, кофеин, фенobarбитал, кодеин	[1]
Пенталгин Артро*	парацетамол, напроксен, кофеин, эсцин, фенирамина малеат	[1]
Пенталгин Ультра*	парацетамол, пропифеназон, кофеин, глицин, дибазол	[1]
Пенталгин*	парацетамол, напроксен, кофеин, дротаверин, фенирамина малеат	[1]
Каффетин	парацетамол, пропифеназон, кофеин, кодеин	[1]
Солпадеин	парацетамол, кофеин, кодеин,	[1]
Саридон Гевадал	парацетамол, пропифеназон, кофеин	[1]
Максиколд Рино* Терафлю	парацетамол, фенилэфрина г/х, хлорфенирамина малеат, аскорбиновая кислота	[1]
Фервекс	парацетамол, фенирамин, аскорбиновая кислота	[1]
Колдрекс Хотрем	парацетамол, фенилэфрин, аскорбиновая кислота	[1]

Анаколд Колдакт	парацетамол, фенилэфрин, хлорфенирамина малеат	[1]
Риниколд Ринза	парацетамол, фенилэфрин, хлорфенирамина малеат, кофеин	[1]
Патент**	ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин, какао, крахмал, лимонная кислота, тальк, стеарат кальция	[2] [3]
Патент**	ацетилсалициловая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, карбонат и/или бикарбонат щелочного металла и водорастворимый сахар	[4]
Патент**	ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин, крахмал, тальк, стеарат кальция, поливинилпирролидон, кросповидон, лимонную кислоту, какао, молочный сахар	[5,4]
Тетралгин	анальгин, кофеин, фенобарбитал, кодеин	[1] [5, 6]
Патент**	анальгин, дибазол, папаверина гидрохлорид, фенобарбитал, крахмал, тальк и стеариновая кислота	[7]
Патент**	метамизол натрий, дротаверина гидрохлорид, фенпивериния бромид, питофенона гидрохлорид, крахмал картофельный, лактоза, поливинилпирролидон, магния стеарат	[8]
Патент**	анальгин, дибазол, папаверина гидрохлорид, фенобарбитал, крахмал, тальк, стеариновая кислота	[9]
Патент**	кислота ацетилсалициловая, парацетамол, кофеин, какао, крахмал, кислота лимонная, сахар-рафинад, тальк, кальция стеарат	[10]

\* Препараты, выпускаемые на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

\*\* Композиции запатентованы под названием «... средство и способ его получения»

Представленный перечень включает в себя как активные лекарственные субстанции, так и вспомогательные фармацевтические ингредиенты композиций. Представление о структурных изменениях компонентов в смеси позволяет сделать важные шаги в управлении качеством лекарственного препарата.

## **1.1. Методы исследования фармацевтических субстанций в составе многокомпонентных смесей**

Лекарственные препараты являются сложными многокомпонентными системами, анализ состояния которых является важнейшей задачей, стоящей перед аналитиками. Чаще всего для этого используются оптические, термические, хроматографические методы анализа, обеспеченные достаточно современным и широко распространенным оборудованием и математическим аппаратом.

В методических руководствах и научной литературе накоплено множество примеров методик, позволяющих оценить стабильность одного компонента в присутствии нескольких. Например, для анализа многокомпонентных систем с различными концентрациями фармацевтических субстанций [11, 12] используется новая методика спектрофотометрического определения, основанная на известном методе Фирордта. В работе предлагаются критерии выбора аналитических длин волн, позволяющие минимизировать погрешность определения компонентов в смеси даже при различии в их содержании на порядок.

Применение метода ИК-спектроскопии в сочетании с УФ-спектроскопией и ТСХ предлагается для идентификации субстанции иматиниба. Учитывая его структурные особенности (наличие полиморфных модификаций), используются стандартные образцы иматиниба в той же модификации или допускается частичное несовпадение полос поглощения. Для повышения информативности добавлено определение показателя рентгеновской дифракции, который позволяет определить положение максимумов электронной плотности в кристалле и установить положение атомов в нем [40].

Анализу субстанции фамотидина в многокомпонентной системе посвящена работа [46], в которой предложено применение спектроскопии ближней ИК-области, широко внедренной в практику фармацевтического анализа, показана возможность ее использования с последующим

дискриминантным анализом для подтверждения подлинности субстанций фамотидина и идентификации производителя.

Необходимость модификации существующей методики анализа ацетилсалициловой кислоты в водном растворе смесей лекарственных веществ в связи с длительной пробоподготовкой по классической методике спектрофотометрического анализа в УФ-области неоднократно обосновывалась ранее [11]. Предложено использование удельных коэффициентов, учитывающих кинетику процессов, что позволяет снизить погрешность определения и сократить время анализа как однокомпонентного раствора, так и смесей лекарственных веществ.

Все чаще встречается совместное применение методов ДСК и ИК-спектроскопии, например, на фоне потенциометрического определения рН для оценки совместимости компонентов противогерпесного состава. Установленное отсутствие взаимодействия между компонентами позволило использовать данное сочетание при разработке лекарственной формы [33].

Для качественного и количественного анализа глицирама в составе многокомпонентного геля противорубцового действия предложена методика ТСХ с последующей денситометрической обработкой. Пробоподготовка состоит в приготовлении спиртового раствора определяемого вещества и рабочего стандартного раствора [17]. Следует отметить, что метод ВЭЖХ – один из самых эффективных методов анализа лекарственных средств для разработки методики одностадийного количественного анализа жирорастворимых витаминов ряда многокомпонентных жидких лекарственных средств на обращенной фазе [32].

Исследование многокомпонентных твердых модельных смесей на базе фармацевтических субстанций методом дифференциального термического анализа позволяет подробно исследовать физико-химические свойства фазовых равновесий отдельных компонентов и их смеси, определять термические и термодинамические характеристики фармацевтических субстанций, но данный метод не был широко внедрен в рутинный

фармацевтический анализ в связи с высокой стоимостью оборудования [24]. Достаточно эффективно сочетание методов ДТА с калориметрией, в частности, при исследовании смеси хитина и хитозана, применяемых в качестве энтеросорбентов при выведении тяжелых металлов. Определена теплоемкость и температура физических переходов кристаллических субстанций, в том числе после кислотного гидролиза [13]. В интервале температур 230 – 250°C выявлены эндотермические аномалии у регенирированных веществ, связанные с колебанием в макромолекулах и присутствием олигомерных молекул. У кристаллических хитина и хитозана данный переход отсутствует, что подтверждает менее упорядоченную структуру субстанций после регенерации.

Использование метода прямой калориметрии дает возможность определить энтальпии растворения кристаллической аминокислоты L-лейцина в воде и водных растворах гидроксида калия. Рассчитаны стандартные энтальпии образования аминокислоты и продуктов ее диссоциации в водном растворе [44]. Индивидуальные лекарственные вещества: сульфаметоксазол, триметоприм, никодин, биологически активное вещество – мочевины и их эвтектические смеси проанализированы методом ДСК, определены энтальпии и температуры плавления, энтропии плавления и криоскопические константы [28]. Термические исследования бинарных систем проводились в режиме нагревания в интервале температур от 20 до 200 – 250 °C, скорость нагревания составляла 4 – 8 °C/мин. Методом РФА подтверждено отсутствие твердых растворов.

Особенность анализа многокомпонентных лекарственных препаратов и их модельных смесей в том, что предвидеть все возможности взаимодействия на этапе разработки препарата невозможно. Специалисты-разработчики постоянно отслеживают все возникающие случаи взаимодействия и включают соответствующие предупреждения в инструкции по применению препарата. Но в некоторых случаях, особенно когда препарат новый, данные

о взаимодействиях с другими лекарствами появляются уже в процессе применения.

В то же время межкомпонентные взаимодействия фармацевтических композиций могут быть желаемыми и планируемыми. Возможно направленное формирование межкомпонентного взаимодействия, например, с целью изменения растворимости активного ингредиента или повышения его стабильности. Для увеличения растворимости лекарственных субстанций предложен механо-химический метод получения межмолекулярных комплексов полисахарида арабиногалактана с салициловой кислотой с последующим анализом методом ЯМР-релаксации и рассчитаны термодинамические параметры комплексообразования [51]. Доказано образование межмолекулярных комплексов по типу «гость – хозяин» и предложена гипотеза о характере внутрикомплексных взаимодействий.

С той же целью получали твердые смеси триклозана с  $\beta$ -циклодекстрином и его водорастворимым сополимером эпихлоргидрином (ЭПИ- $\beta$ -ЦД) совместным измельчением в скоростной мельнице [57]. Дальше изучение комплексов проводилось методами дифференциальной сканирующей калориметрии, рентгеновской порошковой дифрактометрии и ИК-Фурье-спектроскопии.

Комплексы поливинилпирролидона с аскорбиновой кислотой и пиридоксином получали в этиловом спирте при нагревании с последующим удалением растворителя. Для изучения их строения применяли методы ИК- и УФ-спектроскопии, порошки растворяли в воде и в спирте [31]. Комплексы включения рутин- $\beta$ -циклодекстрин получали суспендированием порошков в 40 мл очищенной воды. Перемешивание проводили в течение 116 ч при контролируемой температуре ( $25 \pm 0,01^\circ\text{C}$ ) и защите от света для предотвращения деструкции. Затем растворы фильтровали через фильтр Whatman ® ПТФЭ 0,45  $\mu\text{m}$  для устранения свободных флавоноидов. Воду выпаривали в вакууме ( $30^\circ\text{C}$ ) и получали твердый комплекс в виде бледно-



желтого порошка, который промывали небольшим количеством воды и сушили до постоянной массы [74].

Задачу создания двухкомпонентной системы янтарной и фумаровой кислоты с урацилом решали при концентрациях исходных реагентов ( $10^{-5}$ – $10^{-4}$  моль/л) в водных растворах при комнатной температуре в равновесных условиях (рН растворов варьировался от 4.3 до 6.2). Идентификацию проводили по ИК-спектрам веществ в вазелиновом масле. УФ-спектры растворов были зарегистрированы относительно воды в кварцевых кюветах толщиной 1 см [22].

Модельные смеси лекарственного вещества гемфиброзил с  $\gamma$ -циклодекстрином получали методами растирания, выпаривания и соосаждения [56], полученный комплекс исследовали сочетанием методов ИК-спектроскопии, термического анализа и рентгеновской дифракции. Исследуемые системы парацетамола и мочевины готовились путем растирания компонентов в ступке под слоем ацетона с последующим высушиванием при  $100^{\circ}\text{C}$  до постоянной массы. Эффективность образования межмолекулярного взаимодействия оценивали по скорости растворения [45]. Образцы сокристаллов индометацина и сахарина получали механическим растиранием или совместной термической обработкой [76]. Далее они были идентифицированы и охарактеризованы с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и ИК-Фурье-спектроскопии.

В исследованиях противоопухолевых препаратов представляют интерес комплексные соединения платины. Для доказательства строения и характеристики физико-химических свойств комплексов транс-дихлоро-бис-(амин) платины (II) использовали методы элементного анализа, РФА, ИКС, термогравиметрии, УФ-спектроскопии [45].

## 1.2. Возможности оптических методов анализа в исследовании межкомпонентного взаимодействия

Спектральные методы – одни из наиболее широко используемых для анализа комплексов включения. В работе [31] изучены комплексы аскорбиновой кислоты с глицином, аланином,  $\gamma$ -аминомасляной кислотой, лизином, метионином и ацетилметионином. В ИК-спектре комплекса лизина появляется широкая и интенсивная полоса при  $3550\text{--}3100\text{ см}^{-1}$ , отсутствующая в спектрах индивидуальных веществ, обусловленная межмолекулярными водородными связями с участием ОН-групп. В ИК-спектрах комплексов полосы групп  $\text{--C=O--}$  и  $\text{--C=C--}$  кольца аскорбиновой кислоты смещены в сторону более низких частот по сравнению со спектром аскорбиновой кислоты, что позволяет предполагать образование аскорбината (ионизированной формы). Образование комплексов глицина и (или) его этилового эфира с аскорбиновой кислотой с возникновением водородной связи возможно за счет благоприятного пространственного расположения взаимодействующих групп в молекулах веществ. В ИК-спектрах комплексов аскорбиновой кислоты с метионином и ацетилметионином частота группы  $\text{--C=O--}$  не изменяется. Установлено, что метионин и ацетилметионин также присоединяются к 3-ОН группе аскорбиновой кислоты через водородную связь.

В ИК-спектрах смесей аскорбиновой кислоты с хлорфенирамином наблюдаются изменения, характерные для перехода ионизированной формы кислоты в молекулярную. И в этом случае взаимодействие характеризуется образованием водородных связей, о чем свидетельствуют изменения в области поглощения азотсодержащих группировок хлорфенирамина. Диэтиламин – более сильное основание, чем хлорфенирамин. В спектре смеси с диэтиламином проявляются кислотные характеристики аскорбиновой кислоты и способность к образованию водородных связей, в том числе с аминогруппой [36]. Никотинамид – слабое основание, поэтому при его взаимодействии с аскорбиновой кислотой возникновение ионной

связи  $-N^+O^-$  – маловероятно. Образуются водородные связи 3-ОН и -5-ОН групп аскорбиновой кислоты с N-пиридиновым атомом. При присоединении различных соединений к аскорбиновой кислоте могут образовываться комплексы-ассоциаты по разному механизму и различного строения [29].

Для получения магнитоуправляемых частиц, которые являются основой нового класса лекарственных препаратов, необходима информация об активных функциональных группах АФИ и механизме их взаимодействия с носителем лекарственных веществ магнетитом. Из лекарственных веществ выбраны те, которые согласно их химической структуре могут взаимодействовать с ионами железа: изониазид, кислота ацетилсалициловая, натриевая соль кислоты мефенаминовой, натриевая соль кислоты салициловой, хинозол, новокаин, викасол, п-аминобензойная кислота. Анализ продуктов взаимодействия в системе «магнетит – ЛВ» проводили с использованием методики соотнесения характеристичных ИК-полос анализируемых образцов в сравнении с исходными веществами. Необходимым условием взаимодействия является наличие в структуре у ЛВ аминогруппы или пиридинового гетероатома, взаимодействие проходит по донорно-акцепторному механизму [18].

Свойство поливинилпирролидона образовывать комплексы с АФИ используется в медицинской практике для создания препаратов с пролонгированным действием, а образование комплексов с циклодекстринами повышает доступность и эффективность АФИ за счет увеличения растворимости. Методами УФ-спектрофотометрии и второй производной спектра поглощения изучены комплексы включения бромазепама с  $\beta$ -циклодекстрином и  $\beta$ -гидроксипропил-циклодекстрином [73], УФ- и ИК-спектроскопия использованы при исследовании комплексов 9-флюоренон-2-карбоксиэфира с 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином [80]. Сочетание оптических методов с методом фазовой растворимости подтвердило увеличение растворимости и эффективности исследуемых АФИ за счет образования их соединений с циклодекстринами.

Взаимодействие гемфиброзила с  $\gamma$ - и гидроксипропил- $\gamma$ -циклодекстрином в водном растворе и в твердом состоянии изучено с помощью флуоресцентной спектроскопии, спектроскопии ЯМР, рентгеновской дифракции, ИК-спектроскопии, термического анализа и измерения растворимости. В присутствии  $\gamma$ -гидроксипропил- $\gamma$ -циклодекстрина флуоресценция гемфиброзила возрастает. Растворимость гемфиброзила в присутствии гидроксипропил- $\gamma$ -циклодекстрина увеличивается линейно, а константы образования комплекса при рН 2,8, полученные разными методами, практически совпадают [56]. Комплексы празиквантела с  $\beta$ -циклодекстрином анализировали методом двумерного ЯМР (1H-2D-ЯМР). Установлено соотношение компонентов в комплексе (1:1), получена информация для обоснования механизма межмолекулярного взаимодействия [75].

УФ-спектр рутина значительно отличается от спектра его комплекса с  $\beta$ -циклодекстрином: обе полосы поглощения смещены в длинноволновую сторону (256→260 нм; 351→355 нм), а соотношение интенсивностей максимумов снижается (1,44 для рутина; 1,24 для комплекса). Эти исследования позволили установить стехиометрию комплекса. Использование спектроскопии кругового дихроизма дало возможность сделать вывод о взаиморасположении молекул в составе комплекса [74].

ИК-спектроскопия занимает одно из ведущих мест в качественном анализе и контроле качества лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций. Наиболее перспективными являются методы НПВО и ИК-спектроскопии в ближней области [15]. Метод НПВО удобен в рутинном анализе за счет простоты выполнения, отсутствия пробоподготовки и использования малого количества исследуемого образца.

При изучении взаимодействия триклозана с  $\beta$ -циклодекстрином и его водорастворимым сополимером с эпихлоргидрином (ЭПИ- $\beta$ -ЦД) в растворе и в твердой фазе был использован комплекс аналитических методов. Двумерный ЯМР подтвердил предположение о различных видах

взаимодействия в системе АФИ– циклодекстрин и АФИ–полимерный циклодекстрин. Результаты исследований методом ДСК, рентгеновской порошковой дифрактометрии и ИК-Фурье-спектроскопии свидетельствуют о высоком сродстве ЭПИ-β-ЦД к триклозану: реакция в твердой фазе приводит к формированию растворимых в воде аморфных продуктов [57]. Комплексы включения типа “хозяин-гость”, образованные аспартамом и различными циклодекстринами, были изучены при помощи ЯМР-титрования и капиллярного электрофореза. Определена устойчивость комплексов, образованных аспартамом и 21 различными циклодекстринами при pH 2,5; 5,2 и 9,0, при которых аспартам находится преимущественно в монокатионной, цвиттер-ионной и моноанионной формах соответственно. Производные циклодекстрина отличались строением боковых цепей, заместителями и ионной формой [60].

Совместимость двух новых АФИ (2-пропансульфоокислоты {4-[(4-пиридинил -2 -тиазолил-2-амино)-метил]-циклогексил}-амида и фосфорной кислоты моно-{2-[(Z)-4-(3,3-диметил-бутириламино)-3,5-1-ифлюорообензоилимино] - тиазолил-3-метил} эфира) с ВВ (тальк, крахмал, лактоза, кросповидон, поливинилпирролидон, магния стеарат, микрокристаллическая целлюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза, приможель и др.), используемых в твердых композициях, была исследована методами ИК-Фурье-спектроскопии и ВЭЖХ после хранения в изотермических условиях. Исследование показало, что ИК-спектроскопия может выявить потенциальные проблемы совместимости АФИ и ВВ уже после трех дней хранения. Зафиксировано изменение характеристик ИК-спектров смесей с магния стеаратом и приможелем. Через 12 дней исследования проведены методом ВЭЖХ, при этом максимальное снижение концентраций АФИ наблюдалось в смесях с кросповидоном, поливинилпирролидоном, гидроксипропилметилцеллюлозой и приможелем [71].

Для системы микрокристаллическая целлюлоза – бензоимидазолметилкарбамат после механоактивации выявлены

взаимодействия между компонентами: образование водородных связей, Ван-дер-Ваальсово взаимодействие и химическое взаимодействие в случае образования свободных радикалов, зависящие от времени и условий этого процесса, способа смешения и т.д. Изучались модельные смеси при соотношении (1:1) АФИ и ВВ до и после механоактивации. Обнаружено появление агломератов лекарственного вещества и вспомогательного различного вида. ИК-спектры регистрировали на ИК-спектрофотометре «Specord 75 IR» в области волновых чисел  $4000 \div 400 \text{ см}^{-1}$ . Пробоподготовку проводили прессованием навески образца с KBr [21]. При изучении взаимодействия микрокристаллической целлюлозы с трихлорфеном изучали исходные вещества, таблетки и модельные системы в соотношении 1:1. ИК-спектры регистрировали при помощи ИК-спектрометра «Specord 75 IR» в области волновых чисел  $4000 \div 400 \text{ см}^{-1}$ , пробы готовили методом прессования навески образца с KBr. Параллельно проводили рентгенографические исследования на дифрактометре ДРОН-3М и микроскопические исследования при помощи оптического микроскопа МБИ-6, электронного микроскопа (РЭМ-200) и трансмиссионного электронного микроскопа (ПЭМ-100). Полученные данные подтверждают отсутствие химических взаимодействий целлюлозы с трихлорфеном, но возможны изменения кристаллической структуры компонентов [50].

Анализ полиморфных модификаций верапамила проводился методами дифракции рентгеновских лучей на порошке, ИК-Фурье-спектроскопии, ДСК и оптический микроскопии [42]. Спектры регистрировались на ИК-Фурье-спектрометре «Nicolet 380» с приставкой однократного нарушенного полного внутреннего отражения «Smart Performer». Регистрировавшийся диапазон  $4000 - 500 \text{ см}^{-1}$  со спектральным разрешением  $4 \text{ см}^{-1}$ . Спектральные характеристики двух полиморфных субстанций идентичны, различия наблюдаются в общей оптической плотности спектра, что вызвано различиями в кристаллической форме сравниваемых образцов.

Твердые лекарственные формы, принадлежащие к фармакологической группе антибиотиков широкого спектра действия, были выбраны в качестве

объекта для определения подлинности методом ИК-спектроскопии [14]. Методом сравнительного анализа спектров установлено наличие действующего вещества, что показывает возможность применения данного метода для идентификации лекарственных средств и выявления фальсифицированных препаратов.

Метод ИК-спектроскопии применяется для качественного анализа таблетированных препаратов без предварительного выделения действующего вещества. Навеску измельченной таблетки, содержащей ранитидина гидрохлорид, растирали в агатовой ступке с вазелиновым маслом в соотношении 5:1 до получения однородной пасты. Спектры регистрировали методом с использованием KBr, в диапазоне  $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$ , разрешение  $1 \text{ см}^{-1}$  на ИК-Фурье-спектрофотометре Инфралюм ФТ-02 (НПФ «ЛЮМЭКС», Россия). Данный метод позволяет идентифицировать как субстанцию ранитидина гидрохлорида, так и лекарственных препаратов, ее содержащих, в количестве не менее 30-40%, в том числе в лекарственной форме «таблетки, покрытые оболочкой» [15].

### **1.3. Термоаналитические методы и комплексные исследования на их основе при анализе совместимости**

Термический анализ является эффективным и надежным методом исследования совместимости: ДСК дает значительные преимущества и является быстрым инструментом скрининга взаимодействий в лекарственных смесях в процессе предварительных технологических исследований. Метод универсален и требует небольшого объема образца [63, 71].

Изучение термостабильности Na- и Ca- солей антибиотика в присутствии вспомогательных веществ использовано для получения информации об их совместимости. Получены ТГ- и ДСК-кривые между 298 и 703 К с градиентом 5 К/мин. Сравнение ТГ-, ДСК-кривых и кинетических данных позволяет сделать вывод, что самые важные процессы, выявленные при помощи ТГ и ДСК для чистого АФИ также заметны в готовых

лекарственных формах. Показано, что изменения ДСК-кривых более значительно при добавлении к янтарной кислоте ее натриевой соли, чем кальциевой. Аналогичные различия характерны и для ТГ-кривых. Лекарственная форма, содержащая янтарную кислоту и ее натриевую соль, имеет температуру начала окислительного разложения примерно на 9°C ниже, чем чистая натриевая соль. Также отмечают снижение энтальпии разложения для лекарственных форм по сравнению с АФИ [78].

Метод ДСК был использован для оценки совместимости ибупрофена с некоторыми вспомогательными веществами. На основании полученных результатов сделан вывод о совместимости ибупрофена с кукурузным крахмалом, авицелом и натрий-карбоксиметилцеллюлозой. С полиэтиленгликолем 4000, пальмитиновой кислотой, стеариновой кислотой, кальция и магния стеаратом наблюдали взаимодействие. Показано, что взаимодействие данного вещества с поливинилпирролидоном и поливинилпирролидоном К30 может вызываться механическим воздействием. Дополнительно для интерпретации результатов использовали сканирующую электронную микроскопию [57].

ТГ и ДСК были использованы для оценки совместимости ацетаминофена с наполнителями (поливинилпирролидон, стеарат магния, лимонная кислота, аспартам, маннит, целлюлоза и крахмал) в некоторых распространенных фармацевтических препаратах и в твердых бинарных смесях. В большинстве лекарственных форм и твердых бинарных смесях выявлена «аддитивность» калориметрических пиков чистых компонентов, что подтверждает совместимость ацетаминофена и наполнителей, за исключением маннита [77].

Для оценки совместимости кетопрофена и ряда вспомогательных веществ (кукурузный крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, лактоза, поливинилпирролидон К30, стеарат магния и тальк) готовили их смеси в соотношении 1:1 по массе. ДСК-кривые каждой смеси сравнивали с кривыми рабочих стандартных образцов.



Выявлена потеря массы в диапазоне температур  $235\div 400^{\circ}\text{C}$ . ИК-спектроскопия и спектроскопия рентгеновской дифракции (XRD) были использованы в качестве дополнительных методов для интерпретации результатов ДСК. Изменения в профиле термоаналитических кривых в случае некоторых бинарных смесей указывают на взаимодействие, происходящее при нагревании. По результатам анализа кривых ДСК показано, что все испытанные наполнители совместимы с кетопрофеном, а наблюдаемое физическое взаимодействие не означает фармацевтическую несовместимость [63].

В ряде случаев взаимодействия приводят к положительным изменениям в фармацевтической системе. Так, анализ спектральных характеристик таутомерных форм S- и R-омепразола натрия показывает различия в их взаимодействии с маннитом. Поскольку растворимость S-омепразола меньше зависит от pH среды, чем R-омепразола, введением маннита можно влиять на биодоступность препарата. Для исследования использовали методы ДСК, ИК–НПВО-спектроскопии, ИК-спектроскопии и локального термического анализа (ЛТА). По ДСК-кривой S-омепразола натрия установлено снижение температуры плавления и расширение пиков, а для R-изомера данные изменения не отмечались. ИК-спектроскопия подтвердила данные выводы [61].

Термоаналитические исследования подтвердили, что диклофенак натрия может вести себя как пластификатор за счет уменьшения температуры стеклования, а его свойства зависят от дисперсности в матрице сополимера метакрилата аммония. В качестве методов оценки термической стабильности и свойств полимерных пленок, содержащих диклофенак натрия, были выбраны ДСК и ТГ. Для подтверждения возможности взаимодействия между АФИ и ВВ использовали метод рамановской спектроскопии. Результаты спектроскопии комбинационного рассеяния света указывают на сильное ионное взаимодействие между исследуемыми веществами [59].

Формирование сокристаллов индометацина и сахарина было изучено при помощи ДСК и ИК-Фурье-микроспектроскопии. Все образцы получали механическим растиранием или совместной термической обработкой. Измерения проводили через определенные промежутки времени в течение непрерывного процесса роста сокристаллов. По результатам ИК-спектроскопии было сделано предположение, что ОН и NH группы в обеих химических структурах принимают участие в образовании водородных связей (сдвиг от 3371 до 3347  $\text{см}^{-1}$  и 1693 по 1682  $\text{см}^{-1}$  для индометацина, а также от 3094 до 3136  $\text{см}^{-1}$  и 1718 на 1735  $\text{см}^{-1}$  для сахарина). Температура плавления измельченной смеси и сокристаллов практически не отличается. Хранение при 25°C и влажности 40% в течение более семи месяцев способствовало сокристаллизации [76].

Для изучения влияния соотношения компонентов на свойства смесей кофеин–парацетамол проводили исследования на установке дифференциального термического анализа ДТАП-500. Бинарные смеси в различных соотношениях с интервалом 5 мол.% с добавлением небольшого количества спирта готовили растиранием в ступке с последующим высушиванием при 105°C. Диаграмма состояния имеет вид, характерный для простых эвтектик. Для подробного изучения свойств системы проводилось определение скоростей перехода парацетамола и кофеина в раствор на установке типа «вращающаяся корзинка» фирмы FARMTEST (Германия). В качестве растворителя использовали воду, а концентрацию в пробах определяли при помощи УФ-спектрофотометрии. Для эвтектического состава изучаемой системы характерно аномальное повышение растворимости и скорости растворения компонентов [48]. Методом ДТА изучена смесь парацетамола с мочевиной. Фазовые диаграммы состояния системы получены на установке ДТАП-500 и подтверждены рентгенофазовым анализом. Параллельно исследовали растворимость образцов в воде при 25°C, концентрацию парацетамола определяли методом

УФ-спектрофотометрии. Скорость высвобождения парацетамола из эвтектической смеси заметно выше [25].

Микрокалориметрический метод, основанный на ДСК, использован для оценки взаимодействия в бинарных системах, содержащих напроксен в комбинации с аморфным гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином (ГП- $\beta$ -ЦД), натриевой солью сульфобутилового эфира  $\beta$ -циклодекстрина, ацетил- $\beta$ -циклодекстрином и ацетил- $\gamma$ -циклодекстрином. Изменения на кривых ДСК модельных смесей указывают на взаимодействие напроксена с ГП- $\beta$ -ЦД, ацетил- $\beta$ -циклодекстрином и ацетил- $\gamma$ -циклодекстрином [58].

При использовании термоаналитических методов взаимодействие изучают при высоких температурах, поэтому реальные процессы при нормальной температуре хранения могут не соответствовать результатам ТГ. Так, при исследовании методом ДСК лекарственных форм, содержащих полиэтиленгликоль или другие носители, необходимо учитывать возможность аморфизации вещества в процессе нагревания [47]. В этом смысле предпочтительны методы, позволяющие проводить исследования при комнатной температуре – ВЭЖХ, ИК- и масс- спектроскопия [71].

#### **1.4. Применение хроматографических методов для выявления межкомпонентных процессов**

Бензамицин, сочетающий перекись бензоила и эритромицин, обладает высокой реакционной способностью и может содержать продукты распада. Градиентная ВЭЖХ с использованием летучих подвижных фаз и масс-спектрометрическим детектированием позволила установить, что при хранении эритромицин подвергается окислению с последующим бензоилированием. Исследование проводили для свежеприготовленных образцов бензамицина и после хранения препарата в течение двух и 18 месяцев [66]. Методом изократической ионно-парной ВЭЖХ на колонке C18 были обнаружены новые, ранее неизвестные примеси в препаратах от

простуды, содержащих фенилэфрин и сахарозу. Методами ВЭЖХ-МС и ЯМР показано, что фенилэфрин неустойчив в присутствии сахаров и конденсируется с альдегидами. При этом были идентифицированы продукты разложения: 1- [5- (гидроксиметил)- 2- фурил]- 2-метил- 1,2,3,4-тетрагидроизохинолиндиола- 4,8 и 1 - [5 - (гидроксиметил) -2 - фурил]-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиндиола-4,6. Эти же примеси были найдены впоследствии и в других препаратах от простуды, содержащих фенилэфрин и сахарозу. Для исключения нежелательных процессов необходимо разрабатывать технологические приемы или исключать использование сахарозы [64].

При разработке препарата, содержащего эфедрина гидрохлорид, возникла проблема занижения на 15–20% получаемых количественных результатов. Было сделано предположение, что причиной является взаимодействие эфедрина с натрия кросскармелозой. Методами ВЭЖХ и ИК-спектроскопии данная гипотеза была подтверждена. Намечен возможный механизм процесса, предложены методы устранения мешающего влияния [20]. В комбинированных противотуберкулезных препаратах, содержащих рифампицин и изониазид, доказано снижение активности рифампицина, связанное с взаимодействием между АФИ. Исследование данного процесса и количественный анализ препарата проводили при помощи новой методики ВЭЖХ. Показано, что механизм взаимодействия данных АФИ в твердой фазе аналогичен таковому в кислой среде. В связи с этим состав и технология данного лекарственного препарата должны исключать возможность взаимодействия между АФИ в присутствии кислоты желудочного сока [72].

В таблице 1.2 обобщены сведения совместного использования методов при анализе стабильности композиций. Обзор методов оценки совместимости компонентов показывает наибольшую частоту использования спектральных методов в сочетании с термическими (ДСК и ТГ) или хроматографическими (ВЭЖХ).

Таблица 1.2. Примеры совместного использования методов при анализе стабильности композиций

Методы анализа	ВЭЖХ	ТГ	МС	ИК
ИК	[70]	[16]	[65, 70]	
МС	[68, 69, 65, 70]	[79]		
ЯМР	[68, 69]			[65, 70]

При анализе литературы не выявлено исследований, объединяющих три метода: спектральные (в частности, ИК-спектроскопия), хроматографические (ВЭЖХ) и исследование температур плавления.

### **1.5. Перспективы исследования с использованием физико-химических и математических методов**

Математические алгоритмы интерпретации результатов количественного анализа лекарственных препаратов оптическими методами являются одними из самых распространенных [86]. Признание важной роли хемометрических методов было официально подтверждено решением федеральной комиссии США по контролю за лекарствами (FDA) [85].

Большинство работ используют сравнительный анализ экспериментальных кривых (по точкам экстремума) с характеристиками стандартных образцов в качественном анализе. Однако развитие хемометрики и программного оснащения позволяет применять для обработки результатов эксперимента математические методы. Первые работы по хемометрике были посвящены спектроскопическим методам анализа: построение градуировочных моделей с помощью метода главных компонент и метода проекций на латентные структуры [39]. В большинстве случаев обязательными шагами являются устранение шума, коррекция рассеяния света и базовой линии, борьба со случайным смещением спектральных полос, а также шкалирование, нелинейные преобразования и нормирование.

Анализ лекарственных препаратов можно проводить по спектрам оптического поглощения растворов. Спектр поглощения каждого компонента смеси в растворе заранее известен, и для анализа обычно используют метод прямой калибровки (метод К-матрицы) [19].

Метод главных компонент (МГК) использован для классификации и идентификации фрагментов пленок двухосно-ориентированного изотактического полипропилена. Спектры исследуемых образцов полипропилена регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Infracum FT-801 в диапазоне длин волн  $4000\text{-}500\text{ см}^{-1}$  (шаг сканирования  $2\text{ см}^{-1}$ ). Значения углов в ориентации оптических осей полипропилена для различных образцов, используемых для моделирования, определяли методом коноскопии на поляризационном микроскопе Полам Л-213. Хемометрический анализ (метод главных компонент, проекции на латентные структуры) ИК спектров проводили с использованием программного комплекса Unscrambler X 10.0.1 (Camo Software AS, Осло, Норвегия). Методы ридж-регрессии и множественной линейной регрессии имплементированы в программный комплекс Saisir, имеющий MATLAB интерфейс (The MathWorks, Natick, MA, USA). При построении моделей для определения значений углов между проекцией осей эллипсоида показателей преломления на плоскость и геометрическим краем ленты полипропилена были использованы методы многомерной регрессии (проекции на латентные структуры (ПЛС), регрессия на главные компоненты (РГК), множественная линейная регрессия (МЛР) и ридж-регрессия). Также метод анализа главных компонент применялся при анализе полисахаридов клеточной стенки растений, который позволил интерпретировать ИК-спектры и получить зависимость смещения полос в зависимости от источника образца [87].

Методы полной кросс-валидации и валидации с помощью тестового набора использованы для проверки адекватности хемометрических моделей. Наилучшая модель, полученная с помощью метода ПЛС, свидетельствует о

перспективности применения хемометрических методов в анализе ИК-спектров лент, в частности, в экспертных приложениях [53].

Проблема определения компонентов ввиду высокой степени взаимного перекрытия их спектров решается через различные хемометрические алгоритмы декомпозиции спектров смесей сложного состава, базирующиеся на методе независимых компонент. Спектры индивидуальных металлов, которые были использованы для моделирования смесей, и растворов их соединений, которые использовались как реальные смеси, были получены на рентгенофлуоресцентном спектрометре Shimadzu Raynu EDX-700. Моделирование смесей проводили сложением спектров индивидуальных металлов по закону аддитивности. Программы, реализующие алгоритмы MILCA и SNICA, использовались в модификации с MATLAB (The MathWorks, Natick, MA, USA) интерфейсами. Другие доступные ICA алгоритмы: SIMPLISMA, JADE, RADICAL, FastICA, MCR-ALS – также применялись в виде MATLAB кода. Рекомендован алгоритм SIMPLISMA для анализа данных рентгенофлуоресцентной спектроскопии – все компоненты были идентифицированы с вероятностью более 90%, погрешность количественного анализа не превысила 5% [52].

Для формирования состава лекарственного препарата противовоспалительного действия успешно применен метод молекулярного моделирования и квантовой химии. В работе [35] охарактеризовано геометрическое, полученное методом AM1 и PM3, и электронное строение действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав таблеток. Поиск минимальной энергетической конформации проводился методом молекулярной динамики в модификации Ланжевена, которая позволяет учитывать влияние молекул растворителя. Определены компоненты с наибольшей выраженностью окисляющей способности – дротаверин, парацетамол и кофеин и подобран оптимальный состав лекарственной формы для достаточного фармакологического эффекта, но с сохранением стабильности препарата.

Решить проблему спектральных наложений предлагают с применением алгоритмов: метод Фирордта (МФ), метод множественной линейной регрессии (МЛР) [88, 89, 90], метод проекции на латентные структуры (ПЛС).

Применение производных является эффективным практическим приемом, позволяющим заметно повысить точность декомпозиции спектрометрических данных методом независимых (independent component analysis, ICA) и главных (principal component analysis, PCA) компонент [92]. При сравнении хемометрических методов обработки спектральных характеристик наибольшую точность показали методы наименьших квадратов и регрессии методом опорных векторов [20].

Отдельная задача хемометрики – анализ смесей с отклонениями от закона аддитивности, которые могут быть связаны с химическим и межмолекулярным взаимодействием [93], вероятность которого увеличивается с увеличением числа компонентов смесей [94].

## **Заключение к главе 1**

1. Для анализа состояния многокомпонентных смесей фармацевтических субстанций, входящих в состав лекарственных препаратов, актуальность и информативность ИК-спектроскопического, калориметрического и ВЭЖХ методов не подлежат сомнению. ИК-спектроскопия как метод качественного анализа включен во все современные фармакопеи, что доказывает перспективность применения этого метода. Калориметрические методы анализа являются классическими и актуальными для выявления взаимодействия веществ и определения их термодинамических параметров. Калориметрические и ИК-спектроскопические методы позволяют работать с твердофазными системами, оценивая процессы без изменения фазового состояния. ВЭЖХ широко используется для идентификации и количественного анализа фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Однако воздействие растворителей и неподвижных фаз способно изменять соотношение и состав компонентных систем.



2. Изучение совместимости проводят в форме комплексных исследований. Обзор методов оценки совместимости компонентов показывает наибольшую частоту использования спектральных методов в сочетании с термическими (ДСК и ТГ) или хроматографическими (ВЭЖХ). При анализе литературы не выявлено исследований, объединяющих три метода: спектральные (в частности, ИК-СМ), хроматографические (ВЭЖХ) и исследование температур плавления. Развитие хемометрии и программного оснащения позволяет применять для обработки результатов эксперимента математические методы.

3. В качестве объекта исследования выбрана группа многокомпонентных композиций «пенталгинов», предназначенных для применения в качестве анальгетических и противовоспалительных лекарственных средств, их аналогов, а также трех- и четырехкомпонентных препаратов близкого состава.

## Глава 2. Объекты и методы исследования

### 2.1. Объекты исследования

Анализ состава группы пенталгинов, их аналогов, а также трех- и четырехкомпонентных препаратов позволяет определить лекарственные вещества, наиболее часто встречающихся в рецептуре. Проводимое исследование может быть представлено как системное исследование большой группы лекарственных средств.

Несмотря на то, что лекарственные препараты противовоспалительного, противопростудного и анальгезирующего действия имеют в своем составе сходные композиции действующих веществ, каждое предприятие разрабатывает свою технологию дженерика и, следовательно, рецептуру вспомогательных соединений. Компонентный состав вспомогательных веществ и технология производства лекарственного препарата являются интеллектуальной собственностью фирмы-производителя. По результатам анализа состава и технологии комбинированных твердых лекарственных препаратов, выпускаемых на ОАО «Фармстандарт-Лексредства» и патентов, раскрывающих составы активных ингредиентов и композиции вспомогательных веществ, выявлена высокая частота применения в качестве вспомогательных веществ повидона, масла какао, лимонной кислоты, талька, стеарата кальция (табл. 2.1). Реже применялись кроскармеллоза, сахар, стеарат магния. Крахмал был использован практически во всех рецептурах как в сухом виде в таблеточной массе, так и в составе увлажнителя. Среди лекарственных соединений наиболее часто использован парацетамол, реже – кофеин и ацетилсалициловая кислота. Другие пять соединений позволяют получить усиление терапевтического эффекта основных компонентов. По итогам исследования открытых составов лекарственных препаратов составлена таблица частоты введения компонентов в состав препарата.

Таблица 2.1. Периодичность введения лекарственных и вспомогательных веществ в лекарственные препараты противовоспалительного, обезболивающего, жаропонижающего действия (n=11)

Группа компонентов	Название компонента	Частота применения, %
Таблеточная масса		
Лекарственные вещества		
	Парацетамол	82
	Кофеин	73
	Ацетилсалициловая кислота	64
	Напроксен	18
	Фенирамина малеат	18
	Аскорбиновая кислота	18
	Фенилэфрина гидрохлорид	18
	Дротаверин	9,1
Вспомогательные вещества		
Наполнители	Целлюлоза микрокристаллическая	18
	Фосфат кальция	18
	Этилцеллюлоза	9,1
Связующие	Повидон	45
	ГПЦ	18
Пролонгаторы	Кроскармеллоза натрия	27
	Кросповидон	9,1
Корректирующие	Яблочная кислота	9,1
Увлажняющая смесь		
Связывающие	Лимонная кислота моногидрат	73
	Цитрат натрия	9,1
Опудривание		
Антифрикционные		
	Стеарат кальция	64
	Стеарат магния	18
	Стеариновая кислота	9,1

В таблицах 2.2 и 2.3 представлены компоненты, входящие в состав лекарственных препаратов, принятых в производство, разработанных или модифицированных на предприятии «Фармстандарт-Лексредства»:

«Пенталгин «Артро» таблетки п/о, «Аскофен П», «Максикод рино», «Пенталгин Ультра», «Пенталгин» таблетки п/о, «Цитрамон П».

Для исследования были выбраны лекарственные и вспомогательные вещества, наиболее часто встречающиеся в составе многокомпонентных лекарственных препаратов, приведенных в таблице 2.1. На основании анализа таблиц 2.2 и 2.3 были составлены пары веществ по принципу каждое с каждым (всего порядка 350 пар).

Таблица 2.2. Характеристики активных фармацевтических ингредиентов компонентов лекарственных препаратов

Наименование компонента	№ ОКК	Описание
Глицин	85022012С	Кристаллический порошок белого цвета. $T_{пл.} = 232 - 236^{\circ}\text{C}$
Дибазол	2108122011С	Бесцветные кристаллы, $T_{пл.} = 182 - 186^{\circ}\text{C}$
Дротаверина г/хл	605042008	Кристаллический порошок белого цвета или бесцветные кристаллы
Аскорбиновая кислота	2364112010	Бесцветные кристаллы; $T_{пл.} = 237 - 240^{\circ}\text{C}$
Кофеин	1008866	Кристаллический порошок или кристаллы белого цвета, легко возгоняется. $T_{пл.} = 235 - 237,5^{\circ}\text{C}$
Кофеин безводный	979062011	Бесцветные кристаллы горького вкуса, без запаха. $T_{пл.} = 235^{\circ}\text{C}$
Напроксен	116111405	Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. $T_{пл.} = 154 - 158^{\circ}\text{C}$
Парацетамол	233022011	Кристаллический порошок белого цвета или с кремовым или розовым оттенком
Пропифеназон	2296112010	Кристаллический порошок белого цвета.
Фенилэфрина гидрохлорид	897052011	Кристаллический порошок белого цвета или со слегка желтоватым оттенком, без запаха
Фенирамина малеат	1484082011	Кристаллический порошок белого цвета. $T_{пл.} = 104 - 109^{\circ}\text{C}$
Эсцин	571032012	Кристаллический порошок белого цвета

Таблица 2.3. Характеристики вспомогательных веществ лекарственных препаратов

Наименование компонента	№ ОКК	Описание
Аэросил	815052011	Порошок с выраженными адсорбционными свойствами
Бутилгидрокситолуол	27012010	Кристаллический порошок белого цвета, плохо растворим в воде
Гидроксипропилцеллюлоза	629042011	Порошок белого цвета
Индигокармин		Синие кристаллы; плохо растворимы в воде, не растворимы в этаноле
Кальций фосфорнокислый 2-замещенный.	702042011	Порошок белого цвета, без запаха, без вкуса. Стабилен на воздухе
Лимонная кислота моногидрат	568032010	Бесцветные кристаллы
Яблочная кислота	206022011	Бесцветные кристаллы
Краситель хинолиновый желтый		Порошок или гранулят желтого цвета, водный раствор желто-лимонного цвета
Крахмал картофельный	829052011	Порошок белого цвета, без запаха
Кроскармеллоза натрия	7111007142	Порошок белого цвета
Магния стеарат	020210111	Однородный порошок белого цвета
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ)	467032011	Порошок белого цвета
Натрия цитрат б/в	140022011	Бесцветные кристаллы или кристаллический порошок белого цвета без запаха
Повидон (поливинилпирролидон)	1670092010	Порошок белого цвета или со слегка желтоватым оттенком со слабым специфическим запахом. Гигроскопичен.
Полисорбат-80 (твин-80)		Маслянистая, вязкая жидкость от светло-желтого до янтарного цвета, со слабым характерным запахом
Сахароза	883052011	Бесцветные кристаллы
Тальк	1888102009	Порошок белого цвета, гомогенный, жирный на ощупь
Титана диоксид	4100322008	Прозрачный кристаллический порошок
Этилцеллюлоза	2369122009	Порошок белого цвета

## 2.2. Оборудование и методики

### 2.2.1. Метод ИК-спектроскопии

Спектры поглощения в ИК-области получали на спектрометре ИК-Фурье «Avatar 360 FT-IR E.S.P» (Nicolet, США); Приставка однократного НПВО (нарушенного полного внутреннего отражения) Smart Performer (оптический кристалл ZnSe): спектральный диапазон 7400- 375 см<sup>-1</sup>, предел допустимой абсолютной погрешности измерений по шкале волновых чисел 0,01 см<sup>-1</sup>, линейность (по пленке полистирола (0,08мм) 0,1%. Для обработки результатов ИК-спектроскопии использовали встроенное программное обеспечение OMNIC Specta Software для идентификации соединений по их ИК-спектрам.

Для ИК-спектроскопии навески по 0,1 г двух веществ помещали в агатовую ступку и тщательно растирали в течение 5 минут. Регистрировали спектры индивидуальных веществ (спектры снимались относительно воздуха), входящих в состав смеси, и ИК-спектр смеси, который сравнивали со спектром, полученным методом моделирования. Смеси нагревали в сушильном шкафу в стеклянных бюксах, температура нагревания зависела от свойств соединений: смеси, в состав которых входят вещества с температурой плавления, близкой к 100°C, нагревали при температуре 90°C, а остальные - при 100°C. Все смеси нагревали в течение 8 часов, периодически наблюдая изменения их внешнего вида. Регистрировали ИК-спектр смеси после нагревания с последующим охлаждением и сравнивали его со спектром, полученным методом моделирования с использованием программного обеспечения OMNIC Specta Software. С использованием программного обеспечения OMNIC Specta Software проводилось построение модели спектра смеси на основе суммирования полученных спектров отдельных компонентов при условии отсутствия взаимодействия между ними.

ИК-спектры получали для эквимольных соотношений для повышения вероятности распознавания факта изменения структуры вещества.

Использование технологических соотношений показало малую информативность.

В качестве прототипов для исследования количества компонентов систем использовались матричные методы анализа Уоллеса – Каца и Симондса – Кенкара, основанные на принципе аддитивности. При этом решаются уравнения, описывающие закрытую двухкомпонентную систему [19]:

$$A^\lambda = \varepsilon_1^\lambda c_1^l + \varepsilon_2^\lambda c_2^l, \quad (2.1),$$

где  $A^\lambda$  – оптическая плотность системы при длине волны  $\lambda$ ;

$\varepsilon$  – молярный показатель поглощения;

$c_i$  – молярная концентрация  $i$ -го раствора

$$c_0 = c_1 + c_2 = const. \quad (2.2)$$

Полученные для экстремальных длин волн оптические характеристики  $A_1 \dots A_i$  растворов с молярной концентрацией  $c_0 \dots c_i$ , предлагается сопоставлять с  $A_{cp}$ ;  $A_1 - A_{cp}$ ;  $A_i - A_{cp}$ ;  $(A_1 - A_{cp}) / (A_2 - A_{cp})$ ;  $(A_i - A_{cp}) / (A_2 - A_{cp})$ , где  $A_{cp}$  – сумма всех  $A_i$ , деленная на число точек [19].

В качестве основных инструментов метода используется ИК-спектроскопия. В связи с тем, что ИК-спектр является сложной системой полос разной интенсивности и ширины, причем межэкстремальные участки несут высокую информативность, проведена оцифровка всего диапазона спектральной кривой с шагом примерно  $20 \text{ см}^{-1}$ . После расчета  $A_{cp}$ ;  $A_1 - A_{cp}$ ;  $A_i - A_{cp}$ ;  $(A_1 - A_{cp}) / (A_2 - A_{cp})$ ;  $(A_i - A_{cp}) / (A_2 - A_{cp})$  проведено графическое построение в координатах «относительная оптическая плотность/температура» на участках спектральных кривых. Для расчетов и графопостроения использована программа Microsoft Office Excel.

### 2.2.2. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии

Жидкостный хроматограф WATERS Acquity H-Class с диодно-матричным детектором PDA еλ, с рабочим диапазоном длин волн 190÷800 нм, колонка 50×2,1 мм Acquity BEH C18 (1,7 мкм). В качестве буферной составляющей подвижной фазы применяли 0,4%-й раствор (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N (добавление CF<sub>3</sub>COOH до pH 2,0), а содержание ацетонитрила изменяли от 5 до 90 об. % в течение 5 мин. Расход подвижной фазы составил 0,5 мл/мин, объем пробы 2 мкл. Детектирование вели при 263 нм.

Расчет результатов ВЭЖХ-анализа проводили по следующей методике. Для выполнения анализа РСО (рабочего стандартного образца) или их смеси тщательно растирают в фарфоровой ступке, точную навеску помещают в мерную колбу и растворяют в растворителе, состав которого указан в конкретной методике. Полученный раствор анализируют на хроматографе при условиях, описанных в конкретной методике. Рассчитывают площади пиков определяемых компонентов и находят количество каждого компонента (X) в анализируемых таблетках по формуле [107]

$$X = \frac{S_k \cdot m_{cm} \cdot m_c}{S_{cm} \cdot m_n}, \quad (2.3)$$

где  $S_k$  – средние значения площадей пиков определяемых компонентов на хроматограммах испытуемого раствора в мкВ·с;

$S_{cm}$  – средние значения площадей пиков раствора РСО, в мкВ·с;

$m_{cm}$  – массы стандарта определяемого вещества в растворе РСО, г;

$m_c$  – средняя масса таблетки, г;

$m_n$  – масса навески растертых таблеток, взятой для приготовления испытуемого раствора, г.

При исследовании нежелательных и (или) гипотетических взаимодействий изучаемые вещества подвергают обработке, максимально приближенной к технологическим условиям – смачиванию, совместному растиранию, сушке при повышенных температурах [62, 64]. При изучении



совместимости активных фармацевтических ингредиентов и вспомогательных веществ проводят исследование в изотермических условиях: бинарные смеси выдерживают при 50°C и влажности 95% в течение 12 дней, что наиболее точно воспроизводит реальные условия хранения препарата [71].

Для выявления и идентификации продуктов деструкции, а также для возможности обсуждения процессов, приводящих к деструкции, изучаемые соединения подвергли нагреванию в кислых 0,1 М НС, и щелочных 0,1 М NaOH, водных растворах, растворе пероксида водорода 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, порошки облучали УФ-светом и выдерживали 12 часов при температуре ниже точки плавления - 115°C. Полученные продукты подвергали хроматографированию в соответствии с представленными методиками.

Определение масс. Компоненты взвешивали на аналитических весах Sartorius BP 210 S и 2 класса модели ВЛР – 200 г, наибольший предел взвешивания – 200 г, проверочная цена деления - 0,5 мг.

### **2.2.3. Калориметрический метод**

Температура плавления индивидуальных субстанций и модельных смесей регистрировалась на приборе для определения температуры плавления ПТП(М).

Определение температуры плавления является фармакопейным методом определения подлинности и чистоты лекарственных веществ. По типу диаграммы плавкости двухкомпонентной смеси можно определить наличие взаимодействия между веществами и наименее реакционноспособное соотношение этих веществ.

Для определения температуры плавления использовалась следующая методика. Тонко измельченные вещества сушили при температуре 100°C в течение 2 ч. Высушенное вещество помещали в капилляр, имеющий диаметр 1 мм и толщину стенки от 0,1 мм, запаянный с одного конца. Для уплотнения вещества капилляр многократно бросали в стеклянную трубку высотой 50

см, поставленную вертикально на стекло, добиваясь высоты слоя вещества в капилляре 3 мм.

Капилляр располагается таким образом, чтобы запаянный его конец находился на середине ртутного шарика термометра. Нагревание производили со скоростью: при определении температуры плавления ниже  $100^{\circ}\text{C}$  - от  $0,5$  до  $1^{\circ}\text{C}$  в 1 мин; при определении температуры плавления от  $100$  до  $150^{\circ}\text{C}$  - от  $1$  до  $1,5^{\circ}\text{C}$  в 1 мин; при определении температуры плавления выше  $150^{\circ}\text{C}$  - от  $1,5$  до  $2^{\circ}\text{C}$  в 1 мин.

Построение кривых охлаждения проведено на приборе Баумана-Фрома. Выбор калориметрического метода исследования процесса кристаллообразования с помощью кривых охлаждения обусловлен схожестью этого подхода с особенностями технологических режимов при производстве лекарственных препаратов.

При определении температуры кристаллизации в приборе Баумана-Фрома испытуемое вещество помещают в сухой и чистый цилиндрический сосуд прибора. При испытании твердое вещество расплавляют при температуре на  $10\text{--}15^{\circ}\text{C}$  выше предполагаемой температуры кристаллизации. Слой расплавленного или жидкого вещества должен быть высотой  $25\text{--}30$  мм. В сосуд с расплавленным веществом помещают термометр и мешалку, которые после расплавления вещества не должны касаться дна и стенок цилиндрического сосуда, а ртутный резервуар термометра должен находиться в середине слоя вещества. Образование твердой фазы из расплава характеризуется в интегральной форме кривой охлаждения в координатах  $T^{\circ}\text{C}(t)$  с временным интервалом фиксации температуры в 10 с.

При смешивании и совместном измельчении порошков наиболее значимые проявления нарушений физико-химических характеристик проявляются у композиций, образующих эвтектические смеси. Эвтектические сплавы кристаллизуются в очень узком интервале температур. Использование уравнений для расчета эвтектических концентраций ( $C_{\text{э}}$ ) и эвтектических температур ( $T_{\text{э}}$ ) двух- и многокомпонентных систем позволит

значительно сократить время исследования нестабильных смесей. В настоящее время используются методы расчета  $S_{\text{э}}$  и  $T_{\text{э}}$  с использованием колебательной теории, согласно которой по мере роста температуры амплитуды колебаний атомов увеличиваются, а эвтектическая концентрация бинарной системы рассматривается как резонанс колебаний атомов фаз. Изменение свойств раствора определяется формулой [54]:

$$\Delta X = (1 - \chi_1)T_2 + \chi_1 \left[ \frac{(\chi_1 T_1)^2 + ((1 - \chi_1)T_2)^2}{\chi_1 T_1 + (1 - \chi_1)T_2} \right], \quad (2.4)$$

где  $\chi_1$  – количество частей вещества, находящегося в смеси с исследуемым веществом;

$T_1$  – температура плавления чистого вещества, находящегося в смеси с исследуемым веществом;

$T_2$  – температура плавления исследуемого вещества.

Абсолютная погрешность при расчетах  $T_{\text{э}}$  не превышает  $\pm 5^\circ$ .

### 2.3. Статистическая обработка результатов экспериментов

Точность результатов экспериментальных исследований по выявлению межкомпонентных взаимодействий в твердофазных лекарственных препаратах оценивалась с использованием статистических методов расчета доверительных интервалов для параметров случайной величины, распределенной по нормальному закону.

Измеряемая в ходе эксперимента величина  $X$  представлялась в виде доверительного интервала [82]

$$I_{\varepsilon, \beta} = (\tilde{m}_x - \varepsilon; \tilde{m}_x + \varepsilon), \quad (2.5)$$

где  $\tilde{m}_x$  – оценка математического ожидания величины  $X$ ;

$\varepsilon = |\tilde{m}_x - m_x|$  – принятая допустимая погрешность оценки  $X$ ;

$\beta$  – принятая доверительная вероятность оценки  $X$ .

При нормальном распределении величины  $X$  случайная величина  $t_{\beta, n-1}$  подчиняется закону распределения Стьюдента с  $n-1$  степенями свободы [82]:

$$t_{\beta, n-1} = \sqrt{n} \frac{|\tilde{m}_x - m_x|}{\sqrt{S^2}}, \quad (2.6)$$

где

$$\tilde{m}_x = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}, \quad S^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \tilde{m}_x)^2}{n-1}; \quad (2.7)$$

$S^2$  – дисперсия случайной величины  $X$ ;

$n$  – количество реализаций.

При этом величины среднеквадратического отклонения (СКО) и относительного стандартного отклонения определяются следующими формулами:

$$S = \sqrt{S^2}, \quad (2.8)$$

$$S_r = \frac{S}{m_x} \cdot 100\%. \quad (2.9)$$

При проведении экспериментальных исследований в работе использовалась величина

$$\Delta\varepsilon = \frac{\varepsilon}{\tilde{m}_x} = \frac{t_{\alpha, n-1}}{\sqrt{n}} \frac{S}{\tilde{m}_x} = \frac{t_{\alpha, n-1}}{\sqrt{n}} \frac{S_r}{100\%},$$

представляющая собой отношение половины доверительного интервала к выборочному математическому ожиданию. Эта величина называется относительной погрешностью оценивания величины  $X$ .

Анализ литературы [81,83] показал, что при проведении фармакологических исследований предельную величину относительной погрешности  $\Delta\varepsilon$  следует принять равной 0,01 при величине доверительной вероятности не менее 0,95.

Для построения доверительного интервала (2.6) использовалась схема «последовательной выборки» [82]. Предварительно задавалось некоторое начальное значение  $n_0$  количества измерений величины  $X$  ( $n_0 \geq 2$ ) и значение доверительного интервала  $\beta$ , по таблице значений распределения Стьюдента для  $n_0$  и  $\beta$  определялось значение  $t_{\beta, n-1}$ . Далее определялось необходимое для достижения заданной точности количество измерений по формуле:

$$n = \left( \frac{t_{\alpha, n-1} \sqrt{S^2}}{\varepsilon} \right)^2. \quad (2.10)$$

Полученное значение  $n$  сравнивалось с  $n_0$ . При  $n_0 < n$  значение  $n_0$  увеличивалось на единицу, и проводилось еще одно измерение величины  $X$ . При  $n_0 \geq n$  измерения прекращались вследствие достижения заданной точности измерения величины  $X$ .

Использование схемы «последовательной выборки» позволило обеспечить заданную точность измерений при минимально необходимом объеме экспериментальных исследований.

Для измерения спектров поглощения исследуемых веществ использовался ИК-Фурье-спектрометр Nicolet Avatar 360 ESP со спектральным диапазоном измерений  $7400 - 375 \text{ см}^{-1}$ . Основным элементом прибора является двухлучевой интерферометр, имеющий предел абсолютной допускаемой погрешности шкалы волновых чисел  $\pm 0,01 \text{ см}^{-1}$ . Спектр строится по интервалам спектрального разрешения шкалы волновых чисел, равным 0,9. Прибор имеет возможность программной настройки параметров, в частности, числа сканирований при регистрации спектра. При этом результирующий спектр вычисляется как среднее по всем сканированиям.

При проведении измерений спектров, исходя из практики экспериментальной лаборатории для рассматриваемого типа приборов, число сканирований выбиралось равным 16. Такое число измерений гарантированно обеспечивает необходимую точность регистрации спектров в части значений волновых чисел максимумов полос поглощения –  $\Delta\varepsilon = 0.01$ .

Для измерения температуры использовались прибор Баумана-Фрома и ПТП-М с диапазоном измеряемых температур от  $-30$  до  $+150^{\circ}\text{C}$ , абсолютная погрешность  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ . При проведении экспериментальных исследований для обеспечения точности (2.10) количество измерений составляло не менее 5, при этом максимальное количество измерений не превышало 9.

В ходе проведения исследований необходимо оценить СКО разности (суммы) случайных величин, разности оптической плотности и среднего значения для четырех различных условий эксперимента, а также для относительной оптической плотности – отношения разностей оптических плотностей. Выведем формулы для расчета СКО данных функций случайных величин. Как известно [19], точность оценки случайной величины  $u = f(x, y, \dots, z)$  рассчитывается на основе формулы распространения погрешностей:

$$S_u^- = \sqrt{(df/dx)^2 S_x^2 + (df/dy)^2 S_y^2 + \dots + (df/dz)^2 S_z^2}. \quad (2.11)$$

На основе применения формулы (2.11) найдем выражения для СКО функций случайных величин, которые будем использовать в дальнейших исследованиях.

СКО разности (суммы) случайных величин будет определяться выражением

$$S_U = S_x \sqrt{2}, \quad (2.12)$$

$$\text{где } U = x \pm y; S_x = S_y = S.$$

Для разности оптической плотности и среднего значения для четырех различных условий эксперимента

$$\Delta A_2 = A_2 - \frac{A_1 + A_2 + A_3 + A_4}{4}, \quad (2.13)$$

при условии равенства точностей оценки каждого значения оптической плотности  $S_{A_1} = S_{A_2} = S_{A_3} = S_{A_4} = S$  среднее квадратическое отклонение определяется выражением

$$S_{\Delta A_2} = \frac{\sqrt{12}}{4} S \approx 0,866S. \quad (2.14)$$

Для относительной оптической плотности (отношения разностей оптических плотностей)

$$k = \frac{\Delta A_1}{\Delta A_2}, \quad (2.15)$$

с учетом

$$\frac{dk}{d\Delta A_1} = \frac{1}{\Delta A_2}; \quad \frac{dk}{d\Delta A_2} = -\frac{\Delta A_1}{(\Delta A_2)^2} \quad (2.16)$$

среднее квадратическое отклонение определяется выражением

$$S_k = S_{\Delta} \frac{\sqrt{1+k^2}}{\Delta A_2}, \quad (2.17)$$

где  $S_{\Delta} = S_{\Delta A_1} = S_{\Delta A_2}$  – СКО оценки разности значений оптической плотности.

### **Глава 3. Применение метода ИК-спектроскопии и способа обработки данных на основе анализа изменений относительных значений оптической плотности для изучения межкомпонентных взаимодействий в твердой фазе**

#### **3.1. ИК-спектроскопия модельных парных смесей после совместного растирания**

На этапе разработки лекарственного препарата необходимо выявлять несовместимость входящих в него компонентов и корректировать технологию производства для предотвращения нежелательных взаимодействий. В связи с тем, что рассматриваемая группа анальгезирующих, жаропонижающих и противовоспалительных препаратов представляет собой многокомпонентную смесь лекарственных веществ, относящихся к различным классам химических соединений, разработка методов оценки их качества является сложной задачей, которая может быть решена только с использованием современных инструментальных физико-химических методов анализа.

Инфракрасную спектроскопию широко применяют для идентификации веществ и определения их чистоты. Она позволяет изучать внутри- и межмолекулярные взаимодействия, характер химических связей, распределение зарядов в молекулах, фазовые превращения, кинетику химических реакций. Одним из предварительных этапов таких исследований является интерпретация спектров, т.е. установление формы нормальных колебаний, распределение колебательной энергии по степеням свободы [95]. В проводимом исследовании предварительным этапом является выделение значимых параметров, определяющих положение полос в спектрах и их интенсивность для дальнейшего выявления процессов межмолекулярной и внутримолекулярной нестабильности [96].



В ИК-спектре аскорбиновой кислоты (рис. 3.1, табл. А1 Приложения) высокоинтенсивная полоса  $1674\text{ см}^{-1}$  является характерной для лактонного кольца [111]. Интенсивные полосы в области  $3500 - 3200\text{ см}^{-1}$  соответствуют валентным колебаниям спиртовых гидроксильных групп. Максимумы поглощения  $1315\text{ см}^{-1}$ ,  $1023\text{ см}^{-1}$ , соответствующие колебаниям C–O–C - групп, валентные колебания –C–H связей  $2915\text{ см}^{-1}$ .

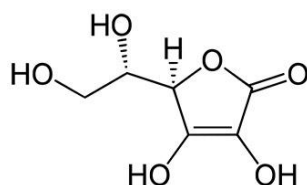


Рис. 3.1 – Структурная формула аскорбиновой кислоты

У ацетилсалициловой кислоты (рис. 3.2, табл. А2 Приложения) валентные колебания C=O и C–O связи сложноэфирной группы определяются полосами  $1748$  и  $1291\text{ см}^{-1}$  соответственно.

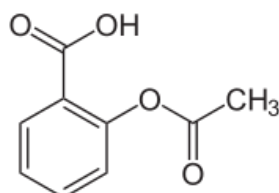


Рис. 3.2. Структурная формула ацетилсалициловой кислоты

При анализе спектра бендазола (рис. 3.3, табл. А3 Приложения) определяются характерные полосы вторичного амина (валентные колебания NH<sup>+</sup>)  $2708\text{ см}^{-1}$ ,  $2600\text{ см}^{-1}$ . Связь C=N в цикле отражена полосами  $1550$  и  $1602\text{ см}^{-1}$ .

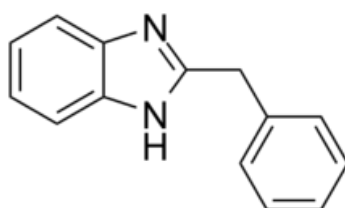


Рис. 3.3. Структурная формула бендазола

В ИК-спектре кофеина (рис. 3.4, табл. А4 Приложения) амидным группам пиримидинового цикла соответствуют интенсивные полосы 1693 и 1644  $\text{см}^{-1}$ . Полосы при 2954 и 3111  $\text{см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям N-метильных групп.

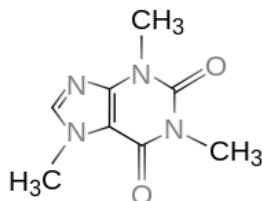


Рис. 3.4. Структурная формула кофеина

В ИК-спектре фенилэфрина гидрохлорида (рис. 3.5, табл. А5 Приложения) полосы при 3415 и 2798  $\text{см}^{-1}$  соответствуют колебаниям гидроксильных и аминогрупп, интенсивность полос снижена из-за водородных связей и протонирования.

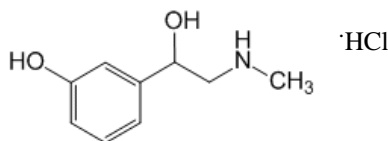


Рис. 3.5. Структурная формула фенилэфрина гидрохлорида

В ИК-спектре фенирамина малеата (рис. 3.6, табл. А6 Приложения) идентифицированы его функциональные группы. Ароматическая группа подтверждается максимумами 1582 и 1449  $\text{см}^{-1}$ . Валентные колебания двойной углерод-кислородной связи выявлены полосой 1689  $\text{см}^{-1}$ , и характеристичная полоса двойной связи в малеиновой кислоте – 1627  $\text{см}^{-1}$ .

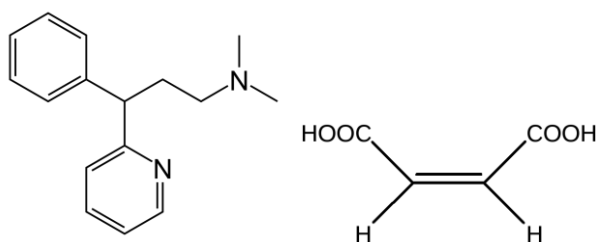


Рис. 3.6. Структурная формула фенирамина малеата

В ИК-спектре ГПЦ (рис. 3.7, табл. А7 Приложения) характерными являются полосы в области частот  $1150 - 1070 \text{ см}^{-1}$  (очень интенсивная полоса при  $1044 \text{ см}^{-1}$ ), соответствующие ацетальному фрагменту. Максимум поглощения  $3433 \text{ см}^{-1}$  следует отнести к гидроксильным группам.

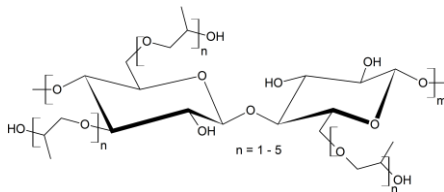


Рис. 3.7. Структурная формула ГПЦ

В ИК-спектре глицина (рис. 3.8, табл. А8 Приложения) полосы  $3150$ ,  $2606$  и  $1579$  относятся к протонированной аминогруппе цвиттер-иона. Сигналы  $1499$  и  $1410$  соответствуют валентным колебаниям углерод-кислородных связей карбоксилат-иона.

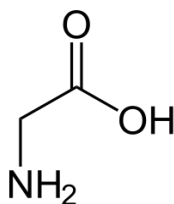


Рис. 3.8. Структурная формула глицина

В ИК-спектре дротаверина гидрохлорида (рис. А9, табл. А9 Приложения) простая эфирная группа ароматических соединений определяется по полосам в диапазоне волновых чисел  $1200 - 1300 \text{ см}^{-1}$ . Вторичная аминогруппа характеризуется валентными  $3469 \text{ см}^{-1}$  и деформационными колебаниями  $1500 \text{ см}^{-1}$ .

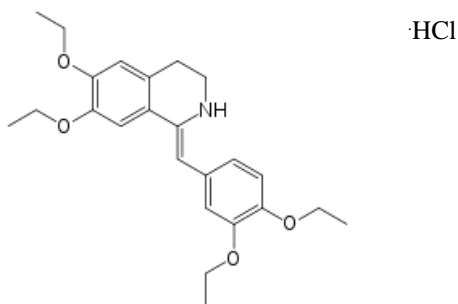


Рис. 3.9. Структурная формула дротаверина гидрохлорида

В ИК-спектре лимонной кислоты (рис. 3.10, табл. А10 Приложения) карбонильные группы отражаются полосой  $1688\text{ см}^{-1}$ , третичному гидроксиду соответствует полоса  $3285\text{ см}^{-1}$ , интенсивность полос в области  $2500 - 3500\text{ см}^{-1}$  понижена за счет водородных связей.

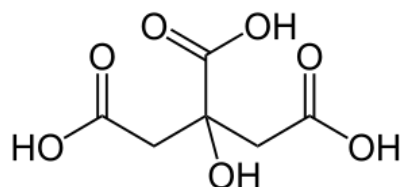


Рис. 3.10. Структурная формула лимонной кислоты

В ИК-спектре напроксена (рис. 3.11, табл. А11 Приложения) присутствует полоса  $1724\text{ см}^{-1}$ , отвечающая алкил-СООН связи.

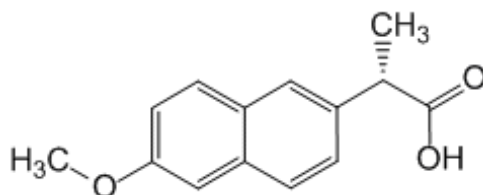


Рис. 3.11. Структурная формула напроксена

ИК-спектр парацетамола представлен на рисунке 3.12 и в таблице А12 Приложения. Полосы  $1648, 1607\text{ см}^{-1}$  соответствуют амидной группе. Валентное колебание С-О связи в фенольном гидроксиде дает полосу  $1220\text{ см}^{-1}$ .

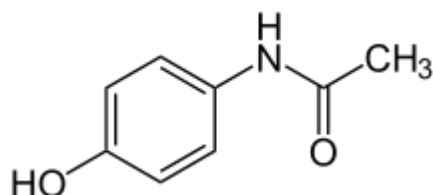


Рис. 3.12. Структурная формула парацетамола

Алифатический радикал кальция стеарата (рис. 3.13, табл. А13 Приложения) поглощает в диапазоне 2914 и 2847  $\text{см}^{-1}$ . Полоса 1660  $\text{см}^{-1}$  соответствует поглощению карбоксильной группы.

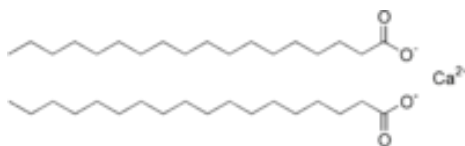


Рис. 3.13. Структурная формула стеарата кальция

В ИК-спектре яблочной кислоты (рис. 3.14, табл. А14 Приложения) карбонильные группы отражаются полосой 1731  $\text{см}^{-1}$ , вторичному гидроксилу соответствует полоса 3442  $\text{см}^{-1}$ .

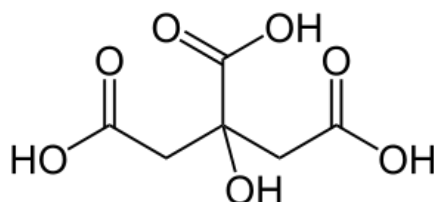


Рис. 3.14. Структурная формула яблочной кислоты

Для проведения исследований готовили парные модельные смеси 20 РСО (табл. 3.1), регистрировали их ИК-спектр и сравнивали его со спектром смеси, полученным методом моделирования, полученным с помощью стандартно приложения спектрометра OMNIC Specta Software. По различиям между этими спектрами делали вывод о межкомпонентном взаимодействии. Спектральные характеристики парных смесей были получены в эквимольном, эквимассовом и технологическом соотношении компонентов. Использование технологических соотношений показало малую информативность, ИК-спектры для эквимольных соотношений позволили повысить вероятность распознавания факта изменения структуры вещества.

Обнаружено, что совместное растирание некоторых пар субстанций сопровождалось увлажнением и расплавлением смеси при комнатной температуре. В частности, растирание фенирамина малеата с некоторыми органическими кислотами. При этом в ИК-спектре смеси фенирамина малеата и яблочной кислоты наблюдается выделение отдельных полос 2981 и 2879  $\text{см}^{-1}$  в пределах широкой полосы яблочной кислоты, сложение полос

фенирамина малеата 1448 и 1432 в полосу 1441  $\text{см}^{-1}$ , появление полосы 1830  $\text{см}^{-1}$ . Анализ рисунка 3.15 показывает, что на спектре смеси фенирамина малеата с аскорбиновой кислотой после совместного растирания проявляются множественные (в области 1750, 1680-1620, 1420-1480  $\text{см}^{-1}$ ) отклонения от модельного спектра, полученного суммированием исходных спектров чистых веществ. В частности, в спектре смеси отсутствуют полосы аскорбиновой кислоты при 1653  $\text{см}^{-1}$ , 1497  $\text{см}^{-1}$ , 1273  $\text{см}^{-1}$ , 1220  $\text{см}^{-1}$ , 1043  $\text{см}^{-1}$  [97].

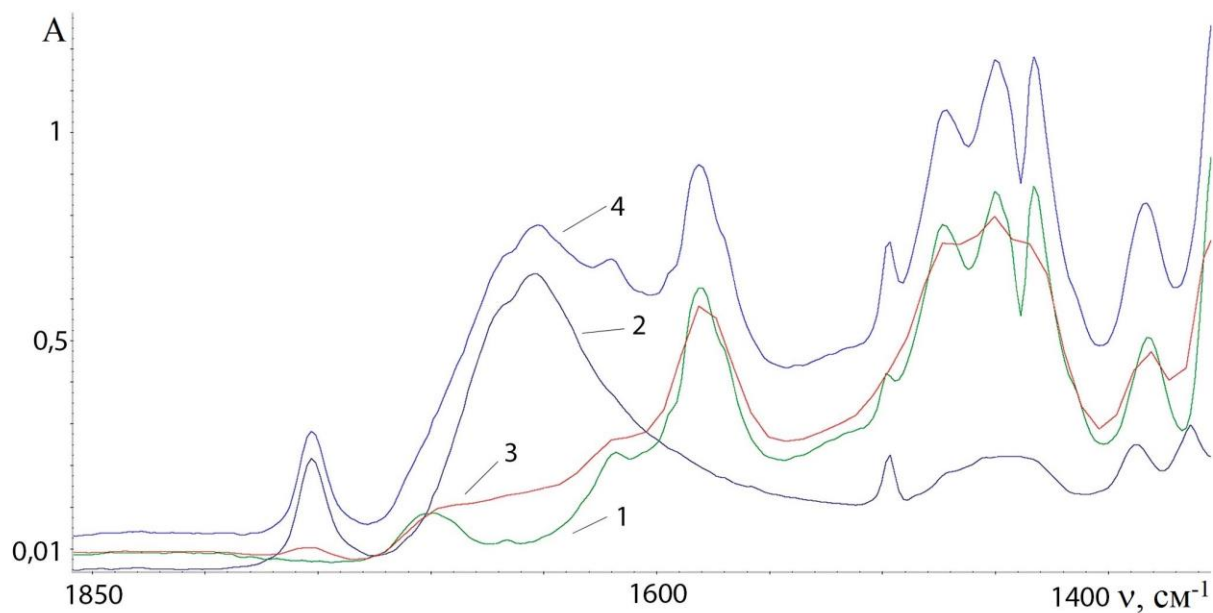
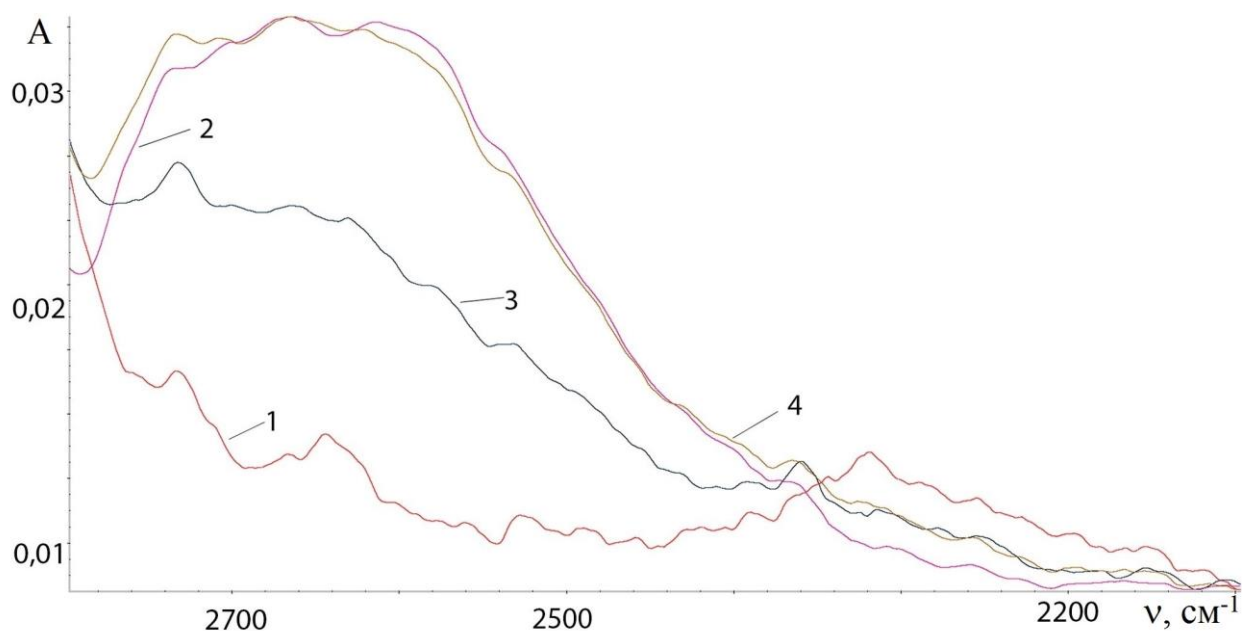


Рис. 3.15. ИК-спектры фармацевтических субстанций в диапазоне 1850-1350  $\text{см}^{-1}$ :

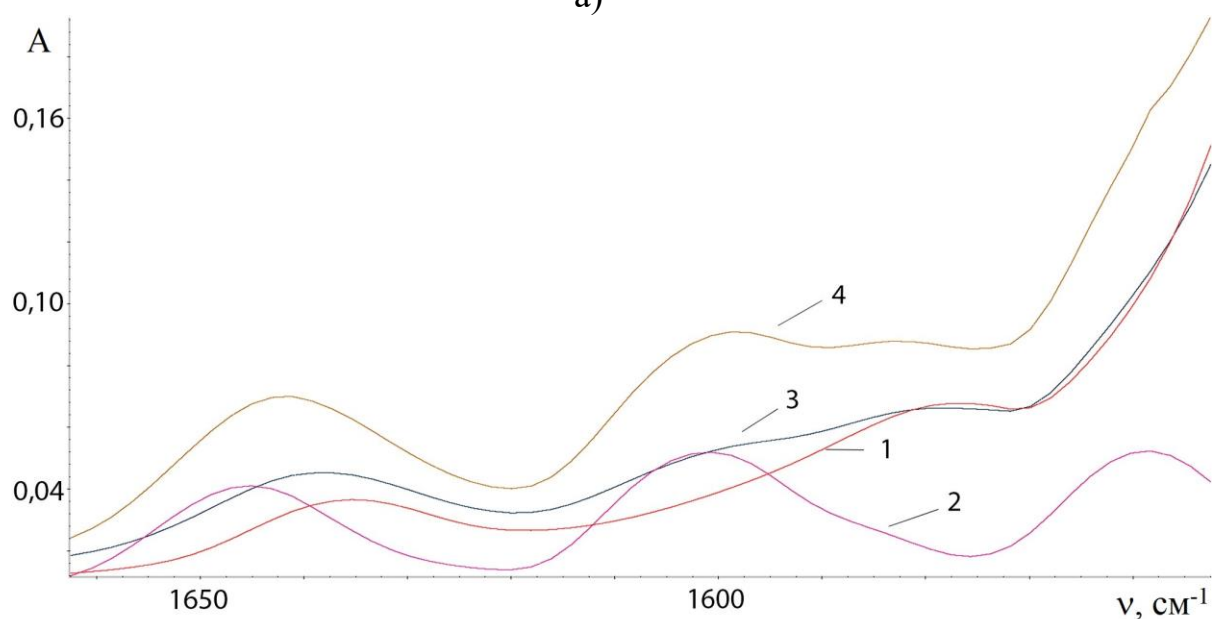
1 – фенирамина малеата, 2 – аскорбиновой кислоты, 3 – смеси аскорбиновой кислоты и фенирамина малеата, 4 – моделирование спектра смеси аскорбиновой кислоты и фенирамина малеата

Смеси, содержащие дротаверина гидрохлорид, также показали различия спектров смеси и спектра, полученного методом моделирования.

В спектре смеси дротаверина гидрохлорида и магния стеарата отсутствуют полосы дротаверина гидрохлорида  $2660\text{ см}^{-1}$ ,  $1646\text{ см}^{-1}$ ,  $1603\text{ см}^{-1}$ , в спектре смеси дротаверина гидрохлорида и напроксена отсутствуют полосы дротаверина гидрохлорида при  $3470\text{ см}^{-1}$ ,  $3437\text{ см}^{-1}$  (рис. 3.16).



а)



б)

Рис. 3.16. ИК-спектры фармацевтических субстанций в диапазоне:  
а)  $2800 - 2100\text{ см}^{-1}$ ; б)  $1660 - 1550\text{ см}^{-1}$   
(1 – магния стеарат, 2 – дротаверина гидрохлорид,  
3 – смеси магния стеарата и дротаверина гидрохлорида,  
4 – моделирование спектра смеси магния стеарата и дротаверина гидрохлорида).

В результате исследования были выявлены две группы парных смесей: не имеющих разницы между спектром смеси после совместного растирания и моделированным спектром и смесей, в спектре которых после растирания выявлены отклонения с вероятностью процессов взаимодействия в твердых системах выше  $3S$ .

Так как технологические процессы часто сопровождаются нагреванием смесей, что может увеличить вероятность межмолекулярных процессов, в дальнейшем парные смеси подвергли выдерживанию при повышенной, но не достигающей плавления субстанций, температуре.

### **3.2. Выявление межкомпонентного взаимодействия в условиях температурного стресса (моделирование технологических процессов)**

Выявление межкомпонентного взаимодействия в условиях температурного стресса проводилось по методике, приведенной в главе 2.2.1. Для моделирования технологических процессов использовали методику воздействия стресс-факторов. В данном случае – выдерживание смеси при температуре  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 8 часов с дальнейшим охлаждением. Спектр реальной смеси полученный после ее нагрева сравнивали с результатом моделирования суммарного спектра рассчитанным исходя из условия отсутствия взаимодействия между компонентами, в программном комплексе OMNIC Spectra Software. Выявление узких участков спектров, на которых различия достигали погрешности выше  $3S$ , оценено как обнаружение процессов взаимодействия в твердых системах. В выявленных участках характеристических частот проведены идентификация и последующий анализ компонентности смеси.

ИК-спектр охлажденной смеси стеарата кальция и ацетилсалициловой кислоты, а также индивидуальные ИК-спектры компонентов и моделирование спектра смеси приведены на рисунках 3.17. и 3.18.



В частности, были выявлены значительные смещения в области характеристичных полос в смеси «ацетилсалициловая кислота – стеарата кальция». При нагревании усиливаются изменения в областях, характерных для поглощения карбоксильной группы, межмолекулярных водородных связей, например, 2950 – 2650, 1660, 1573, 1539  $\text{см}^{-1}$  [98].

Изменения в ИК-спектре смеси ацетилсалициловая кислота и поливинилпирролидон относительно спектра, полученного методом моделирования, находятся в областях, характерных для поглощения сложноэфирной группы. В смеси ацетилсалициловой кислоты и стеарата кальция наблюдается изменение в областях, характерных для поглощения карбоксильной группы, межмолекулярных водородных связей.

В ИК-спектре модельной смеси напроксена и магния стеарата наблюдается отсутствие полос 2881  $\text{см}^{-1}$ , 2581  $\text{см}^{-1}$ . Смещения полос позволяют предположить появление новых связей, приводящих к изменению стабильности структур лекарственных средств. Судя по изменениям в ИК-спектре смеси относительно ИК-спектра напроксена, вещество подвергается кислотному разложению в присутствии анионов слабых кислот (малеат, стеарат).

ИК-спектры парацетамола, лимонной кислоты и их смеси приведены на рисунках 3.19 и 3.20. ИК-спектр, зарегистрированный после нагревания смеси до 100°C, идентичен смоделированному спектру смеси парацетамола и лимонной кислоты. По изменениям ИК-спектра смеси до нагревания можно предположить о повышении гигроскопичности механической смеси, что повлияет на технологические параметры и может привести к дальнейшим деструктивным процессам [99].

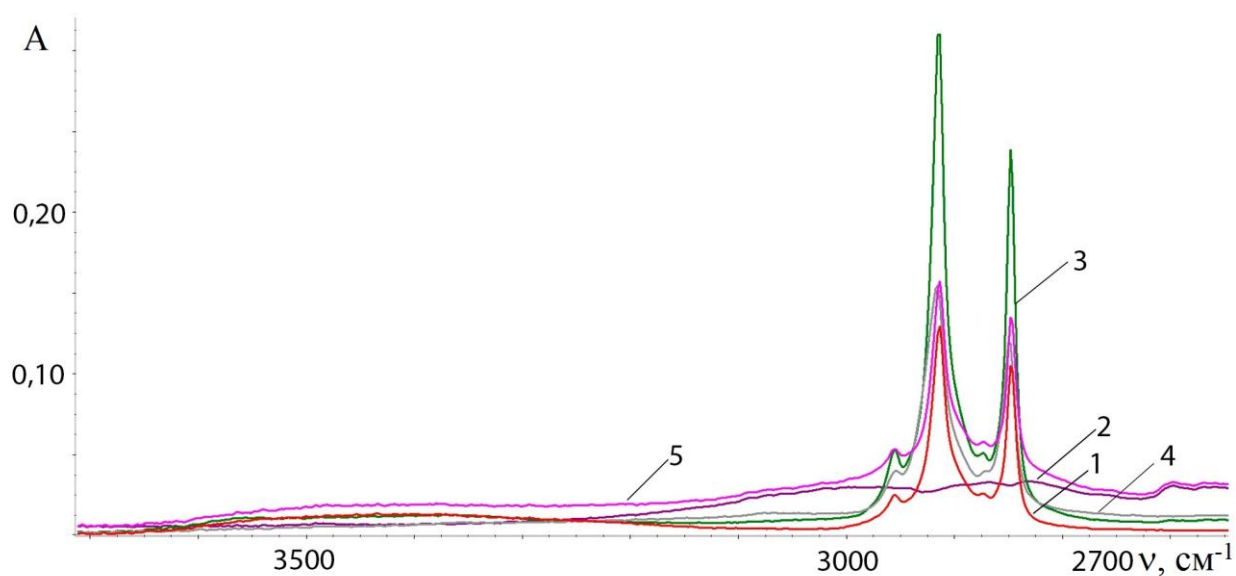
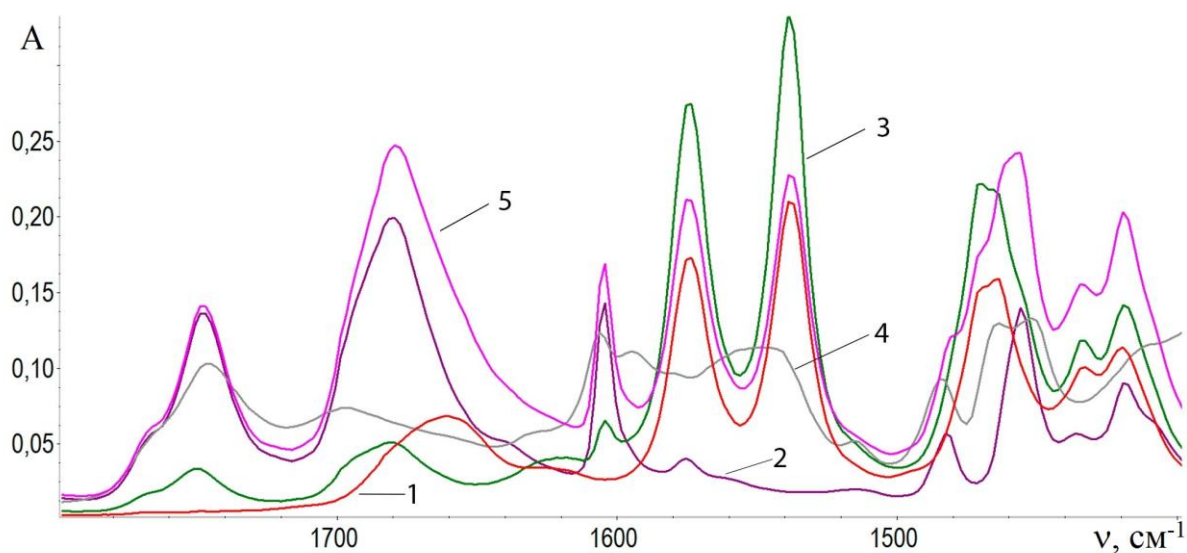
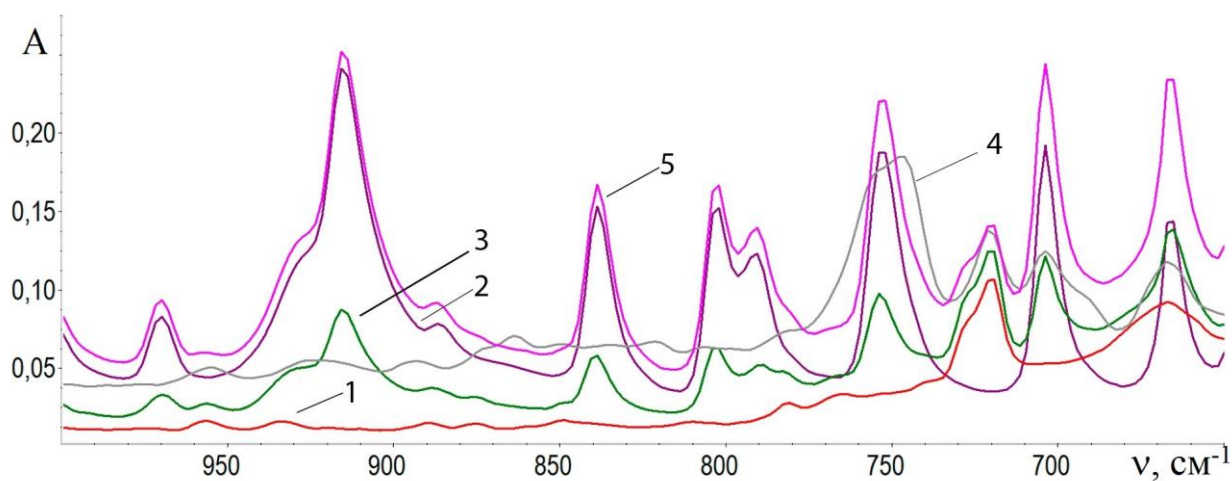


Рис. 3.17. ИК-спектры фармацевтических субстанций в области 3710 – 2650  $\text{cm}^{-1}$

(1 – стеарата кальция, 2 – ацетилсалициловой кислоты,  
3 – спектр смеси стеарата кальция и ацетилсалициловой кислоты,  
4 – спектр смеси стеарата кальция и ацетилсалициловой кислоты после  
нагревания,  
5 – моделирование спектра смеси стеарата кальция и  
ацетилсалициловой кислоты).



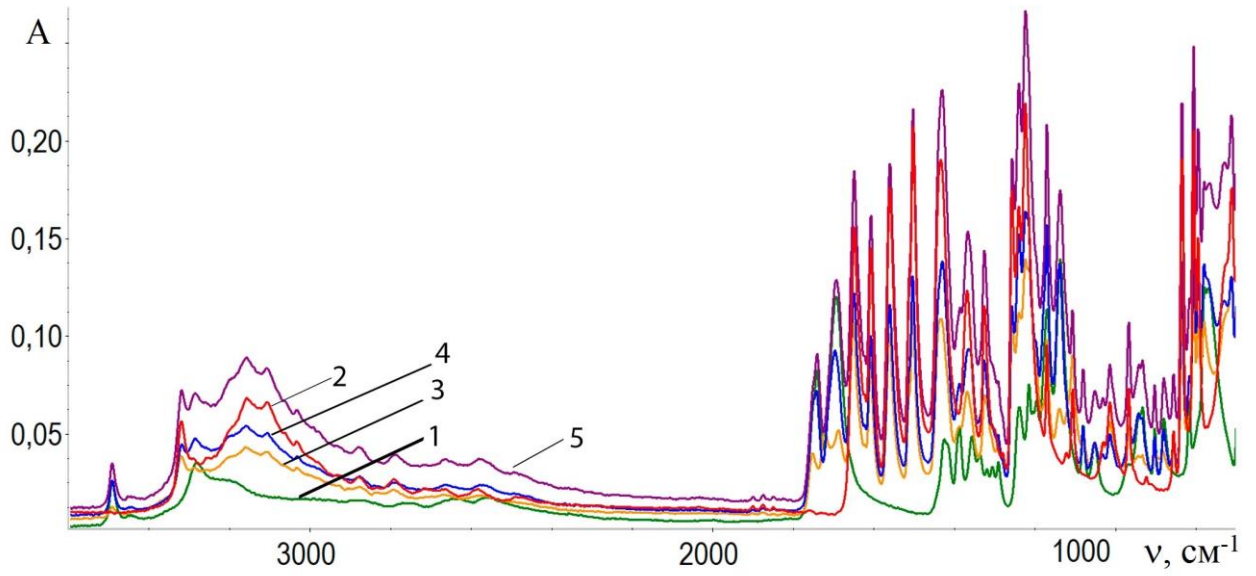
а)



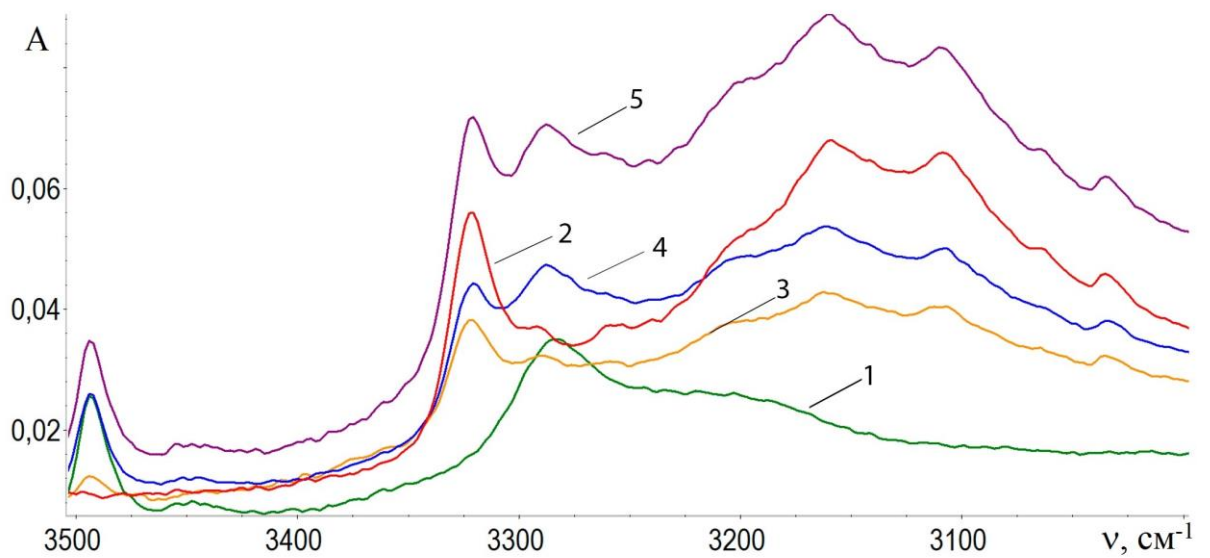
б)

Рис. 3.18. ИК-спектры фармацевтических субстанций в области: а)  $1800-1400\text{ см}^{-1}$  б)  $1000-650\text{ см}^{-1}$

(1 – стеарата кальция, 2 – ацетилсалициловой кислоты,  
 3 – спектр смеси стеарата кальция и ацетилсалициловой кислоты,  
 4 – спектр смеси стеарата кальция и ацетилсалициловой кислоты  
 после нагревания,  
 5 – моделирование спектра смеси стеарата кальция и  
 ацетилсалициловой кислоты).



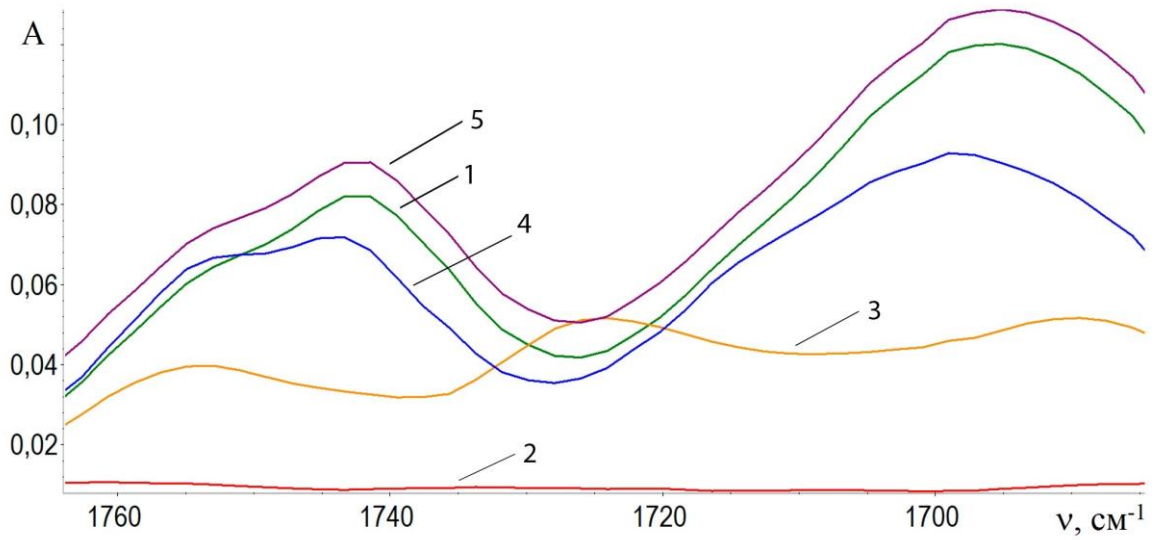
a)



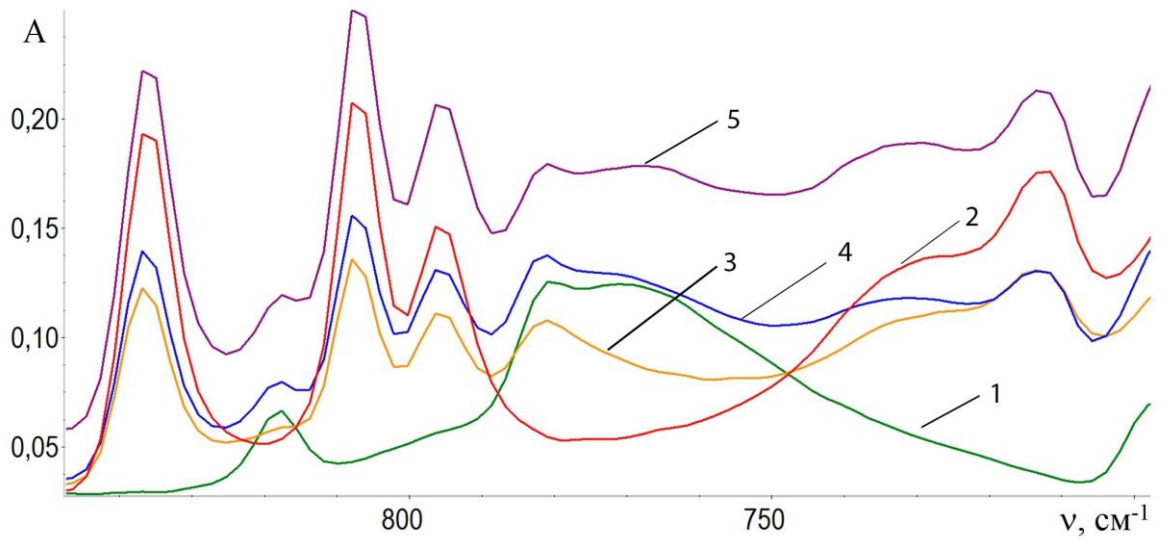
б)

Рис. 3.19. ИК-спектры фармацевтических субстанций в диапазоне волновых чисел: а)  $3600 - 700 \text{ cm}^{-1}$ ; б)  $3500 - 3000 \text{ cm}^{-1}$

(1 – лимонная кислота, 2 – парацетамол,  
3 – спектр модельной смеси парацетамола и лимонной кислоты,  
4 – спектр модельной смеси после нагревания,  
5 – моделирование спектра смеси парацетамола и лимонной кислоты).



a)



б)

Рис. 3.20. ИК-спектры фармацевтических субстанций в диапазоне волновых чисел: а)  $1760 - 1690 \text{ cm}^{-1}$ ; б)  $850 - 700 \text{ cm}^{-1}$

(1 – лимонная кислота,

2 – парацетамол,

3 – спектр модельной смеси парацетамола и лимонной кислоты,

4 – спектр модельной смеси после нагревания,

5 – моделирование спектра смеси парацетамола и лимонной кислоты).

Модельная смесь напроксена и стеарата магния расплавилась при нагревании ниже температуры плавления компонентов.

В модельной смеси парацетамола и стеарата кальция наблюдается изменение в областях, характерных для поглощения гидроксильной группы стеариновой кислоты и межмолекулярных водородных связей [100].

Выявленные смещения и/или изменения значения оптической плотности максимумов в ИК-спектрах модельных смесей относительно спектра, полученного методом моделирования, оценены как вероятное взаимодействие при совместном истирании и нагревании компонентов. Результаты исследования представлены в таблице 3.1.

Наименьшую стабильность среди вспомогательных субстанций проявили лимонная кислота и магния стеарат. Наименее стабильным среди лекарственных субстанций оказался фенирамина малеат.

В дальнейшем была выделена еще одна группа пар, в спектре которых после нагревания выявлены отклонения от моделированного спектра. Получена первоначальная информация о возможных процессах в твердой фазе, которые могут проявляться после механического (совместное растирание) и/или теплового воздействия. В связи с тем, что данные действия имитируют технологические процессы, то растирание и нагревание смесей являются необходимыми этапами исследования межкомпонентных процессов в твердых фазах. При этом возможно проведение анализа больших партий проб в режиме скрининговых исследований методом ИК-спектроскопии.

Таблица 3.1. Различия в ИК-спектрах, полученных методом моделирования и ИК-спектрах смесей, а также по итогам исследования субстанций, входящих в состав многокомпонентных жаропонижающих противовоспалительных препаратов

Компоненты пар	Наличие различий							
	Дрогаверин	Бендазол	Напроксен	Фенирамина малеат	Ацетил-салициловая кислота	Парацетамол	Аскорбиновая кислота	Фенилэфрин
Магния стеарат	+		+		+	+		
Лимонная кислота	+			+		+		+
ГПЦ (Клуцил)	+		+	+				
Натрия кроскармеллоза	+	+						
Фенирамина малеат			+				+	
Пропифеназон		+						
Парацетамол		+						
фенилэфрин							+	
ПВП					+			
Малеиновая кислота			+					
Глицин		+						
Кальция фосфат							+	
Натрия цитрат				+				

### 3.3. Применение нового алгоритма анализа ИК-спектров критических пар

Для пар, в спектре которых наблюдались отклонения от моделированного спектра, проведено дальнейшее исследование.

В качестве прототипов для исследования количества компонентов в системе использовались матричные методы анализа Уоллеса – Каца и Симондса – Кенкара, основанные на принципе аддитивности. В расчетах использовались оптические плотности единичных измерений на одной и той же длине волны для вещества, нагретого до разных температур  $A_1 \dots A_i$ .

Модельные смеси в эквимольном соотношении нагревали до температур 50, 90 и 115°C, выдерживали и охлаждали. Для каждой парной смеси в температурном ряду получали спектральные кривые.

Исследование изменений характера связей и количества компонентов в системе при нагревании проводили на основе алгоритма декомпозиции данных ИК-спектроскопии. В качестве основного инструмента предложен графический способ определения компонентности. Способ позволяет выявлять изменения химической структуры и заключается в построении графика в координатах «относительная оптическая плотность – температура нагрева смеси». Точки на графике представляют собой относительную оптическую плотность смеси:

$$k = \Delta A_n / \Delta A_2 = ((A_n - A_{cp}) / (A_2 - A_{cp})), \quad (3.1)$$

где  $A_1$  – оптическая плотность смеси без температурного воздействия (20°C);

$A_n$  – оптическая плотность после выдерживания при  $n$ -ой температуре в течении 8 часов с последующим охлаждением ( $A_2$  – после выдерживания при температуре 50°C,  $A_3$  – после выдерживания при температуре 90°C,  $A_4$  – после выдерживания при температуре 115°C);

$A_1, A_i, \dots, A_n$  – оптические плотности единичных измерений на одной и той же длине волны для *различных температур нагрева*;

$A_{cp}$  – сумма всех  $A_i$  деленная на число точек.

В выражении (3.1) заложена двухэтапная процедура проверки компонентности смеси. Первый этап заключается в нахождении среднего значения оптической плотности и вычитании из значения каждого  $i$ -того спектра значение «среднего». Данный этап эквивалентен приведению  $n$ -компонентной смеси к однокомпонентной. Второй этап заключается в делении каждого столбца на второй элемент этого же столбца. Этот этап является тестом на однокомпонентность, заключающимся в проверке того, что отношение оптических плотностей однокомпонентной системы при любой длине волны постоянно в пределах погрешности эксперимента. Предложенная процедура, в



отличие от стандартного общепринятого анализа спектральных численных значений оптических плотностей в характеристической области частот позволяет индивидуализировать значения поглощения по отношению к количеству независимых компонентов по сопоставлению графических зависимостей  $A(t)$  для смесей при различных численных значениях длин волн на предмет выявления графического сходства или различия, что и выявляет компонентность системы. Пример расчета отдельных значений относительной оптической плотности приведен в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Пример расчета значений относительной оптической плотности ( $\Delta A_i/\Delta A_2$ ) полос поглощения фенирамина малеата

$\nu, \text{см}^{-1}$	$A_1$	$A_2$	$A_3$	$A_4$	$A_{cp}$	$\frac{A_1 - A_{cp}}{A_2 - A_{cp}}$	$\frac{A_2 - A_{cp}}{A_2 - A_{cp}}$	$\frac{A_3 - A_{cp}}{A_2 - A_{cp}}$	$\frac{A_4 - A_{cp}}{A_2 - A_{cp}}$
867,4	0,976	0,620	0,500	0,213	0,577	9,40	1	-1,82	-8,57
887,2	0,236	0,230	0,186	0,166	0,210	1,68	1	-1,55	-2,85
908,1	0,127	0,109	0,104	0,077	0,104	5,24	1	-0,084	-6,16
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

Для интерпретации ИК-спектра фенирамина малеата графическим способом рассмотрены характеристические участки третичного алифатического азота ( $1621 - 1557 \text{ см}^{-1}$ ) и пиридинового азота ( $930 - 860 \text{ см}^{-1}$ ). ИК-спектры фенирамина малеата в области  $1621 - 1557 \text{ см}^{-1}$  (а) и  $930 - 860 \text{ см}^{-1}$  (б) для различных значений температуры нагревания, приведенные на рисунке 3.21. Температурные границы выбраны, исходя из температур плавления вещества.

В качестве базового выбран спектр вещества при  $50^\circ\text{C}$ . Результаты обработки в выбранных системах координат представлены на рисунке 3.22.

Анализ полученных результатов показывает следующее. В предложенной системе координат ( $\Delta A_n/\Delta A_2$ ) графики прироста оптической плотности после нагревания (рис. 3.22а) имеют совпадение общей тенденции поведения. Подобие в характеристических областях диапазона волновых чисел  $1621 - 1557 \text{ см}^{-1}$  свидетельствует о присутствии третичного

алифатического азота, для которого данный участок является характеристическим, в виде двух форм – основания фенирамина и соли фенирамина малеата [109].

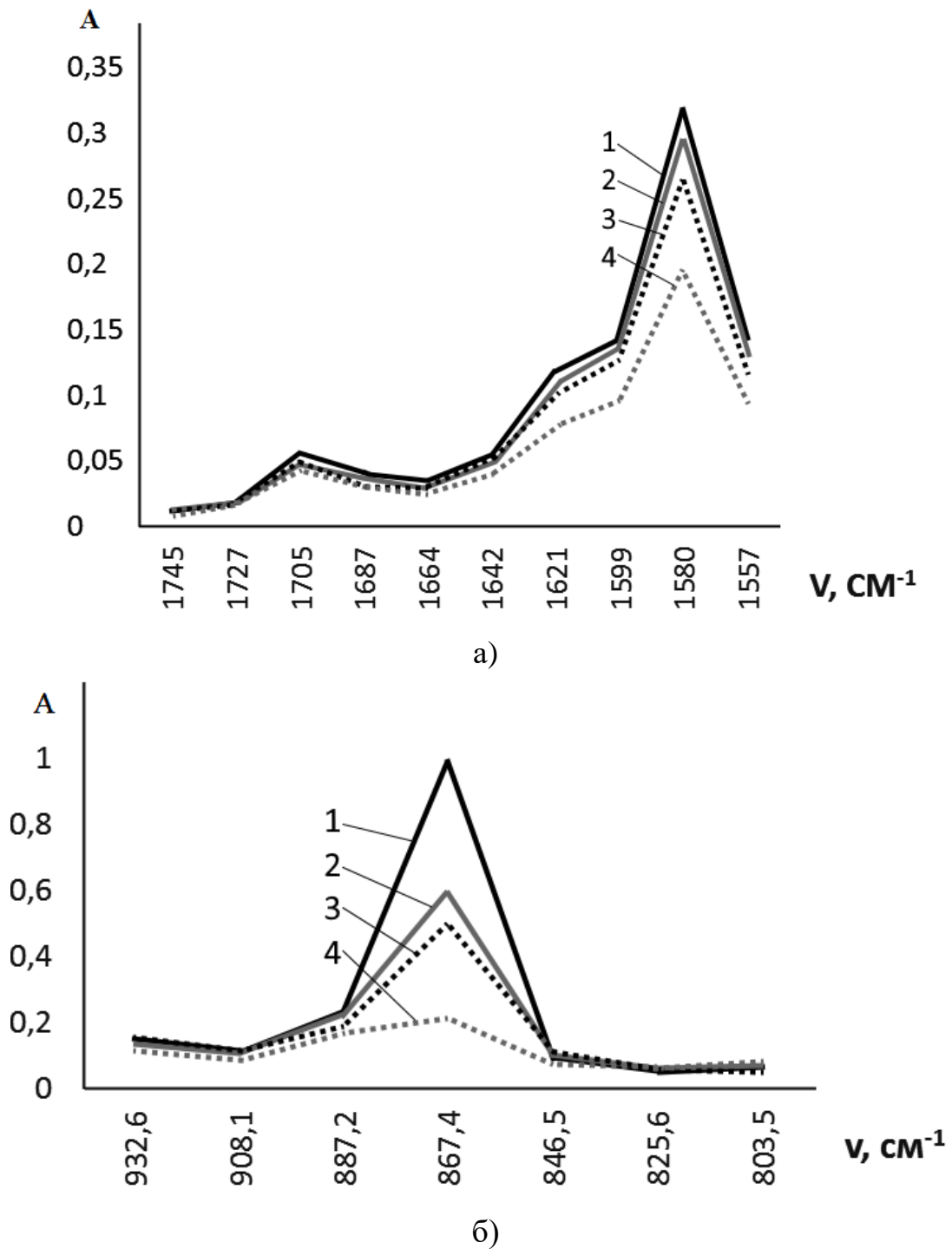
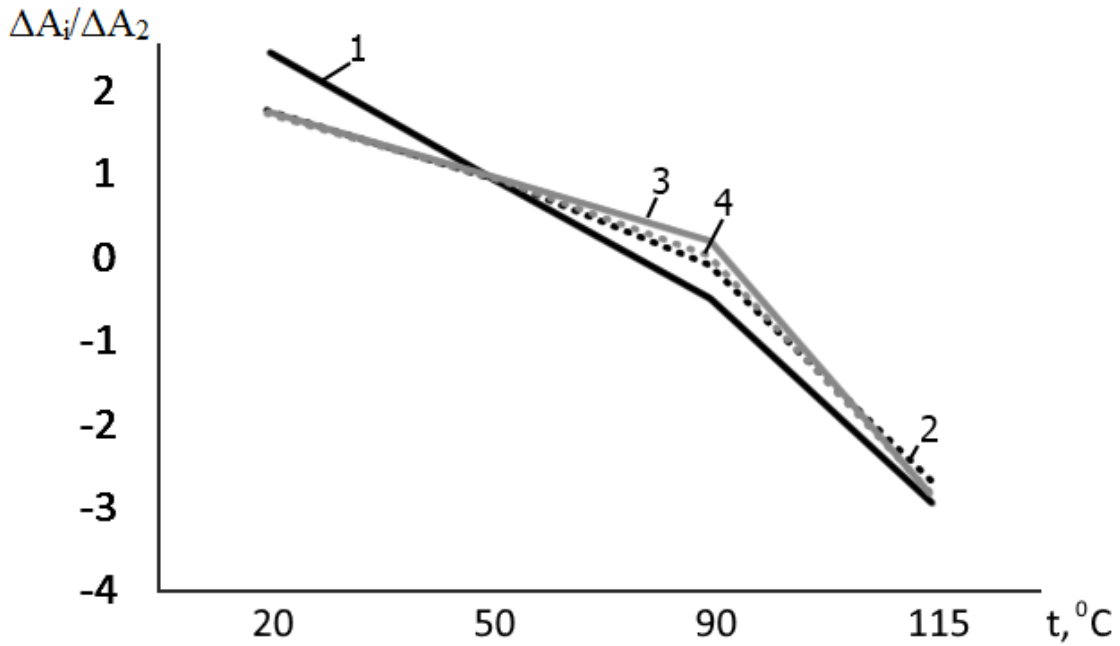
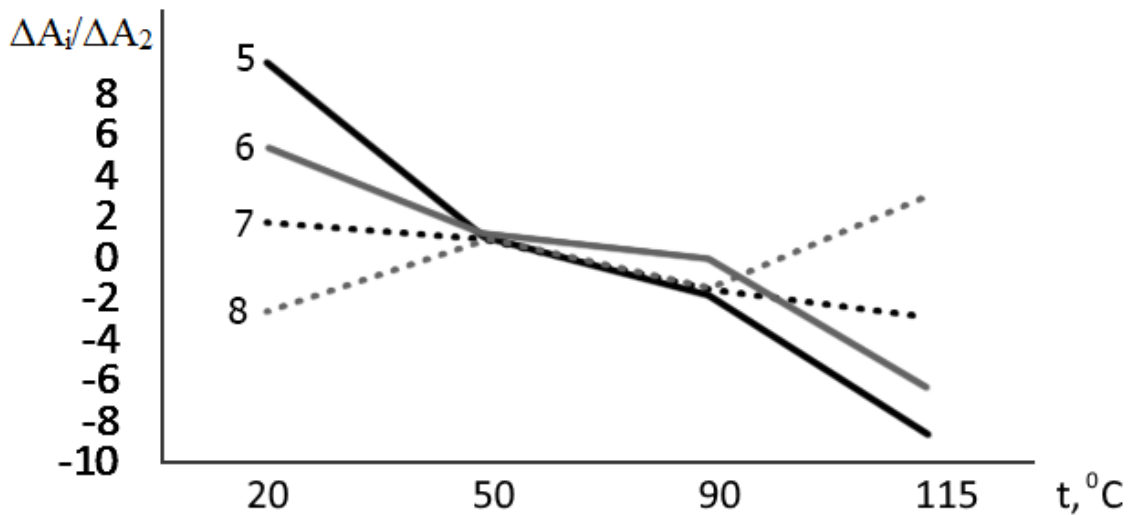


Рис. 3.21 ИК-спектры фенирамина малеата в области 1621 – 1557  $\text{cm}^{-1}$  (а) и 930 – 860  $\text{cm}^{-1}$  (б) для различных значений температуры нагревания (1 – 20°C, 2 – 50°C, 3 – 90°C, 4 – 115°C)



а)



б)

Рис. 3.22. Относительная оптическая плотность фенирамина малеата при различных условиях нагревания для различных значений волновых чисел в диапазонах  $1621 - 1557 \text{ см}^{-1}$  (а) и  $930 - 860 \text{ см}^{-1}$  (б) (1 –  $1557 \text{ см}^{-1}$ , 2 –  $1580 \text{ см}^{-1}$ , 3 –  $1599 \text{ см}^{-1}$ , 4 –  $1621 \text{ см}^{-1}$ , 5 –  $867,4 \text{ см}^{-1}$ , 6 –  $887,2 \text{ см}^{-1}$ , 7 –  $908,1 \text{ см}^{-1}$ , 8 –  $932,6 \text{ см}^{-1}$ )

На характеристическом участке спектра  $930 - 860 \text{ см}^{-1}$  (рисунок 3.22б) по графическому анализу различий в поведении зависимостей установлена следующая закономерность: с повышением температуры пиридиновый азот фенирамина малеата образует электронную структуру отличную от той, что у

него была в фенирамина малеате и фенираmine, что объясняет увеличение количества компонентов.

Для оценки числа компонентов в смеси использован метод Уоллеса-Каца. Данный метод базируется на том, что задача определения числа компонентов смеси сводится к определению минимального числа спектров, линейная комбинация которых обеспечивает представление любой из семейства полученных спектральных кривых. При этом ранг матрицы оптических плотностей позволяет оценить нижнюю границу числа компонентов в системе.

В качестве примера приведены результаты расчетов на участке области частот третичного алифатического азота ( $1621 - 1557 \text{ см}^{-1}$ ) и пиридинового азота фенирамина малеата ( $930 - 860 \text{ см}^{-1}$ ).

В таблице 3.3 представлены исходные значения оптической плотности фенирамина и фенирамина малеата на участке области пространственных частот (волновых чисел) третичного алифатического азота для четырех значений температуры нагревания и четырех различных частот.

Таблица 3.3. Исходные значения оптической плотности на участке области частот третичного алифатического азота ( $1621 - 1557 \text{ см}^{-1}$ ).

$\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Фенирамин А	Фенирамина малеат А			
		20°C	50°C	90°C	115°C
1557	0,087	0,142	0,130	0,116	0,095
1580	0,160	0,319	0,297	0,267	0,196
1599	0,125	0,143	0,136	0,128	0,096
1621	0,076	0,117	0,110	0,101	0,075

Результирующие матрицы рассчитываются по методу Уоллеса-Каца без учета и с учетом столбца исходных данных для фенирамина. Согласно используемому методу дальнейшее преобразование матриц прекращается

при выполнении условия для  $n$ -го концевое диагонального элемента  $I_{nn} < 3 \cdot S_{nn}$ , где  $S$  – матрица накопления погрешностей. При этом ранг матрицы равен  $n-1$ .

Результирующая преобразованная матрица оптической плотности растворов на участке области частот третичного алифатического азота (1621 – 1557  $\text{см}^{-1}$ ) по методу Уоллеса – Каца без учета данных для фенирамина будет иметь вид:

$$A' = \begin{pmatrix} 0,319 & 0,297 & 0,267 & 0,196 \\ 0,000 & -0,002 & -0,003 & -0,008 \\ 0,000 & 0,003 & 0,008 & 0,008 \\ 0,000 & 0,001 & 0,003 & 0,003 \end{pmatrix}$$

Результирующая преобразованная матрица оптической плотности растворов на участке области частот третичного алифатического азота (1621 – 1557  $\text{см}^{-1}$ ) по методу Уоллеса – Каца с учетом данных для фенирамина:

$$A'' = \begin{pmatrix} 0,319 & 0,160 & 0,297 & 0,267 & 0,196 \\ 0,000 & 0,053 & 0,003 & 0,008 & 0,008 \\ 0,000 & 0,000 & -0,003 & -0,005 & 0,005 \\ 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,000 \end{pmatrix}$$

В результате расчетов установлено, что ранг матрицы оптической плотности растворов на участке области частот третичного алифатического азота (1915 – 2016  $\text{см}^{-1}$ ) без учета данных для фенирамина равен 1 (матрица  $A'$ ). С учетом данных для фенирамина ранг результирующей матрицы равен 2 (матрица  $A''$ ).

Аналогичные расчеты проведены для области частот пиридинового азота фенирамина малеата (930 – 860  $\text{см}^{-1}$ ).

В таблице 3.4 представлены исходные значения оптической плотности фенирамина и фенирамина малеата на участке области пространственных частот (волновых чисел) пиридинового азота для четырех значений температуры нагревания и четырех различных частот.

Таблица 3.4. Исходные значения оптической плотности на участке области частот пиридинового азота (908,1 – 825,6 см<sup>-1</sup>)

Частота, см <sup>-1</sup>	Фенирамин D	Фенирамина малеат D			
		20°C	50°C	90°C	115°C
867,4	0,364	0,976	0,620	0,500	0,213
887,2	0,237	0,236	0,226	0,186	0,166
908,1	0,182	0,128	0,109	0,104	0,077
932,6	0,172	0,162	0,136	0,155	0,120

Результирующая преобразованная матрица оптической плотности растворов на участке области частот пиридинового азота (908,1 – 825,6 см<sup>-1</sup>) по методу Уоллеса – Каца без учета данных для фенирамина будет иметь вид:

$$\mathbf{A}'_1 = \begin{pmatrix} 0,976 & 0,620 & 0,500 & 0,213 \\ 0,000 & 0,076 & 0,065 & 0,114 \\ 0,000 & 0,000 & 0,044 & 0,035 \\ 0,000 & 0,000 & 0,000 & -0,004 \end{pmatrix}$$

Результирующая преобразованная матрица оптической плотности растворов на участке области частот пиридинового азота (908,1 – 825,6 см<sup>-1</sup>) по методу Уоллеса – Каца с учетом данных для фенирамина:

$$\mathbf{A}''_1 = \begin{pmatrix} 0,976 & 0,364 & 0,620 & 0,500 & 0,213 \\ 0,000 & 0,149 & 0,076 & 0,065 & 0,114 \\ 0,000 & 0,000 & 0,054 & 0,020 & 0,041 \\ 0,000 & 0,000 & 0,000 & 0,024 & -0,023 \end{pmatrix}$$

В результате расчетов установлено, что ранг матрицы относительной оптической плотности растворов на участке области частот пиридинового азота (908,1 – 825,6 см<sup>-1</sup>) без учета данных для фенирамина равен 3 (матрица  $\mathbf{A}'_1$ ). С учетом данных для фенирамина ранг результирующей матрицы равен 4 (матрица  $\mathbf{A}''_1$ ).

Таким образом, установлено следующее:

в результате применения графического метода выявления изменения химической структуры установлено подобие поведения относительной оптической плотности для диапазона  $1621 - 1557 \text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует о присутствии в данном диапазоне характеристических частот фенирамина малеата в виде двух равновесных поглощающих конформационных форм – фенирамина и соли третичного амина. Данные выводы подтверждаются результатами оценки числа компонентов методом Уоллеса-Каца на основе расчета ранга матрицы оптической плотности (равен 2 с учетом данных для фенирамина);

в диапазоне  $930-860 \text{ см}^{-1}$  поведение зависимостей относительной оптической плотности показывает значительное отличие полученных значений для различных диапазонов частот, что свидетельствует о наличии более двух компонентов в смеси: фенирамина и предположительно его солевых форм, в том числе по пиридиновому азоту, что подтверждается значениями ранга матрицы оптической плотности больше двух;

совместный анализ графическим методом и определение числа компонентов по рангу матрицы оптических плотностей для характеристических частот позволяет сделать вывод о структурной динамике компонентов изучаемой системы.

Проведен ИК-анализ смеси напроксена и фенирамина малеата и сопоставлен со спектром, полученным методом моделирования – напроксена и фенирамина малеата (рис. 3.23).

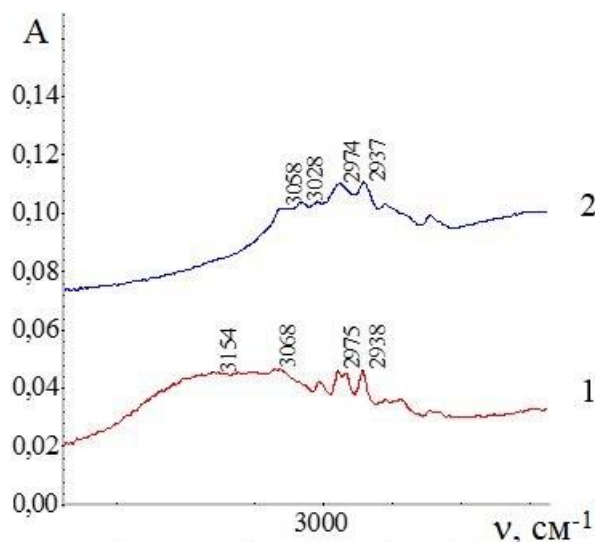


Рис. 3.23 ИК-спектр в диапазоне волновых чисел 3400 – 2400  $\text{cm}^{-1}$  (1 - смеси напроксена и фенирамина малеата, 2 - ИК-спектр напроксена и фенирамина малеата, полученный методом моделирования)

Основное изменение в экспериментальном ИК-спектре смеси напроксена и фенирамина малеата относительно теоретического заключается в появлении полос поглощения с волновым числом 3058 и 3028  $\text{cm}^{-1}$ , что соответствует характеристичному диапазону водородной связи внутрикомплексных соединений (рис. 3.24). Данные результаты подтверждаются сведениями о константах диссоциации субстанций:  $\text{pK}_a$  (напроксена)=4,15 [84, 112],  $\text{pK}$  (алифатического азота фенирамина) = 9,23,  $\text{pK}$  (ароматического азота фенирамина) = 4,0 [85] и малеиновой кислоты  $\text{pK}_{a1}$  = 1,92 и  $\text{pK}_{a2}$  = 6,23 [86].

Аналогичные исследования были проведены для смеси фенирамина малеат – лимонная кислота (рис. 3.25).



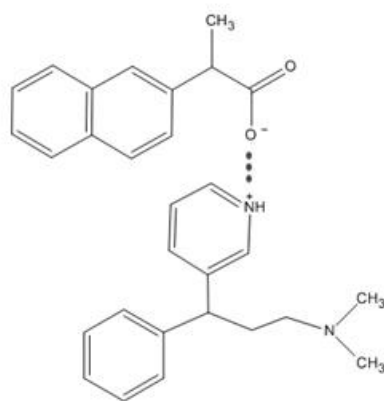


Рис. 3.24 Водородная связь в системе напроксен - фенирамин

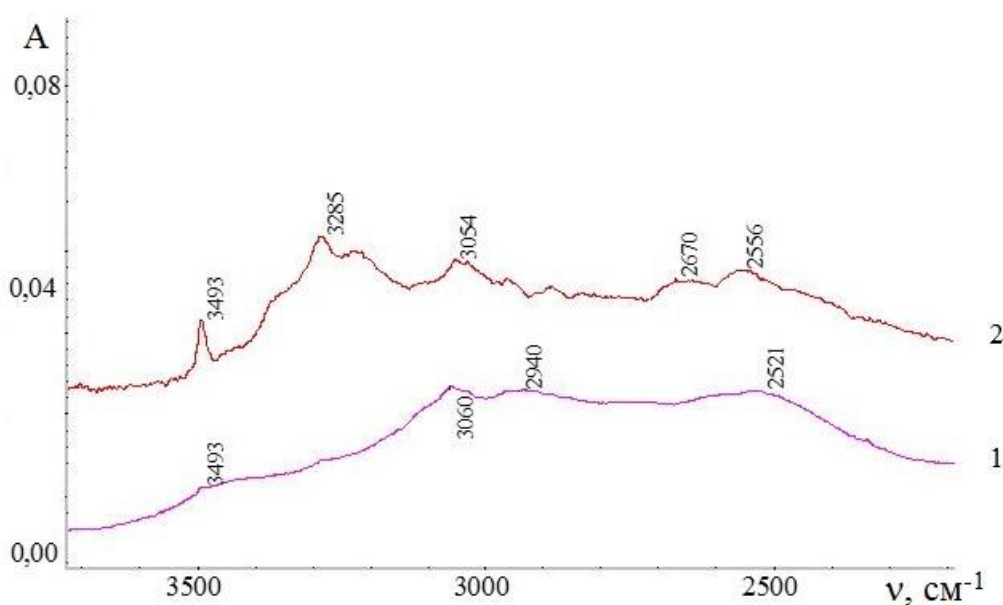


Рис. 3.25 ИК-спектр в диапазоне волновых чисел 3400 – 2400  $\text{cm}^{-1}$  (1 - смеси лимонной кислоты и фенирамина малеата, 2 - ИК-спектр лимонной кислоты и фенирамина малеата, полученный методом моделирования)

В системе фенирамина малеат – лимонная кислота наблюдается формирование водородной связи, которой соответствует полоса поглощения 3060  $\text{cm}^{-1}$  (рис. 3.26).

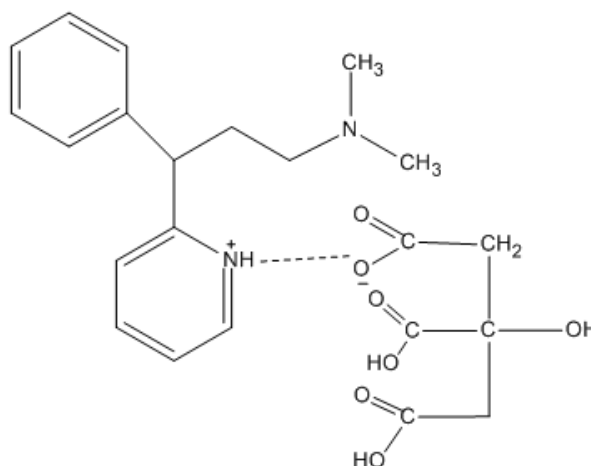


Рис. 3.26 Водородная связь в системе фенирамин – лимонная кислота

Данные результаты подтверждаются сведениями о константах диссоциации субстанций:  $pK$  (алифатического азота фенирамина) = 9,23,  $pK$  (ароматического азота фенирамина) = 4,0 [85, 113] и  $pK_a$  (лимонной кислоты) = 3,14.

Межкомпонентные процессы, в основном, заключаются в образовании и разрушении межмолекулярных водородных связей.

Оценка точности определения оптической плотности на примере фенирамина малеата при температуре  $20^{\circ}C$  для двух значений волновых чисел была проведена по 15 опытам. Результаты приведены в таблице 3.5.

Установлено, что стандартное отклонение полученных значений оптической плотности не более 0,0037. Стандартное отклонение оценки разности значений оптической плотности и среднего значения в соответствии с (2.14) не более 0,0032.

Среднеквадратическое отклонение оценки относительной оптической плотности зависит как от значения  $\Delta A_2 = A_2 - A_{ср}$ , так и от отношения  $k = \Delta A_i / \Delta A_2$ . Зависимости среднеквадратического отклонения оценки относительной оптической плотности от разности оптической плотности и среднего значения для четырех различных условий эксперимента при различных значениях отношения  $k$  приведено на рисунке 3.27.

Таблица 3.5. Результаты оценки статистических характеристик определения значений оптической плотности для характеристических частот по 15 опытам

Наименование статистической характеристики	Значения оптической плотности	
	867,4 см <sup>-1</sup>	1580 см <sup>-1</sup>
Среднее значение	0,9759	0,3195
Доверительный интервал ( $\alpha=0,05$ )	0,002	0,002
Стандартное отклонение	0,0036	0,0037

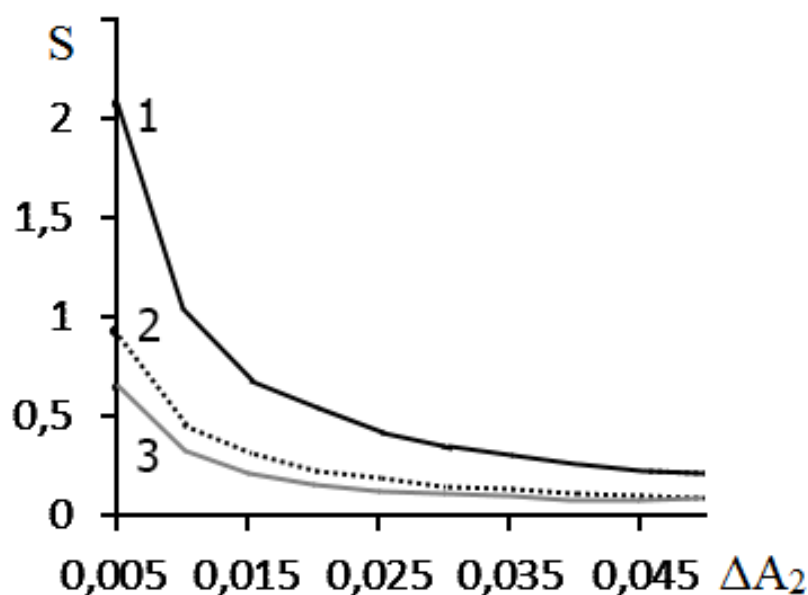


Рис. 3.27 Зависимость стандартного отклонения оценки относительной оптической плотности от разности оптической плотности и среднего значения при различных значениях отношения  $k$  (1 –  $k=3$ , 2 –  $k=1$ , 3 –  $k=0,1$ ).

Для типовой области значений  $\Delta A_2 > 0,02$  значение стандартного отклонения не превысит 0,5, что подтверждает правильность сделанных выводов в условиях погрешности эксперимента.

### Заключение к главе 3

1. Смещения положений и максимальных значений оптической плотности в ИК-спектрах позволяют выявлять взаимодействия между компонентами системы. Поэтому спектральные характеристики парных

смесей даже в произвольно взятом соотношении (эвкимольном, эквимассовом или используемом в производстве) компонентов дают первоначальную информацию о текущих процессах. Дополнительное механическое и тепловое воздействие, имитирующее таковое при технологических процессах, является необходимым этапом исследования процессов в твердых фазах. При этом можно проводить анализ больших партий проб в режиме скрининговых исследований.

2. Выявлены отклонения ИК-спектров смесей от спектра, полученного методом моделирования в парах компонентов:

- дротаверин и магния, кальция стеарат,
- дротаверин и лимонная кислота,
- дротаверин и ГПЦ,
- дротаверин и натрия кроскармеллоза,
- напроксен и магния, кальция стеарат,
- напроксен и ГПЦ,
- напроксен и фенирамина малеат,
- фенирамина малеат и ГПЦ,
- фенирамина малеат и аскорбиновая кислота.

3. Графический способ выявления изменения химической структуры на основе построения зависимостей относительной оптической плотности позволил оценить количество компонентов путем анализа их поведения для различных значений волновых чисел на характеристических участках. Для третичного алифатического азота фенирамина малеата при увеличении температуры установлено существование в двух формах, а для пиридинового азота фенирамина малеата при увеличении температуры установлено образование электронной структуры отличной от той, что у него была в основании фенирамина и соли фенирамина малеата. Сделанные выводы по изменению структуры вещества под действием стресс-фактора (температуры) подтверждаются химизмом протекающих процессов.

## Глава 4. Применение метода калориметрии и способа обработки кривых охлаждения для изучения межкомпонентных взаимодействий в твердой фазе

### 4.1. Применение калориметрического метода для изучения межкомпонентных взаимодействий модельных смесей

Для изучения термических свойств парных модельных смесей лекарственных субстанций строили диаграммы состояния смесей аналгин-парацетамол (рис. 4.1), кофеин – парацетамол (рис. 4.2), аскорбиновая кислота – хлорфенирамин (рис. 4.3), аскорбиновая кислота – фенирамин (рис. 4.4), фенилэфрин – аскорбиновая кислота (рис. 4.5), напроксен – фенирамина малеат (рис. 4.6). Кривые охлаждения получали по классической методике, описанной в главе 2, на их основе получали практическую диаграмму состояния смеси (ряд 1, ряд 2). По формуле 2.4 рассчитывали теоретическую диаграмму состояния. На рисунке 4.1 диаграммы плавкости смеси аналгин – парацетамол, построенные по результатам расчетных (1) и экспериментальных (2) данных, практически совпадают, что можно интерпретировать как отсутствие значимых структурных изменений в системе.

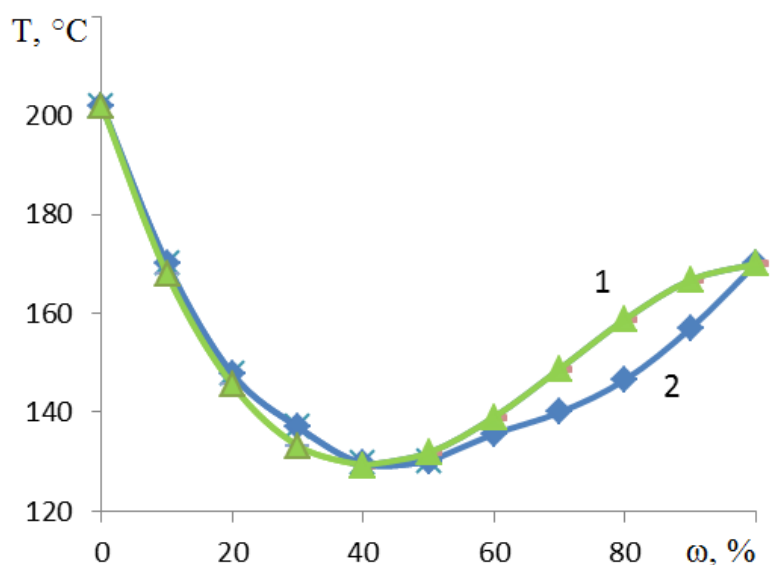


Рис. 4.1. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) диаграммы плавления смеси аналгин – парацетамол в зависимости от доли парацетамола

Рисунок 4.2 демонстрирует эвтектику, несколько отличную от теоретической кривой.

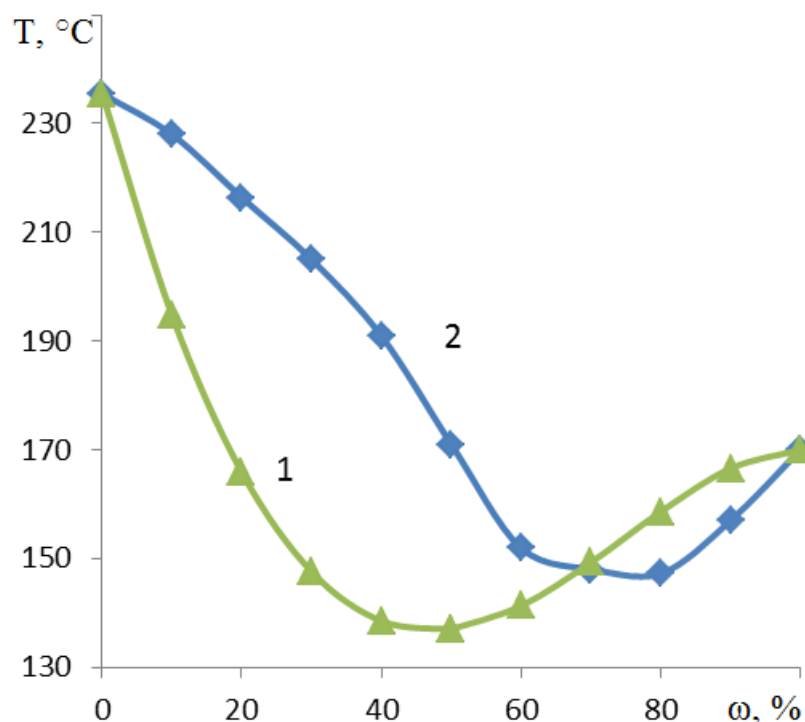


Рис. 4.2. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) диаграммы плавления смеси кофеин – парацетамол в зависимости от доли парацетамола

Для модельных смесей состава хлорфенирамин – аскорбиновая кислота и фенирамин – аскорбиновая кислота (рис. 4.3 и 4.4) экспериментальные кривые можно интерпретировать как проявление образования ряда полупродуктов – вероятно, производных аскорбиновой кислоты. Композиция фенилэфрин – аскорбиновая кислота (рис. 4.5) при соотношении 1:1 образует более устойчивый ассоциат, температура плавления которого значительно выше ожидаемого для эвтектики соотношения 8:2. Диаграмма композиции напроксен – фенирамина малеат позволяет предположить неустойчивость фенирамина малеата (рис. 4.6) [102].

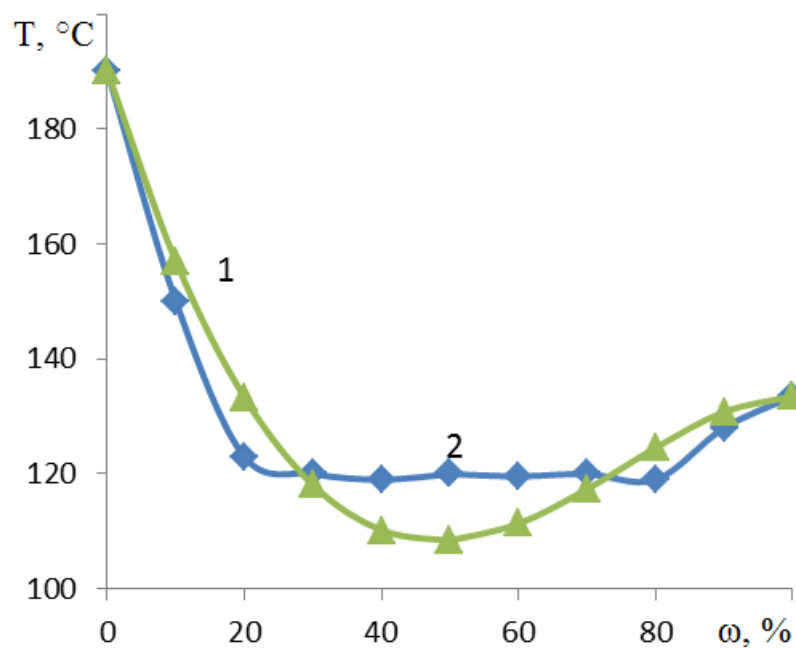


Рис. 4.3. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) диаграммы плавления смеси аскорбиновая кислота – хлорфенирамин в зависимости от доли хлорфенирамина

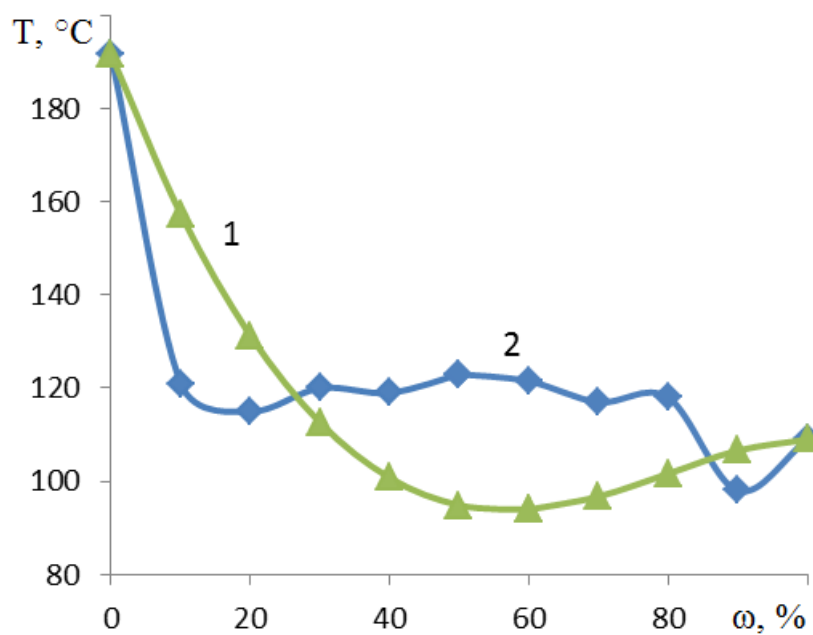


Рис. 4.4. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) диаграммы плавления смеси аскорбиновая кислота – фенирамин в зависимости от доли фенирамина

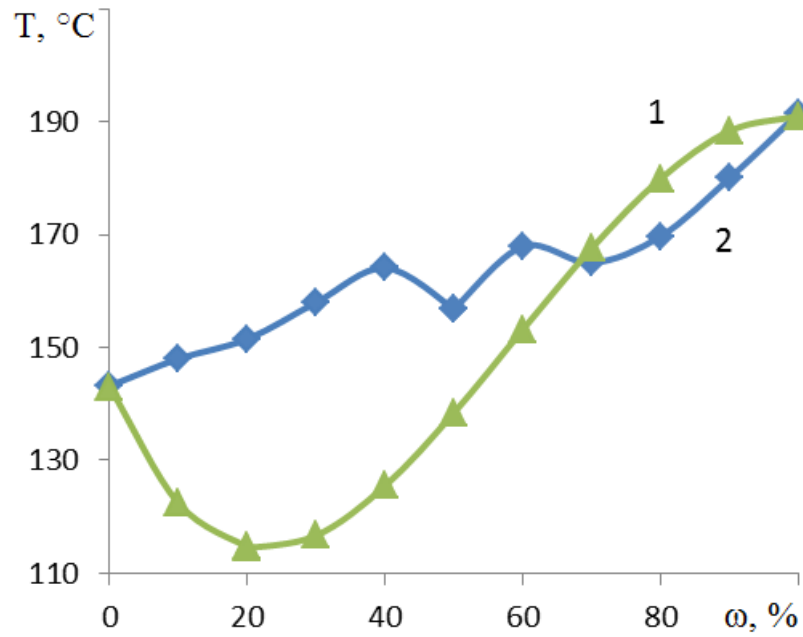


Рис. 4.5. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) диаграммы плавления смеси фенилэфрин – аскорбиновая кислота в зависимости от доли фенилэфрина

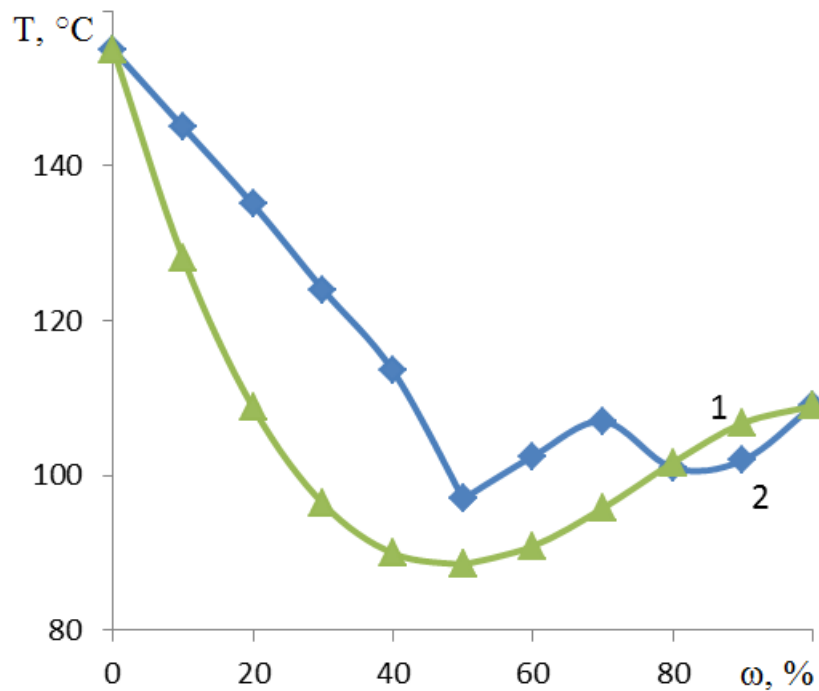


Рис. 4.6. Теоретическая (1) и экспериментальная (2) диаграммы плавления смеси напроксен – фенирамина малеата в зависимости от доли фенирамина малеата



#### 4.2. Калориметрическое изучение модельных смесей «напроксен - фенирамина малеат» и «лимонная кислота – фенирамина малеат»

Для изучения термических свойств лекарственных соединений с выявленными методом ИК-спектроскопии взаимодействиями определяли температуры плавления веществ по методике пп.2.2.

Кривые охлаждения строили в координатах температура ( $T$ , °C) – время ( $t$ , с). Полученная кривая охлаждения фармацевтической субстанции напроксен (рис. 4.7а) показывает четкое компенсационное плато, возникающее в процессе кристаллизации. Аналогичная кривая, полученная для фенирамина малеата (рис. 4.7б), отличается несколькими слабовыраженными точками перегиба, что отражает меньшую активность в формировании кристаллической структуры или наличие компенсирующего кристаллизационного процесса. Зависимость  $T(t)$  для лимонной кислоты (рис. 4.7в) достаточно равномерная и нелинейная, без видимых точек бифуркации и плато, следовательно, процесс кристаллизации представляет собой неравномерный процесс, который может быть охарактеризован после дополнительной обработки данных.

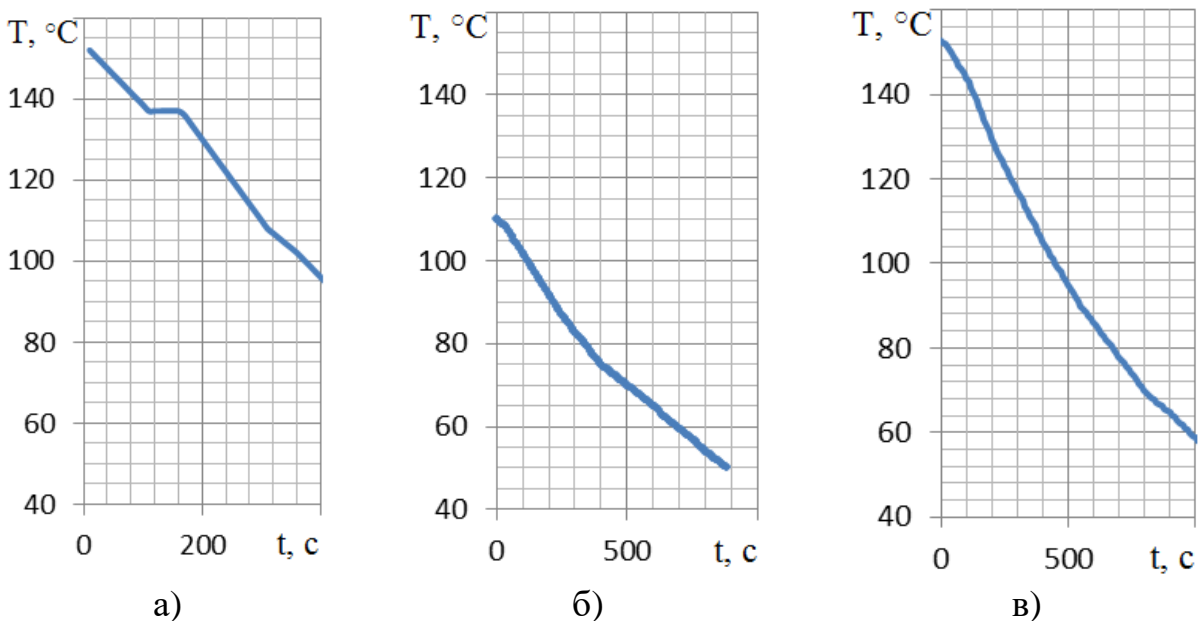


Рис. 4.7. Кривые охлаждения ( $\Delta\varepsilon = 0.01$ ;  $\beta = 0.95$ ) фармацевтических субстанций напроксен (а), фенирамина малеат (б), лимонная кислота (в)

Поскольку углы наклона линейных частей кривых  $T(t)$  отражают скоростные особенности затвердевания смесей, что определяется структурой строения, сопоставление углов наклона позволяет судить об особенностях молекулярного взаимодействия в данных системах. Сопоставление кривых охлаждения смесей с аналогичными кривыми для чистых компонентов позволяет в процессе структурно-функциональной интерпретации выявить особенности кристаллизации. В частности, кривые охлаждения чистых веществ имеют характерные углы наклона линейных участков кривых, степень крутизны поворотных участков и значения температур завершения образования твердой фазы.

Таким образом, полученные кривые охлаждения дают информацию о структурно-функциональных особенностях лимонной кислоты, фенирамина малеата и их смесей, однако полной и объективной интерпретации исходных кривых охлаждения мешают их достаточно высокое параметрическое сходство и нелинейность характеристичных участков кривых [103].

Для повышения точности и надежности данных эксперимента дополнительно получена термическая характеристика сосуда ( $T_0$ ), и рассчитана разность  $\Delta T^\circ C(t)$ , где  $\Delta T = T_{расплава} - T_0$ . Это позволило на кривых  $T^\circ C(t)$  предварительно выделить участки, соответствующие структурным изменениям, возникающим в процессе снижения температуры исследуемой системы.

Однако для большей объективности оценки процессов кривые еще недостаточно фрагментированы и стандартизированы. Поэтому были рассчитаны производные значения  $\Delta T^\circ C/\Delta t$ , которые выражают скорость процесса охлаждения, и построены графики в системах координат с двумя осями ординат, объединяющие экспериментальные и расчетные параметры процесса. Наибольшую информативность дает совмещение в одних координатах кривых охлаждения расплава в мерном сосуде, самого сосуда и зависимости скорости охлаждения от температуры системы, что показано на примере кривых (рис. 4.8 а, б, в, г). Температурные кривые после расчета

производных  $\Delta T^{\circ}\text{C}/\Delta t$  преобразуются в ступенчатый график скоростей процесса. Интенсивные всплески предполагают высокую вероятность дестабилизации системы, аппроксимацией на ось ординат определяется температура, при которой происходит процесс. Предлагаемый алгоритм обработки термограмм позволяет выявить качественные и количественные характеристики фазовых переходов и возможное наличие примесей.

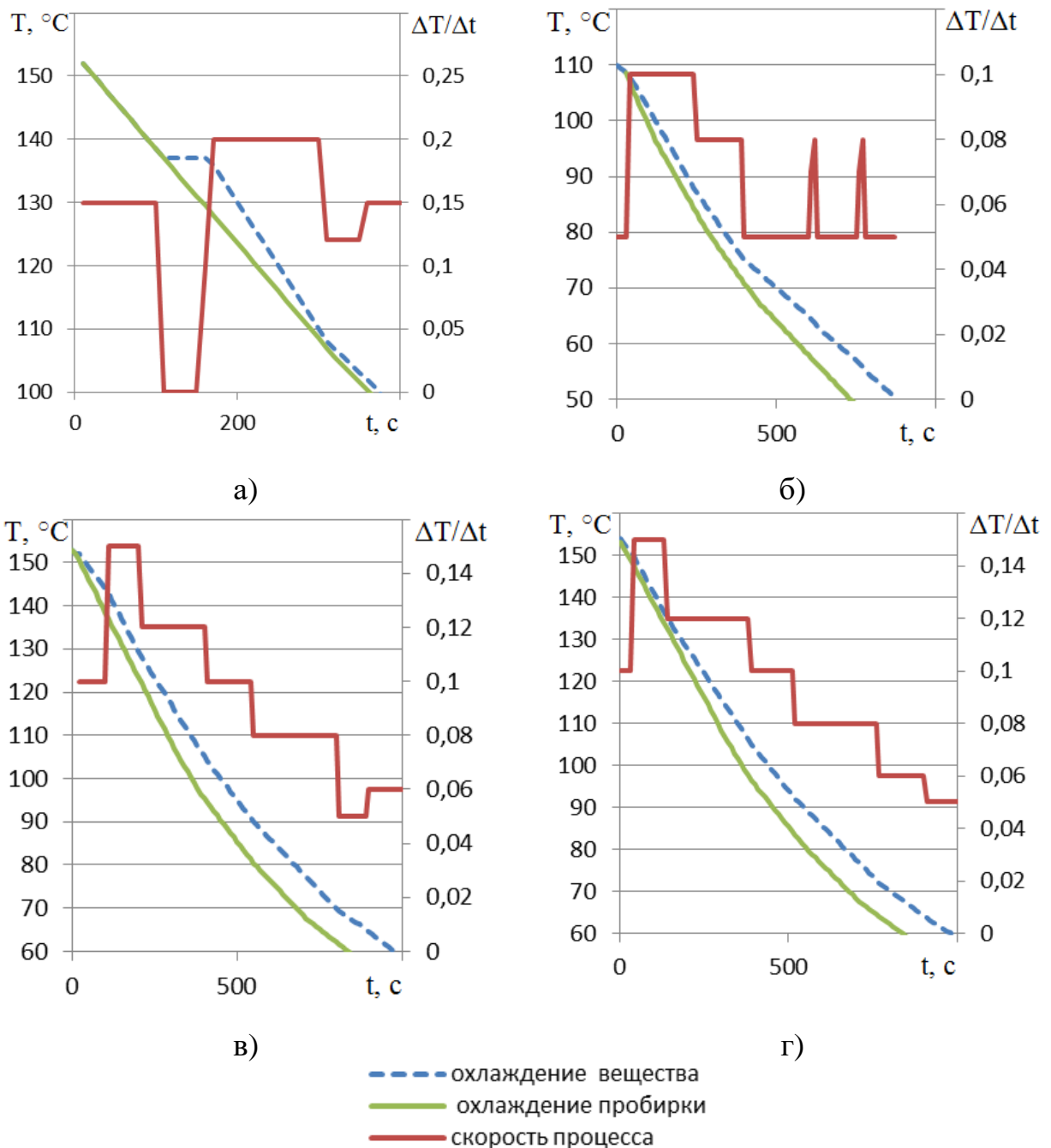


Рис.4.8. Кривые охлаждения ( $\Delta\varepsilon = 0.01; \beta = 0.95$ ) и результаты их обработки для напроксена (а), фенирамина малеата (б), фармацевтической субстанции лимонной кислоты (в) и лимонной кислоты квалификация хч (г)

По результатам проведенных расчетов проведен сравнительный анализ процессов кристаллизации напроксена, фенирамина малеата и лимонной кислоты.

Напроксен – слабополярное вещество, кристалл которого формируется за счет дисперсных взаимодействий, обеспечивающих прочные кристаллические связи. Для напроксена на кривой  $T(t)$  (рис. 4.8а) видно характерное плато при  $137^{\circ}\text{C}$ , расчетный график скорости его кристаллизации имеет в сопряженной области четкий пик, отражающий резкое и достаточно значимое падение скорости охлаждения. Уже при  $136^{\circ}\text{C}$  процесс охлаждения полностью восстанавливается и равномерно идет вплоть до  $108^{\circ}\text{C}$ . Здесь снова наблюдается небольшое и менее явное снижение скорости охлаждения в интервале  $108\text{--}104^{\circ}\text{C}$ , что соответствует точке перегиба на кривой  $T(t)$ , после чего температура системы равномерно снижается, а скорость процесса остается постоянной до окончания измерений. Участок кристаллизации при  $108\text{--}104^{\circ}\text{C}$  служит признаком присутствия примесных веществ.

Фенирамина малеат – это соединение с низким значением температуры плавления ( $107^{\circ}\text{C}$ ) и низкой энергией связей. Для фенирамина малеата сопоставление экспериментальной кривой  $T(t)$  (рис. 4.8б) с ее расчетными скоростными характеристиками в координатах  $T,^{\circ}\text{C}$  ( $\Delta T^{\circ}\text{C}/\Delta t$ ) свидетельствует о возникновении значительно более слабой, чем у напроксена, температурой компенсации фазовых переходов. У фенирамина малеата кристаллизационная скорость возрастает, что говорит о недостаточном выделении теплоты, т.е. несет признаки аморфизации твердой фазы. При этом процесс затвердевания сопровождается значительно более медленным, чем у напроксена, выделением энергии. После его завершения наступает процесс охлаждения, характеризующийся значительно более медленным падением температуры системы в мерном сосуде, чем у самого

сосуда. Это свидетельствует о росте теплоемкости системы в процессе остывания, что не характерно для высокоэффективной кристаллизации. Участок 65–55°C служит признаком присутствия примесных веществ.

Сопоставление кривой охлаждения лимонной кислоты и кривой изменения скорости охлаждения (рис. 4.8 б) показывает высокую степень разнообразия образующихся межмолекулярных связей, что является признаком относительной аморфности твердой фазы. Различия на участке 70–65°C скоростных графиков кривых охлаждения лимонной кислоты разной степени чистоты служит признаком присутствия примесных веществ.

Таким образом, предлагаемый способ дифференцировки процессов в анализе кривых охлаждения, состоящий в графическом сопоставлении экспериментальной кривой охлаждения  $T(t)$ , расчетной кривой изменений скорости остывания в зависимости от температуры системы в общих координатах  $T(\Delta T/\Delta t)/(t)$ , позволил сформировать характеристики изучаемых соединений следующим образом.

Напроксен в твердом состоянии представляет собой белые прочные кристаллы правильной формы, обладает достаточно жесткой структурой, исключаяющей неравномерность распределения электронной плотности за счет возникновения или разрушения дополнительных связей.

Фенирамина малеат представляет собой более сложную, чем напроксен, структуру с менее упорядоченными кристаллическими связями, что подтверждается неправильной формой и меньшей прочностью образующихся кристаллов. Обычно, в условиях монокристалличности, такой характер кристаллизационного процесса характерен для структур с некоторыми признаками аморфизации.

Представленная лекарственная субстанция лимонной кислоты отличается от напроксена и фенирамина малеата наличием нескольких различных по интенсивности кристаллизационных этапов, характеризующих структурирование твердой фазы. Причем, несмотря на постепенное снижение

скорости охлаждения, она слишком высока, что объясняет отсутствие достаточной температурной компенсации для осуществления эффективной кристаллизации. Избыточное потребление энергии вызывает образование дополнительных связей между молекулами трехосновной лимонной кислоты при формировании твердой фазы, что является признаком существенной аморфности структуры.

### **4.3. Применение нового алгоритма при исследовании смесей калориметрическим методом**

Для изучения термических свойств смесей парные композиции составляли в соотношениях от 0÷100 до 100÷0 по мольной доле с шагом в 10%, определяли температуру плавления и проводили анализ кривых охлаждения  $T(t)$ . При исследовании смесей температуры нагревания не превышали значение температуры плавления чистых веществ.

Для смеси напроксен и фенирамина малеат был применен алгоритм объединения экспериментальных и расчетных параметров процесса. Построение кривых охлаждения проводилось с временным интервалом фиксации температуры в 10 с. Результаты их расчетно-графической обработки, а именно характеристики скорости процесса  $\Delta T^{\circ}C/\Delta t$  (рис.4.9), позволили сформировать диаграмму состояния и сделать выводы о состоянии системы [104, 105].

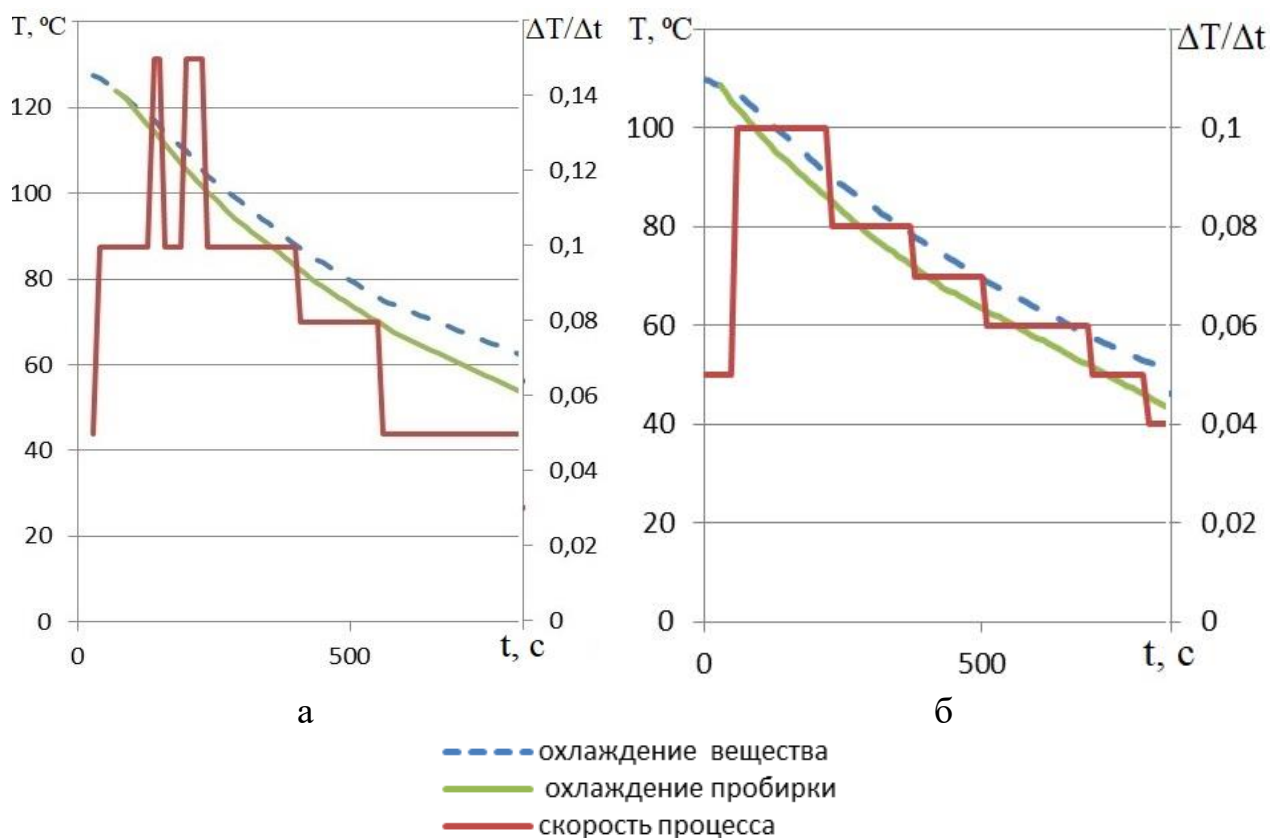


Рис. 4.9. Кривые охлаждения и результаты их обработки для смесей напроксена 60 фенирамина малеата 40 (а) и напроксена 50 фенирамина малеата 50 (б)

Построенная на основании экспериментальных данных диаграмма плавкости смеси «напроксен – фенирамина малеат» в зависимости от доли фенирамина малеата представлена на рисунке 4.10.

Выявлены три состояния аморфизации вещества: вязко-текучее состояние, характеризующее увеличение степени межмолекулярного взаимодействия, эластичное состояние характеризуется большей упорядоченностью межмолекулярных взаимодействий, стеклообразное состояние с возникновением достаточно жесткой локализации молекул относительно друг друга. Формирование этой структуры для различных составов смеси отмечено при одинаковых температурных условиях.

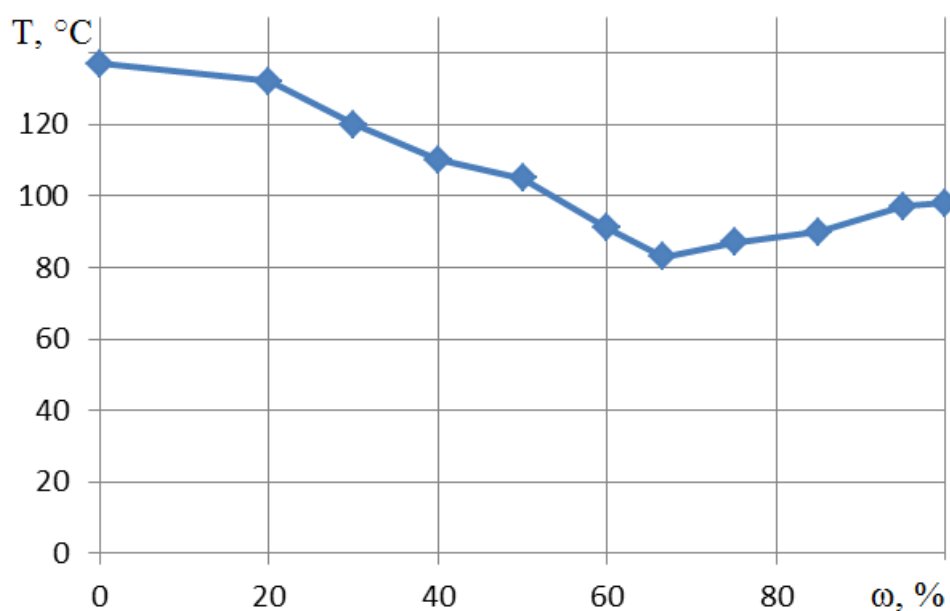


Рис. 4.10 Диаграмма плавкости модельной системы «напроксен – фенирамина малеат» в зависимости от доли фенирамина малеата

При анализе кривой охлаждения смеси с соотношением компонентов «напроксен – фенирамина малеат» 80:20 отмечено снижение температуры плавления данной модельной смеси относительно чистого напроксена вследствие уменьшения прочности связей в образующейся параллельно с кристаллами напроксена аморфной структуре. При соотношении напроксена к фенирамина малеату 60:40 происходит снижение температуры кристаллизации до 110°C, что говорит о фенирамина малеате как о дестабилизаторе кристаллической структуры. Отличительной особенностью смеси 50:50 является то, что в конденсированном состоянии образуется аморфная гомогенная структура без признаков образования твердых кристаллов, т.е. напроксен образовал единую аморфную структуру с фенирамина малеатом. Это оптимальное соотношение для формирования аморфного состояния вещества [106].

Сопоставление составов 33:67 и 25:75 системы «напроксен – фенирамина малеат» позволяет, на основании повышения температуры фазового перехода, сделать вывод о накоплении компонента, стимулирующего кристаллообразование в системе. При соотношении 50:50 и



15:85 аморфные структуры наиболее устойчивы. При соотношении компонентов «напроксен – фенирамина малеат» 33:67 энергия образования конденсированного состояния минимальна, что свидетельствует о наиболее эффективном взаимодействии напроксена с фенирамина малеатом в состоянии расплава. Отметим, что малеиновая кислота выступает в качестве дополнительного фактора поляризации фенирамина (дипольный момент фенирамина малеата 10 Db, фенирамина 1,9 Db) и напроксена, что превращает систему в достаточно полярную. Фенирамина малеат способствует делокализации межмолекулярных связей неполярного напроксена и снижает устойчивость расплава (расход энергии на поляризацию напроксена).

С точки зрения лекарственного препарата соотношение 33:67 представляет опасность снижением биологической активности компонентов. В реальной лекарственной форме Пенталгин фенирамина малеат и напроксен находятся в соотношении 1:10, это соотношение может быть изменено в сторону увеличения количества фенирамина малеата, но не более чем 1:1, что допустимо с точки зрения средней терапевтической дозы.

Кривые охлаждения смесей лимонной кислоты и фенирамина малеата обладают принципиальным сходством между собой, однако есть и определенные отличия в величине углов склонения кривых по отношению к осям OX и OY (рис. 4.11). Форма кривых охлаждения (рис. 4.11а, 4.11в, 4.11д) демонстрирует плавность течения процессов, но их дифференцирование с построением графика производной (рис. 4.11б, 4.11г, 4.11е) позволило выделить отдельные процессы, протекающие при охлаждении данной смеси веществ, а именно – фазы вязкотекучего, высокоэластичного состояний и фазу стеклования. На стадии стеклования образуется единая кристаллоидная структура.

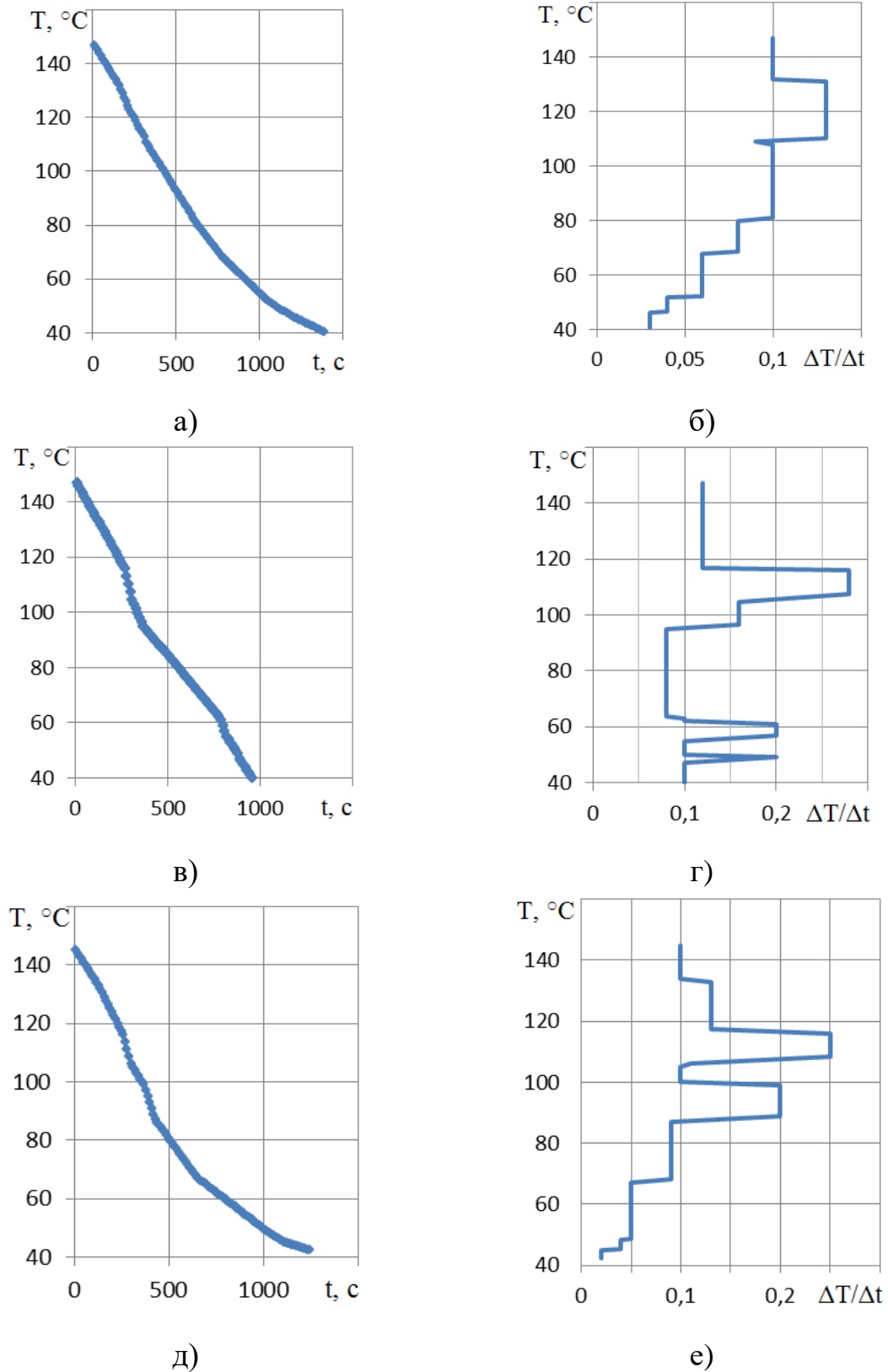


Рис. 4.11 Экспериментальные кривые охлаждения ( $\Delta\varepsilon = 0.01$ ;  $\beta = 0.95$ ) и графики изменения скорости процесса затвердевания расплавов смесей лимонной кислоты и фенирамина малеата в соотношениях 50 – 50 (а, б); 40 – 60 (в, г); 20 – 80 (д, е)

Построенная на основании экспериментальных данных диаграмма плавкости представлена на рисунке 4.12. Однако на графике имеется практически изотермическая зона для смеси от 40:60 до 60:40, что позволяет сделать вывод о наличии взаимодействия между исследуемыми компонентами.

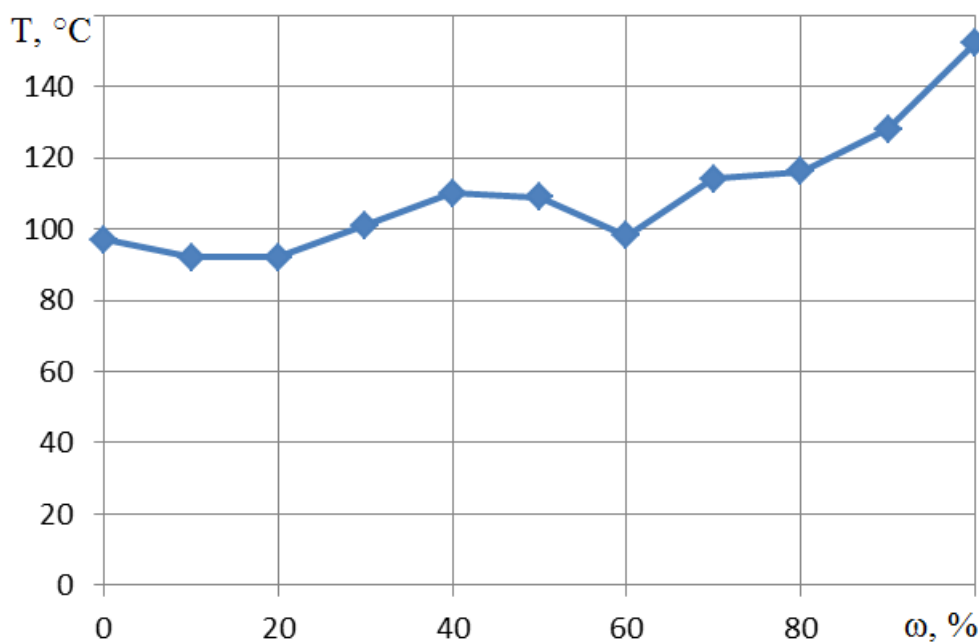


Рис. 4.12 Диаграмма плавкости системы фенирамина малеат – лимонная кислота в зависимости от доли лимонной кислоты

Алгоритм обработки численных значений кривых охлаждения и их анализ в комбинированных системах координат с последующим построением диаграммы состояния позволил доказательно выявить парные композиции соединений, нестабильных при совместном растирании и плавлении: аскорбиновая кислота – хлорфенирамина малеат, аскорбиновая кислота – фенирамина малеат, аскорбиновая кислота – фенилэфрин, напроксен – фенирамина малеат. Таким образом, предлагаемый алгоритм анализа результатов термохимического исследования позволяет выявить наличие независимых компонентов в системе, что сопоставимо с результатами ИК-спектроскопии.

Анализ статистических характеристик результатов измерений температуры, представленных в главе 4, приведен в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Результаты анализа статистических характеристик измерений температуры ( $\beta = 0.95$ )

Анализируемые вещества (смеси)	Количество опытов n	Относительное стандартное отклонение $S_r, \%$
Используемый прибор для измерений - ПТП-М		
Смесь анальгин – парацетамол (рисунок 4.1)	5	0,31
Смесь кофеин – парацетамол (рисунок 4.2)	5	0,28
Смесь аскорбиновая кислота – хлорфенирамин (рисунок 4.3)	5	0,35
Смесь аскорбиновая кислота – фенирамин (рисунок 4.4)	5	0,38
Смесь фенилэфрин – аскорбиновая кислота (рисунок 4.5)	5	0,31
Смесь напроксен – фенирамина малеат (рисунок 4.6)	5	0,43
Используемый прибор для измерений - Баумана–Фрома		
Напроксен (рисунок 4.7а)	5	0,82
Фенирамина малеат (рисунок 4.7б)	7	0,96
Лимонная кислота (рисунок 4.7в)	6	0,94
Смесь напроксена – фенирамина малеата 50:50 (рисунок 4.11 а)	8	0,97
Смесь напроксена- фенирамина малеата 33:67 (рисунок 4.11 б)	9	0,99
Смесь напроксена- фенирамина малеата 15:85 (рисунок 4.11 в)	9	0,98

Большее количество опытов проводилось с использованием прибора Баумана–Фрома как обладающего большей погрешностью измерений.

#### **Заключение к главе 4**

1. Метод определения температуры плавления с последующим построением диаграммы плавкости позволил доказательно выявить пары соединений, взаимодействующих при совместном измельчении: аскорбиновая кислота – хлорфенирамин, аскорбиновая кислота – фенирамин, аскорбиновая кислота – фенилэфрин, напроксен – фенирамина малеат.

2. Кривые охлаждения лимонной кислоты, фенирамина малеата, напроксена в форме зависимости  $T(t)$  для исследуемых соединений дают информацию о структурно-функциональных особенностях изучаемых соединений. Графики в смешанных координатах  $T/\Delta T^\circ C/\Delta t(t)$ , объединяющие экспериментальные и расчетные параметры процесса, позволили достичь полной и объективной интерпретации исходных кривых охлаждения. По результатам проведенных расчетов и построений проведен сравнительный анализ процессов кристаллизации напроксена, фенирамина малеата и лимонной кислоты.

3. Выявлены особенности кристаллизации фенирамина малеата: расплав затвердевает в аморфном состоянии с последующей кристаллизацией, это подтверждается несколькими точками перегиба на экспериментальной кривой охлаждения (98, 86 и 76°C).

4. Предлагаемый способ дифференцирования кривых охлаждения состоит в графическом сопоставлении экспериментальной кривой охлаждения  $T(t)$ , расчетной кривой зависимости скорости остывания от температуры системы в общих координатах  $(\Delta T/\Delta t)/(t)$ , позволяет выявить качественные и количественные характеристики фазовых переходов.

## **Глава 5. Обоснование процедуры исследования межкомпонентного взаимодействия на примере твердофазного лекарственного препарата противовоспалительного действия**

### **5.1. Использование рутинных методологий при изучении взаимодействия компонентов в новом препарате «Пенталгин «Артро» противовоспалительного анальгетического действия**

На основе препарата «Пенталгин» фармацевтической промышленностью разрабатывался многокомпонентный препарат с рабочим названием «Пенталгин «Артро», содержащий в качестве оригинального компонента экстракт конского каштана (эсцин не менее 20%, рис. 5.1). Имеющийся опыт производства качественной, то есть отвечающей требованиям стабильности при технологических операциях и хранении продукции, предполагает достаточно простую схему замещения компонентов в препарате, особенно при современных технологических приемах, позволяющих минимизировать термическое и механическое воздействие. Однако ни один новый состав не обходится без экспериментальной доработки теоретически обоснованной схемы производства и компонентного состава. При технологической апробации в экспериментальных образцах препарата «Пенталгин «Артро» также были выявлены отклонения по внешнему виду и количественному составу компонентов в готовой продукции. В связи с этим по заданию разработчиков был проведен рутинный анализ компонентов на их совместимость.

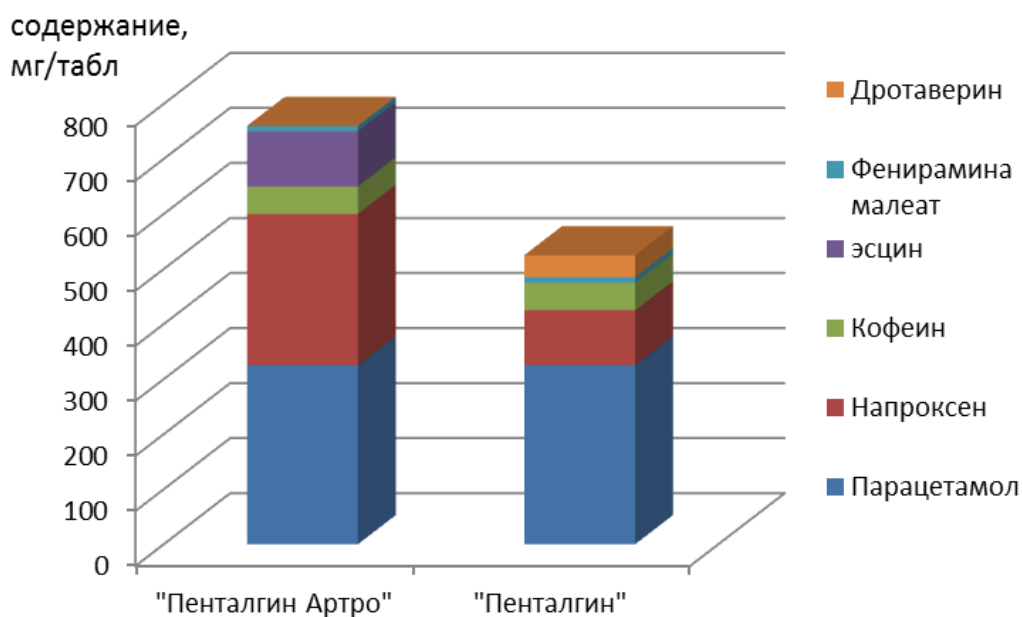


Рис. 5.1. Сравнительное соотношение компонентного состава лекарственных препаратов «Пенталгин» и «Пенталгин «Артро»

Для выявления вероятностных процессов в препарате «Пенталгин «Артро» в соответствии с прописью готовили парные смеси РСО по принципу каждый с каждым следующих компонентов: парацетамол, напроксен, кофеин, экстракт конского каштана (эсцин не менее 20%), фенирамина малеат, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия; гидроксипропилцеллюлоза, аэросил, крахмал картофельный, стеарат магния, тальк, гидрофосфат кальция. Исследование проводили методом ИК-спектроскопии в соответствии с методиками пп.3.3 и 4.3. Количественное соотношение компонентов определялось по технологической прописи. Результаты наблюдений макросмещений в ИК-спектрах по двум точно совпадающим экспериментам представлены в таблице 5.1.

Изменений не наблюдается в смесях парацетамол – экстракт конского каштана, парацетамол – микрокристаллическая целлюлоза, напроксен – микрокристаллическая целлюлоза, напроксен – кроскармеллоза натрия, напроксен – кальция гидрофосфат, напроксен – экстракт каштана конского.

Как видно из таблицы, при исследовании всех возможных парных смесей смещения спектральных характеристик выявлены в парах

соединений: напроксен – фенирамина малеат, напроксен – магния стеарат, фенирамина малеат – гидроксипропилцеллюлоза.

Таблица 5.1. Изменение спектральных характеристик модельных смесей компонентов препарата «Пенталгин «Артро»

Модельная смесь	Изменения спектральных характеристик*	
	До нагревания	После нагревания
Напроксен + ГПЦ	Отсутствие полос ГПЦ в области волновых чисел 3450, 1324 см <sup>-1</sup> и 1048 см <sup>-1</sup>	
Напроксен + Фенирамина малеат	Отсутствие полосы фенирамина малеата 3054 см <sup>-1</sup> , 2430 см <sup>-1</sup> , 1292 см <sup>-1</sup> , 909 см <sup>-1</sup>	Отсутствие полосы при 3150 см <sup>-1</sup> , суммирование полос напроксена при 1724 см <sup>-1</sup> и 1681 см <sup>-1</sup> в полосу 1712 см <sup>-1</sup> . Появление полос 1915 см <sup>-1</sup> , 1568 см <sup>-1</sup> . Изменение значения оптической плотности некоторых полос в области 1800-600 см <sup>-1</sup>
Напроксен + Магния стеарат	Нет изменений	Отсутствие полос стеарата магния 3444 см <sup>-1</sup> , 3376 см <sup>-1</sup> , 3254 см <sup>-1</sup> , 1536 см <sup>-1</sup> , 1427 см <sup>-1</sup> , 1412 см <sup>-1</sup> , 1188 см <sup>-1</sup> . Появление полосы 1214 см <sup>-1</sup>
Фенирамина малеат + ГПЦ	Нет изменений	Отсутствие полосы ГПЦ 3442 см <sup>-1</sup> Смещение полосы фенирамина малеата 793 см <sup>-1</sup> → 783 см <sup>-1</sup>
Эсцин + Парацетамол	Уменьшение значения оптической плотности полос парацетамола 3160 см <sup>-1</sup> и 3107 см <sup>-1</sup> . Появление полосы 1161 см <sup>-1</sup>	
Эсцин + Кофеин	Смещение полос 1691 см <sup>-1</sup> → 1704 см <sup>-1</sup> , 1647 см <sup>-1</sup> → 1660 см <sup>-1</sup>	

\*в таблице представлены только отклонения от исходных параметров

Для обнаружения и идентификации продуктов деструкции применена рутинная методология, основанная на ВЭЖХ-анализе измененных в стандартных условиях исходных компонентов. Изучаемые соединения подвергли воздействию стресс-факторов: нагревали в кислых и щелочных водных растворах, растворе пероксида водорода, облучали УФ-светом и нагревали при температуре ниже точки плавления. Полученные смеси подвергали хроматографированию в соответствии с валидованными методиками пп.2.2. Изучаемую сухую модельную смесь нагревали, полученные алиquotы хроматографировали относительно стандартов [107].



ВЭЖХ анализ напроксена и фенирамина малеата после воздействия стресс-факторов, а также их смеси после нагревания показывали вероятность деструктивных процессов окислительно-восстановительного характера (табл. 5.2, рис. 5.2). При этом один из этих продуктов ( $t_{уд} \approx 3,06$  мин – 6,25%) образуется в растворе напроксена при воздействии на него перекиси водорода (рис. 5.3). Изменение хроматограммы наблюдалось на участке неудерживаемых пиков (продукты разрушения малеиновой кислоты). Исходя из спектров поглощения продуктов разложения возможно образование карбоксилатов малеиновой кислоты, поляризация третичной аминогруппы фенирамина. Значимость данного продукта в общей массе лекарственного препарата в соответствии с долей в нем фенирамина минимальна. Продукты не нарушали качественные и количественные характеристики объекта исследования, что позволило не применять масс-спектрометрию для идентификации примесных продуктов, а результаты ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии на данном этапе считать достаточно информативными и достаточными для целей фармацевтического анализа в управлении качеством лекарственных препаратов.

В смеси дротаверина со стеаратом магния выявлены (табл. 5.3) продукты разложения (сумма 4,25%), идентичные продуктам перекисного разложения дротаверина. В смесях дротаверина гидрохлорида и лимонной кислоты слабая кислота ведет себя как основание, что подтверждено наличием характерных продуктов (сумма 0,42%). Смесь напроксена со стеаратом магния, несмотря на спектральные смещения, содержала незначительное количество примеси кислотного разложения.

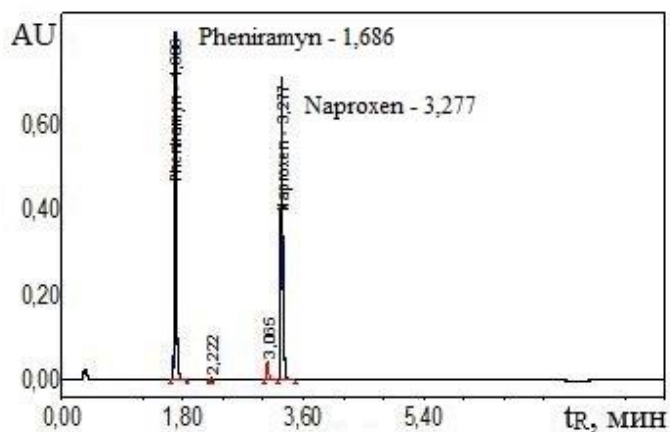
Таблица 5.2. Время удерживания продуктов разложения фенирамина малеата и напроксена, выявленных в их смеси и в исходных веществах после воздействия стрессовых факторов

Время удерживания примесных продуктов в смеси, мин.	Время удерживания продуктов разложения в исходных соединениях после воздействия стресс-фактора, мин.		
	Пероксидное разложение фенирамина	Кислотное разложение напроксена	Перекисное разложение напроксена
1,397 (0,83) –0,07%; 1,559 (0,92) -0,08%; 1,686 Фенирамин 1,932 (1,15) - 0,03% 2,222(1,32) – 0,08%; 2,949 (0,90) –0,06%; 2,960 (0,90) –0,06 % 3,065 (0,94) –6,25%; 3,277 Напроксен 3,427 (1,05) –0,06%;	1,586 (0,92) – 2,97%; 1,719 Фенирамин 1,829 (1,06) – 13,1 %.	2,517 (0,77) – 0,05%; 2,874 (0,88) – 2,30 %; 3,048 (0,93) – 0,43 %; 3,281 Напроксен 3,729 (1,14) – 0,03%.	2,169 (0,66) –0,1%; 2,228 ( 0,68) - 0,11%; 2,408 (0,73) - 0,32% 2,432 (0,74) – 0,29%; 2,516 (0,77) – 0,09%; 2,751 (0,84) – 0,48 % 2,884 (0,88) – 0,09%; 3,047 (0,93) – 0,47 %; 3,281 Напроксен

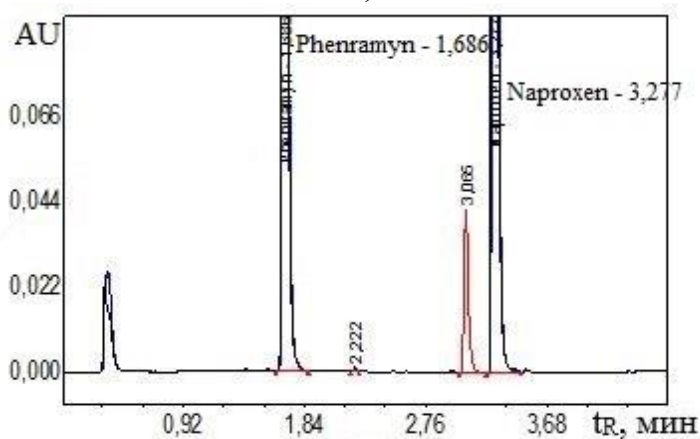
Примечание: относительное время удерживания дано в скобках.

Таблица 5.3. Результаты хроматографического разделения модельных смесей (соотношение 1:1 в сухой смеси)

Модельная смесь	Нагревание при 100°C (продукты разложения: туд, мин. (t <sub>уд отн</sub> ))	Соответствие продуктам разложения
Фенирамина малеат + ГПЦ	1,560 (0,92) –0,06%; Фенирамин 1,686 мин 1,935 (1,15) - 0,08% 2,222(1,32) – 0,05%;	Присутствует примесь перекисного разложения фенирамина и неидентифицированные примеси
Напроксен + ГПЦ	2,169 (0,66) – 0,05%; Напроксен 3,277	Присутствует примесь перекисного разложения напроксена
Напроксен + Магния стеарат	Напроксен 3,262 3,411(1,05) – 0,06%;	Примесь не характерна для напроксена



а)



б)

Рис. 5.2. Сопоставление хроматограмм раствора смеси напроксена и фенирамина малеата до (а) и после (б) (появляется пик с  $t_R=3,065$  мин) нагревания при  $100^\circ\text{C}$

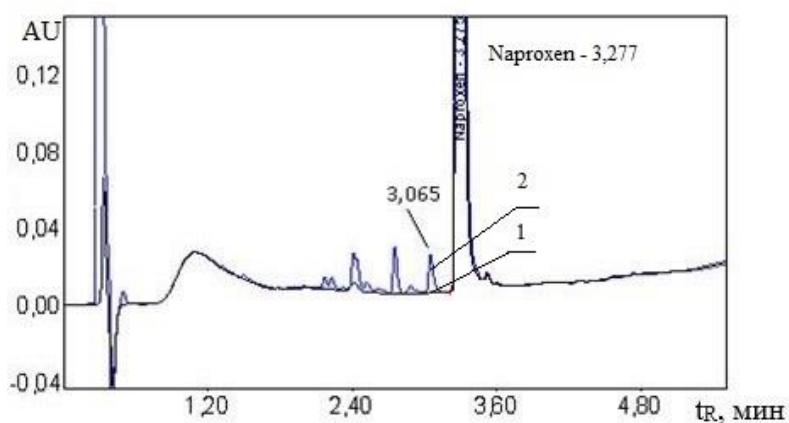


Рис. 5.3. Сопоставление хроматограмм растворов напроксена до (1) и после (2) воздействия 3% перекиси водорода (появляются дополнительные пики, в том числе с  $t_R=3,065$  мин.)

Таким образом, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии обнаружены продукты деструкции и определен тип процесса, приводящий к их образованию в растворах. Незначительные количества выявленных продуктов деструкции не являются причиной не учитывать эти процессы при анализе готовой продукции. Наибольшее внимание требуют количественные показатели фенирамина малеата – компонента, обладающего высокой реакционной способностью при малой массовой доле в комбинации [108].

Сопоставление используемых на производстве и разработанных методов позволило предложить схему исследования состояния многокомпонентных фармацевтических систем для целей фармацевтического планирования качества новых разработок твердофазных лекарственных препаратов.

## **5.2. Процедура анализа состояния многокомпонентных систем фармацевтических субстанций**

Различия в скорости и информативности методов анализа стабильности фармацевтических субстанций позволяют сформировать единую процедуру выявления межкомпонентного взаимодействия в твердофазных лекарственных препаратах. Метод ИК-спектроскопии является рутинным методом контроля качества фармацевтических субстанций. Он наиболее предпочтителен для начального этапа исследования и в ряде случаев позволяет выявить изменения, незаметные, к примеру, при исследовании методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии. ИК-спектроскопия твердых смесей позволяет выявить слабые связи (водородные, ионные), которые возникают между компонентами при контакте в твердом состоянии, но могут быть утрачены под воздействием молекул растворителя. Термохимические методы уточняют результаты исследования стабильности в твердой фазе, в том числе позволяют выявить участки фазовых изменений. Применение алгоритма последовательных операций сравнения численных

экспериментальных значений оптической плотности после воздействия стресс-фактора и модельных ИК спектров смеси, графического построения полученных зависимостей в координатах «относительная оптическая плотность – температура», вычисления ранга матрицы, а также анализ кривых охлаждения в системах координат с двумя осями ординат для фиксирования опосредованной связи характеристик с последующим построением диаграммы плавкости позволяет получить уточненную информацию о количестве компонентов системы, не нарушая целостности исходной твердой фазы. Ультравысокоэффективная жидкостная хроматография наиболее результативна на заключительной стадии для оценки качественных количественных характеристик лекарственной смеси. В схематичном виде процедура представлена на рисунке 5.4.

Первый этап – выбор объектов исследования. Выбор проводят на основании частоты применения в фармацевтических композициях и наличия аналитических проблем производства. Выбор объектов может быть ограничен прописью лекарственного препарата или расширен за счет аналогов.

Второй этап – выявление пар компонентов с высокой степенью вероятности взаимодействия на основании результатов исследования методами ИК-спектроскопии и калориметрии. Спектры модельных смесей не должны отличаться от спектра смеси, полученного методом моделирования на основе суммарного спектра отдельных компонентов при условии отсутствия взаимодействия между ними, особенно в диапазонах активных функциональных групп. Построение кривых охлаждения и диаграмм состояния эффективно проводить по итогам ИК-скрининга для смесей, в которых выявлены характеристические точки и вероятно образование эвтектики.

Проводится графический и цифровой анализ банка данных на узких спектральных диапазонах, выявляются диапазоны частот, на которых проявляются изменения структуры. Проводится графический анализ зависимостей относительной оптической плотности и уточняются изменения

в электронной структуре компонента. Проводится графический анализ кривых охлаждения с целью выявления продуктов взаимодействия.

На третьем этапе оцениваются влияния выявленных процессов межкомпонентного взаимодействия с использованием хроматографического метода. Метод ВЭЖХ (или его вариант УЭЖХ) обязательно используется для подтверждения отсутствия значимых количеств примесей и количественного содержания активных компонентов.

Заключительный четвертый этап характеризуется анализом всех экспериментальных данных: выводы ВЭЖХ анализа могут не полностью соответствовать результатам ИК-спектроскопии и калориметрии, это связано с влиянием растворителей и неподвижных фаз. Обсуждается критичность влияния межкомпонентного взаимодействия и необходимость корректировки технологии изготовления лекарственной формы.

Результаты применения данной процедуры являются необходимым этапом работы над технической документацией лекарственного препарата.



Рис. 5.4. Алгоритм анализа состояния многокомпонентных систем применительно к фармацевтическим субстанциям

### **Заключение к главе 5**

1. Для нового лекарственного препарата «Пенталгин «Артро» методами ИК-спектроскопии и ВЭЖХ показано наличие компонентов, совместное измельчение и нагревание которых приводит к их взаимодействию между собой.

2. Перечень пар взаимодействующих субстанций полностью соответствует выявленному ранее в результате скринингового исследования методами ИК-спектроскопии и калориметрии в группе лекарственных препаратов с жаропонижающей, анальгетической, противовоспалительной активностью.

3. Различия в скорости и информативности методов позволяют сформировать единый методический подход к анализу стабильности фармацевтических субстанций при их смешивании в составе лекарственных композиций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам представленных экспериментальных данных сформулированы следующие выводы:

1. Разработан способ обработки данных ИК-спектроскопии твердых фармацевтических субстанций и их модельных смесей под действием температурного стресс-фактора, на основе сравнения со спектром модельной смеси для выявления узких участков характеристических частот изменений спектра, графического построения зависимостей в координатах относительная оптическая плотность – температура нагрева, а также вычисления ранга матрицы для определения количественных изменений состава субстанций. Данный способ позволяет повысить эффективность исследования структурных преобразований твердых субстанций и их смесей в режиме скрининговых исследований воздействия совместного растирания и нагрева.

На основании проведенных исследований методом ИК-спектроскопии впервые выявлены отклонения от результатов моделирования спектров в парных смесях дротаверина гидрохлорида и стеарата магния, напроксена и стеарата магния, напроксена и фенирамина малеата, фенирамина малеата и аскорбиновой кислоты, парацетамола и стеарата кальция – компонентов входящих в состав препаратов жаропонижающего, противовоспалительного и обезболивающего действия.

2. Предложен способ исследования межкомпонентного взаимодействия субстанций и их смесей в твердой фазе на основе анализа кривых охлаждения в системах координат с двумя осями ординат для фиксирования опосредованной связи характеристик и регистрации экспериментальных кривых охлаждения, их дифференцирования и сопоставления в общих координатах.

На основании проведенных исследований методом калориметрии выявлены пары соединений, взаимодействующих при совместном



растирании и нагревании: «аскорбиновая кислота – хлорфенирамин», «аскорбиновая кислота – фенирамин», «аскорбиновая кислота – фенилэфрин», «напроксен – фенирамина малеат», а также выявлены особенности кристаллизации фенирамина малеата.

3. Разработана процедура исследования межкомпонентного взаимодействия в лекарственных препаратах в условиях воздействия стресс-факторов, возникающих при производстве таблетированных многокомпонентных лекарственных композиций.

Процедура основана на комбинировании методов ИК-спектроскопии, калориметрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, способов обработки полученных данных и позволяет проводить скрининговые исследования структурных преобразований в многокомпонентных твердофазных лекарственных препаратах в условиях технологического производства. Процедура апробирована на лабораторном образце таблетированного лекарственного препарата «Пенталгин «Артро».

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с исследованиями совместимости компонентов мягких, жидких и газообразных лекарственных форм и разработкой единых методических рекомендаций для каждой из них.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- $\beta$  – доверительная вероятность оценки;
- $\varepsilon$  – допустимая погрешность оценки;
- АФИ – активные фармацевтические ингредиенты
- ВВ – вспомогательные вещества;
- ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;
- ГЛС – готовые лекарственные средства;
- ГПЦ – гидроксипропилцеллюлоза;
- ДСК – дифференциальная сканирующая калориметрия;
- ДТА – дифференциальный термический анализ;
- ИК – инфракрасный;
- ИКС – инфракрасная спектроскопия;
- ЛС – лекарственное средство;
- ЛТА – локальный термический анализ;
- ЛФ – лекарственная форма;
- МКЦ – микрокристаллическая целлюлоза;
- МЛП – многокомпонентный лекарственный препарат;
- МС – масс-спектрометрия;
- НД – нормативная документация;
- НПВО – нарушенное полное внутреннее отражение;
- НТД – нормативная техническая документация;
- НФ – неподвижная фаза;
- ПВП – поливинилпирролидон;
- ПЛС – проекции на латентные структуры;
- ПТП – прибор для определения температуры плавления;
- ПФ – подвижная фаза;
- РГК – регрессия на главные компоненты;
- РСО – рабочий стандартный образец;
- СФМ – спектрофотометрия;

ТГ – термография;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

УФ – ультрафиолетовый;

УЭЖХ – ультраэффективная жидкостная хроматография;

ФСЛС – фармакопейная статья лекарственного средства;

ФСП – фармакопейная статья предприятия;

ЯМР – ядерный магнитный резонанс.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Машковский, М. Д. Комбинированные анальгетико-жаропонижающие и противовоспалительные препараты / М. Д. Машковский // Химико-фармацевтический журнал. – 1995. – Т. 29, № 7. – С. 46-53.
2. Анальгезирующее жаропонижающее лекарственное средство и способ его получения: пат. 2034533 Рос. Федерация: МПК А61К 31/00, МПК А61К 9/00 / В.А. Калашников, Г.В. Калистратова, В.С. Парфенова и др. – заявл. 25.02.93; опубл. 10.05.1995
3. Анальгезирующее жаропонижающее средство и способ его получения: пат. 2105547 Рос. Федерация: МПК А61К 9/16 / Е. Н. Голенцова, И. В. Кузьмина. – №96121349/14; заявл. 31.10.96; опубл. 27.02.98.
4. Растворимая шипучая лекарственная форма ацетилсалициловой кислоты: пат. 2128997 Рос. Федерация: МПК А61К31/60 / Р.С. Гараев, Н. Х. Амиров, Л. Е. Зиганшина и др. – заявл. 16.10.1998; опубл. 20.04.1999
5. Противовоспалительное, болеутоляющее, жаропонижающее лекарственное средство и способ его получения: пат. 2135169 Рос. Федерация: МПК А61К31/16 А61К31/60 А61К9/22 / Т.Н. Галиуллина, Н.Н. Авдонина, Р.А. Бякрова и др. – заявл. 02.12.1998; опубл. 27.08.1999
6. Комбинированный препарат «тетралгин», обладающий анальгетическим и жаропонижающим действием: пат. 2138252 Рос. Федерация: МПК А61К 9/20 / В. И. Гребнев, Ю. А. Писарев, И. В. Воскобойникова, В. В. Тужилкин, В. К. Колхир. – № 99101911/14; заявл. 05.02.99; опубл. 27.09.99.
7. Ненаркотическое анальгетическое нестероидное противовоспалительное лекарственное средство и способ его получения: пат. 2157190 Рос. Федерация: МПК А61К 9/20, А61К 31/415, А61К 31/19, А61К 31/41, А61К 31/485, А61Р 29/00 / заявитель и патентообладатель Открытое акционерное общество «Ай Си Эн Томскхимфарм». – № 98118421/14; заявл. 08.10.98; опубл. 10.10.00

8. Фармацевтическая композиция, обладающая болеутоляющим, противовоспалительным, антипиретическим и спазмолитическим действием: пат. 2183116 Рос. Федерация: МПК А61К 9/22, А61К 9/48, А61К 31/4152, А61К 31/47, А61Р 29/00 / О. В. Жаров, Т. А. Устинова, Т. И. Юдина; патентообладатель О. В. Жаров. – № 2001118930/14; заявл. 10.07.01; опубл. 10.06.02.
9. Комбинированное лекарственное средство, обладающее анальгезирующим, гипотензивным и спазмолитическим действием, способ его получения: пат. 2185163 Рос. Федерация: МПК А61К 31/4152, А61К 31/4184, А61К 31/472, А61К 31/515, А61К 9/20, А61Р 29/00 / заявитель и патентообладатель Открытое акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин». – № 2001115575/14; заявл. 08.06.01; опубл. 20.07.02.
10. Анальгезирующее жаропонижающее лекарственное средство и способ его получения: пат. 2240800 Рос. Федерация: МПК А61К 31/616, А61К 31/167, А61К 31/522, А61К 47/26, А61К 9/20, А61J 3/10, А61Р 29/00 / Р. Р. Задин, В. П. Самойлов, А. Е. Степанов, В. Г. Фотеев; патентообладатель Закрытое акционерное общество «Медисорб». – № 2002129672/15; заявл. 04.11.02; опубл. 27.11.04.
11. Власова, И. В. Учет состояния ацетилсалициловой кислоты в водных растворах при спектрометрическом анализе смесей лекарственных веществ / И. В. Власова, А. Т. Урм // Вестник Омского университета. – 2011. – № 4. – С. 118-121.
12. Власова, И. В. Спектрофотометрический анализ неразделенных смесей (лекарственных и витаминных препаратов) с применением хемометрических алгоритмов: автореф. дис. ...д-ра. хим. наук: 02.00.02 / Власова И. В. – Томск, 2011. – 51 с.
13. Каштанов, Е. А. Влияние гидролиза на теплоемкость, термодинамические функции и релаксационные переходы крабовых хитина и

хитозана / Е. А. Каштанов, В. Ф. Урьяш, Н. Ю. Кокурина и др. // Журнал физической химии. – 2014. – Т. 88, № 2. – С. 235-245.

14. Баранова, Н. В. Применение метода инфракрасной спектроскопии в анализе лекарственных средств / Н. В. Баранова, М. А. Феофанова // Вестник тверского государственного университета. Сер. Химия. – 2011. – № 11. – С. 49-56.

15. Арзамасцев, А. П. Современное состояние проблемы применения ИК-спектроскопии в фармацевтическом анализе лекарственных средств / А. П. Арзамасцев, Н. П. Садчикова, А. В. Титова // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Том 42, №8. – С. 26-30.

16. Гильдеева, Г. Н. Изучение качества кристаллических субстанций верапамила с использованием ИК-спектроскопии и термоанализа / Г. Н. Гильдеева, В. В. Чистяков, Е. Ю. Демченкова // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – № 1. – С. 43-45.

17. Воронков, А. В. Анализ и валидационная оценка методики количественного определения действующих веществ в наружной лекарственной форме противорубцового действия / А. В. Воронков, Ю. Ю. Жидкова, Н. А. Пеньевская и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – №10. – С. 1991-1994.

18. Беликов, В. Г. Получение продуктов взаимодействия магнетита с лекарственными веществами / В. Г. Беликов, А. Г. Курегян // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – № 3. – С. 35-38.

19. Берштейн, И. Я. Спектрофотометрический анализ в органической химии / И. Я. Берштейн, Ю. Л. Каминский. – Ленинград: Химия, 1986. – 200 с.

20. Басова, Е. М. Взаимодействие гидрохлорида эфедрина с кросскармеллозой натрия и его учет при анализе эфедринсодержащих препаратов / Е. М. Басова, Е. В. Будко, Г. Б. Голубицкий и др. // Журнал аналитической химии. – 2008. – Т. 63, № 2. – С. 179-183.

21. Бурханова, Н. Д. Изучение взаимодействия в системах микрокристаллическая целлюлоза – лекарственные вещества / Н. Д. Бурханова, С. А. Муратов, С. М. Югай и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т.36, № 11. – С. 41-43.
22. Борисова, Н. С. Исследование взаимодействия янтарной и фумаровой кислот с урацилом и его производными / Н. С. Борисова, Г. И. Ишмуратова, О. И. Валиева и др. // Вестник Башкирского университета. – 2012. – Т. 17, № 4. – С. 1687-1690.
23. Каркищенко, Н. Н. Фармакологические основы терапии: Руководство и справочник для врачей и студентов / Н. Н. Каркищенко. – Москва: ИМП-Медицина, 1996. – 560 с.
24. Тарасевич Б.Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы. - Москва: Химический факультет МГУ – 2012. - 52с.
25. Жнякина, Л. Е. Кинетические особенности растворения в системе парацетамол–мочевина / Л. Е. Жнякина, М. Л. Ткаченко, А. С. Космынин и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2001, № 12. – С. 32-33.
26. Ковалева, Е. Л. От внедрения ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» к созданию Государственной фармакопеи / Е. Л. Ковалева, В. Л. Багирова, К. С. Шаназаров // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 11. – С. 37-39.
27. Кудрин, А. Н. Лекарства не только лечат (отрицательные виды взаимодействия лекарственных средств с организмом) / А. Н. Кудрин. – Москва: Знание, 1971. – 32 с.
28. Агафонова, Е. В. Определение термодинамических параметров плавления сульфаметоксазола, триметоприма, карбамида, никодина и их двойных эвтектик методом дифференциальной сканирующей калориметрии / Е. В. Агафонова, Ю. В. Мощенский, М. Л. Ткаченко // Журнал физической химии. – 2013. – Т. 87, №8. – С. 1301-1304.

29. Вереникина, С. Г. Комплексы аскорбиновой кислоты с азотистыми гетероциклическими соединениями / С. Г. Вереникина, Н. Н. Долгушина Т. А. Мелентьева и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 1993. – № 8. – С. 60-63.
30. Голубицкий, Г. Б. Методы исследования причин нестабильности новой фармакологической композиции в лекарственной форме / Г. Б. Голубицкий, А. Л. Куликов, Ф. Ф. Ниязи и др. // Заводская лаборатория. – 2007. – Т. 73, № 9. – С. 27-31.
31. Надточий, М. А. Синтез и строение комплексов аскорбиновой кислоты с аминокислотами / М. А. Надточий, Т. А. Мелентьева // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – № 9. – С. 49-52.
32. Белозерцева, Е. А. Новый подход к ВЭЖХ-анализу жидких витаминсодержащих лекарственных форм / Е. А. Белозерцева, С. В. Еремин // Вестник МИТХТ им. М.В. Ломоносова. – 2012. – Т.7, №2. – С. 59-65.
33. Веретенникова, М. А. Оценка совместимости компонентов противогерпетического состава с использованием современных методов анализа / М. А. Веретенникова, С. И. Провоторова // Фундаментальные исследования. – 2014. – Т.3, № 11. – С. 565-569.
34. Зупанец, И. А. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: в 2 т. / И. А. Зупанец, И. М. Перцев, Л. Д. Шевченко и др. – Харьков: УкрФа, 1999. – Т. 1. – 461 с.
35. Покровская, Т. М. Расчет возможного взаимного влияния компонентов в комбинированных таблетках противовоспалительного действия методами молекулярного моделирования и квантовой химии / Т. М. Покровская, А. В. Погребняк, Э. Ф. Степанова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 1. – С. 87-91.
36. Валюкевич, Т. Ю. Физико-химическое исследование процессов совместимости компонентов в пятикомпонентном анальгетике: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.04 / Т. Ю. Валюкевич – Курск, 2007. – 125 с.



37. Кузнецов, А. В. Разработка метода оптимизации выбора вспомогательных веществ при таблетировании прямым прессованием / А. В. Кузнецов // Фармация. – 2002. – № 5. – С. 21-23.
38. Багирова, В. Л. Проблемы экспертизы и утверждения фармакопейных статей предприятий на лекарственные средства / В. Л. Багирова, Д. В. Рейхарт, Е. Л. Ковалева // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 1. – С. 42-43.
39. Родионова, О. Е. Хемометрика: достижения и перспективы / О. Е. Родионова, А. Л. Померанцев // Успехи химии. – 2006. – Т. 75, № 4. – С. 302-321.
40. Боковикова, Т. Н. Актуальность разработки унифицированного подхода к стандартизации лекарственного средства – иматиниб / Т. Н. Боковикова, А. И. Лутцева, Л. А. Стронова [и др.] // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – №3. – С. 9-13.
41. Жнякина, Л. Е. Система дифференциальной сканирующей калориметрии для исследования лекарственных объектов / Л. Е. Жнякина, Ю. В. Мощенский, С. В. Федотов и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39, № 11. – С. 46-49.
42. Гильдеева, Г. Н. Анализ кристаллической и пространственной структуры лекарственных веществ / Г. Н. Гильдеева, И. Г. Смирнова, В. В. Чистяков // Вестник Московского университета. Сер. 2: Химия. – 2012. – Т. 53, № 4. – С. 234-240.
43. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России. – 12-е изд., перераб. испр. и доп. – Москва: АстраФармСервис, 2006. – 1632 с.
44. Кочергина, Л. А. Стандартные энтальпии образования L-лейцина и продуктов его диссоциации в водных растворах / Л. А. Кочергина, А. И. Лыткин, О. Н. Крутова и др. // Журнал физической химии. – 2014. – Т. 88, № 2. – С. 222-225.

45. Старков, А. К. Синтез и физико-химические исследования комплексов транс-дихлоро-бис-(амин)) платины (II) / А. К. Старков, Г. А. Кожуховская // Журнал Сибирского государственного университета. Химия. – 2011. – № 4. – С. 377-383.
46. Арзамасцев, А. П. Изучение возможности применения метода спектроскопии в ближней инфракрасной области в анализе субстанций и таблетированных препаратов, содержащих фамотидин / А. П. Арзамасцев, Е.В. Степанова, А. В. Титова // Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2009. – № 2. – С. 181-184.
47. Арзамасцев, А. П. Анализ парацетама в субстанции и лекарственных формах методом дифференциальной сканирующей калориметрии / А. П. Арзамасцев, А. В. Титова, Д. Ю. Чашкин // Химико-фармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42, № 7. – С. 45-47.
48. Ткаченко, М. Л. Физико-химические исследования твердых смесей кофеина и парацетамола / М. Л. Ткаченко, Л. Е. Жнякина, А. С. Космынин // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – № 8. – С. 34-36.
49. Тринеева, О. В. Методы анализа витамина Е (обзор) / О. В. Тринеева // Вестник Воронежского государственного университета. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2013. – № 1. – С. 212-224.
50. Бурханова, Н. Д. К проблеме взаимодействия на молекулярном и надмолекулярном уровне в системах на основе микрокристаллической целлюлозы и трихлорфена / Н. Д. Бурханова, С. А. Фазилова, С. М. Югай и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – № 12. – С. 40-43.
51. Душкин, А. В. Химические трансформации и молекулярная динамика полисахаридов и их межмолекулярных комплексов с лекарственными веществами в растворах и твердых фазах / А. В. Душкин, Е. С. Метелева, Ю. С. Чистяченко и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 1. – С. 789-795.
52. Бурашникова, М. М. Рентгенофлуоресцентный анализ систем серебро–кадмий и никель–кобальт хемометрическими алгоритмами метода

независимых компонент / М. М. Бурашникова, Ю. Б. Монахова, А. М. Цикин и др. // Известия Саратовского университета. Новая серия. Сер. Химия. Биология. Экология. – 2014. – Т. 44, № 1. – С. 16-22.

53. Курчаткин, С. П. Хемометрический и ИК-спектроскопический анализ клейких лент / С. П. Курчаткин, А. М. Цикин, Ю. Б. Монахова и др. // Аналитика и контроль. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 339-344.

54. Шанк, Ф. А. Структуры двойных сплавов. – Москва: Металлургия, 1973. – 760 с.

55. Chen, X. Analysis of the acid–base reaction between solid indomethacin and sodium bicarbonate using infrared spectroscopy, X-ray powder diffraction, and solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy / X. Chen, U. J. Griesser, R. L. Te [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2005. – Vol. 38. – P. 670-677.

56. Fernandez, L. Analysis of the complexation of gemfibrozil with  $\gamma$ - and hydroxypropyl- $\gamma$ -cyclodextrins / L. Fernandez, M. C. Martinez-Oharriz, C. Martin [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2008. – Vol. 47. – P. 943-948.

57. Jug, M. Analysis of triclosan inclusion complexes with  $\beta$ -cyclodextrin and its water-soluble polymeric derivative, / M. Jug, I. Kosalec, F. Maestrelli [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2011. – Vol. 54. – P. 1030-1039.

58. Bettinetti, G. P. Assessment of solid-state interactions of naproxen with amorphous cyclodextrin derivatives by DSC / G. P. Bettinetti, M. Sorrenti, S. Rossi [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2002. – № 30. – P. 1173-1179.

59. Sipos, P. Assessment of the interactions between diclofenac sodium and ammonio methacrylate copolymer using thermal analysis and Raman spectroscopy / P. Sipos, M. Szucs, A. Szabo [et al.] // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2008. – Vol. 46 – P. 288-294.

60. Beni, S. Characterization of aspartame–cyclodextrin complexation / S. Beni, T. Sohajda, E. Varga [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2009. – Vol. 50. – P. 737-745.
61. Agatonovic-Kustrina, S. Compatibility studies between mannitol and omeprazole sodium isomers / S. Agatonovic-Kustrina, N. Markovic, M. Ginic-Markovic [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2008. – Vol. 48. – P. 356-360.
62. Mura, P. Compatibility study between ibuprofen and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, hot-stage microscopy and scanning electron microscopy / P. Mura, M. T. Faucci, A. Manderioli [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 1998. – Vol. 18. – P. 151-163.
63. Bandurb, G. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms / G. Bandurb, B. Tit, A. Fulias [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2011. – Vol. 56. – P. 221-227.
64. Dousa, M. Drug-excipient compatibility testing – Identification and characterization of degradation products of phenylephrine in several pharmaceutical formulations against the common cold / M. Dousa, P. Gibala [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2011. – Vol. 55. – P. 949-956.
65. Tomar, R. S. Identification and characterization of major degradation products of risperidone in bulk drug and pharmaceutical dosage forms / R. S. Tomar, T. J. Joseph, A. S. R. Murthy [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2004. – Vol. 36. – P. 231-235.
66. Haghedooren, E. Investigation of degradation products in a topical gel containing erythromycin and benzoyl peroxide by liquid chromatography–mass spectrometry / E. Haghedooren, K. K. R. Bhupathi Raju, V. S., P. Dehouck [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2006. – Vol. 41. – P. 165-175.

67. Navas, J. Analytical Methods to Determine Anti-Influenza Drugs / J. Navas, A. M. Jiménez // *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. – 2011. – Vol. 41, № 1. – P. 81-97.
68. Pan, C. A multidisciplinary approach to identify a degradation product in a pharmaceutical dosage form / C. Pan, J. Guan, M. Lin // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2011. – Vol. 54, № 4. – P. 855-859.
69. Lin, M. Rapid structure elucidation of drug degradation products using mechanism-based stress studies in conjunction with LC-MS and NMR spectroscopy: identification of a photodegradation product of betamethasone dipropionate / M. Lin, M. Li, A. V. Buevich [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2009. – Vol. 50. – P. 275-280.
70. Raman, B. Semi-preparative isolation and structural elucidation of an impurity in citalopram by LC/MS/MS / B. Raman, B. A. Sharma, P. D. Ghugare [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2009. – Vol. 50. – P. 377-383.
71. Liltorp, K. Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods / K. Liltorp, T. G. Larsen, B. Willumsen [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2011. – Vol. 55. – P. 424-428.
72. Bettinetti, B. Study of the interaction between rifapentine and isoniazid under acid conditions / B. Bettinetti, H. Bhutani, S. Singh // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2006. – Vol. 41. – P. 1438-1441.
73. Archontaki, H. A. Study on the inclusion complexes of bromazepam with  $\beta$ - and  $\beta$ -hydroxypropyl-cyclodextrins / H. A. Archontaki, M. V. Vertzoni, M. H. Athanassiou-Malaki // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2002. – Vol. 28. – P. 761-769.
74. Donato, P. The rutin  $\beta$ -cyclodextrin interactions in fully aqueous solution: spectroscopic studies and biological assays / P. Donato, M. L. Calabrò, S. Tommasini [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1019-1027.

75. Fraceto, L. F. Theoretical and experimental study of a praziquantel and  $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex using molecular mechanic calculations and  $^1\text{H}$ -nuclear magnetic resonance / M. B. de Jesus, L. de M. A. Pinto, L. F. Fraceto [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2006. – Vol. 41. – P. 1428-1432.
76. Zhang, G. C. Thermal analysis and FTIR spectral curve-fitting investigation of formation mechanism and stability of indomethacin-saccharin cocrystals via solid-state grinding process / G.-C. Zhang, H.-L. Lin, S.Y. Lin // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2012. – Vol. 66. – P. 162-169.
77. Tomassetti, M. Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures / M. Tomassetti, A. Catalani, V. Rossi [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2005. – Vol. 37. – P. 949-955.
78. Vecchio, S. Thermal stability of disodium and calcium phosphomycin and the effects of the excipients evaluated by thermal analysis / S. Vecchio, F. Rodante, M. Tomassetti // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2001. – Vol. 24. – P. 1111-1123.
79. Juhasz, M. Thermal stability of vitamin C: Thermogravimetric analysis and use of total ion monitoring chromatograms / M. Juhasz, Y. Kitahara, S. Takahashi [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2012. – Vol. 59. – P. 190-193.
80. Stancanelli, R. UV-vis and FTIR-ATR characterization of 9-fluorenon-2-carboxyester/(2-hydroxypropyl)- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex / R. Stancanelli, R. Ficarra, C. Cannava [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2008. – Vol. 47. – P. 704-709.
81. Золотов, Ю. А. Основы аналитической химии: в 2 т. / под ред. Ю. А. Золотова. – Москва: Академия, 2012. – Т. 2. – 5-е изд., стер. – 408 с.
82. Вентцель, Е. С. Теория вероятностей / Е. С. Вентцель. – 4-е изд., стер. – Москва: Наука, 1969. – 576 с.

83. Государственная фармакопея Российской Федерации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – XIII изд. – Т. 1. – Москва: ФЭМБ, 2015. – 1470 с.
84. Guidance for Industry PAT: a Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM), Office of Regulatory Affairs (ORA), September 2004, Pharmaceutical CGMPs
85. Gabrielsson, J. Multivariate methods in pharmaceutical applications / J. Gabrielsson, N.-O. Lindberg, T. Lundstedt, J. Chemom// Journal of chemometricsj. Chemometrics–2002 – №16. – P. 141-160
86. Szymanska-Chargot, M. Use of FT-IR spectra and PCA to the bulk characterization of cell wall residues of fruits and vegetables along a fraction process / M. Szymanska-Chargot, A. Zdunek // Food Biophys. – 2013. – №. 8. – P. 29-42.
87. Власова, И.В. Новые подходы к применению метода множественной линейной регрессии в спектрофотометрическом анализе многокомпонентных смесей / И.В. Власова, А.С. Шелпакова, С.М. Добровольский, А.В. Фисенко // Аналитика и контроль. – 2009. – Т. 13. № 3. – С. 153-157.
88. Данилова, Е.А. Кинетика комплексообразования в системе триадиазолтри[3,4-ди(4-трет-бутилфенил)-пиррол]макроцикл ацетат меди(II) ДМФА Н<sub>2</sub>О / Е.А. Данилова, Т.Н. Ломова, Е.Г. Можжухина, М. К. Исляйкин // Журнал физической химии. – 2009. – Т. 83, № 10. – С. 1877-1883.
89. Bunaciu, A. A. New Method for a quantitative determination of piroxicam in pharmaceutical formulations using FT-IR spectrometry / A. A. Bunaciu, S. Fleschin, H. Y. Aboul-Enein // Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry – 2012. – № 11. – P. 262-266.

90. Song, Y. Applications of Fourier transform infrared spectroscopy to pharmaceutical preparations / Y. Song, Y. Cong, B. Wang, N. Zhang // *Expert Opinion on Drug Delivery*. – 2020. – V. 17(4). – P. 551-571.
91. Бурашникова, М. М. Рентгенофлуоресцентный анализ систем серебро-кадмий и никель-кобальт хемометрическими алгоритмами метода независимых компонент / М. М. Бурашникова, Ю. Б. Монахова, С. П. Муштакова, А. М. Цикин // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология*. – 2014. – №1. – С. 16-22.
92. Вершинин, В.И. Методология спектрофотометрического анализа смесей органических соединений. Проблема неаддитивности светопоглощения / В. И. Вершинин, И. В. Власова, Т. Г. Цюпко // *Журнал аналитической химии*. – 2011. – Т. 66, № 1. – С. 25–33.
93. Лен, Ж. М. Супрамолекулярная химия. Концепции и перспективы / Ж. М. Лен. – Новосибирск: Наука, 1998. – 334 с.
94. Ельцова, Н.О. Аналитические методы исследования стабильности фармацевтических композиций и совместимости их компонентов / Е. В. Будко, Г.Б. Голубицкий, Н.О. Ельцова // *Журнал аналитической химии*. – 2014. – Т. 69, № 10. – С. 1-13.
95. Ельцова, Н.О. Изучение межкомпонентных процессов в лекарственном препарате / Н.О. Ельцова, О.И. Изосимин // *Материалы VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков*. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2013. – Т. 1 – С. 97-100.
96. Ельцова, Н.О. Изучение ИК-спектров смесей лекарственных веществ / Н. О. Ельцова, // *Материалы 77-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых: Молодежная наука и современность*. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2012. – Т. II. – С. 329.
97. Ельцова, Н. О. Реакционная способность стеарата кальция в твердой фазе / Е. В. Будко, Г. Б. Голубицкий, Н. О. Ельцова // *Тезисы докладов Второго съезда аналитиков России*. – Москва, 2013. – С. 247.



98. Ельцова, Н.О. Исследование физико-химических взаимодействий в твердой фазе между компонентами препаратов анальгезирующего, противовоспалительного и жаропонижающего действия на основе парацетамола / Е. В. Будко, Г. Б. Голубицкий, Н. О. Ельцова, О. И. Изосимин // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 3, Часть 2. – С. 118-123.
99. Ельцова, Н. О. Взаимодействие между компонентами в смесях парацетамола, кофеина и ацетилсалициловой кислоты / Е. В. Будко, Г. Б. Голубицкий, Н. О. Ельцова, О. И. Изосимин // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина Фармация. –2013. – № 25 (168). – С. 68-72.
100. Ельцова, Н. О. Применение методов матричного анализа и графического ранжирования массива экспериментальных данных ИК спектроскопии для изучения межкомпонентных процессов в смеси фенирамина малеата и напроксена / Н. О. Ельцова, Е. В. Будко // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2019. – № 9. – С. 79-83.
101. Ельцова, Н. О. Температурные характеристики смеси аскорбиновой кислоты и малеата фенирамина / А. К. Будыкина, Н. О. Ельцова, Е. Л. Кутенкова, Е.О. Федоров // Материалы 79-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвящённой 79-летию КГМУ. 16-17 апреля 2014 года. В 3 частях. Часть II. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2014. – С. 304.
102. Ельцова, Н. О. Исследование совместимости фенирамина малеата и напроксена в твердой фазе / Е. В. Будко, Г. Б. Голубицкий, Н. О. Ельцова, А. Л. Куликов // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2014. – № 4. – С. 22-27.
103. Ельцова, Н. О. Исследование межкомпонентного взаимодействия лимонной кислоты и фенирамина малеата в модельных смесях методом калориметрии / Е. В. Будко, Н.О. Ельцова, Л. М. Ямпольский и др.// Сборник

статей по материалам LI международной научно-практической конференции № 11 (48). Часть I. – Новосибирск: Изд. АНС «СибАК», 2015. – С. 61 -71.

104. Ельцова, Н. О. Изучение взаимодействия лекарственных веществ в твердой смеси по их температурам плавления / А. К. Будыкина, Н. О. Ельцова, Е. Л. Кутенкова, Е. О. Федоров // Материалы 79-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвящённой 79-летию КГМУ. 16-17 апреля 2014 года. В 3 частях. Часть II. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2014. – С. 150.

105. Ельцова, Н. О. Исследование межкомпонентного взаимодействия в системе напроксен – фенирамина малеата методом калориметрии / Е. В. Будко, Н. О. Ельцова, Л. М. Ямпольский // Инновации в науке. Сборник статей по материалам XXXV международной научно-практической конференции №7 (32). – Новосибирск: Изд. «СибАК», 2014. – С. 12-19.

106. Ельцова, Н. О. Высокоэффективная и ультраэффективная жидкостная хроматография в анализе многокомпонентных лекарственных композиций / Е. В. Будко, Г. Б. Голубицкий, Н. О. Ельцова, А. Л. Куликов, О. И. Изосимин. – Тезисы докладов Второго съезда аналитиков России. – Москва, 2013. – С. 57.

107. Ельцова, Н. О. Применение ВЭЖХ совместно с оптическими и термическими методами в комплексном анализе межкомпонентных взаимодействий фармацевтических композиций / Н. О. Ельцова, Е. В. Будко // Сорбционные и хроматографические процессы. –2019. –Т. 19, № 4. – С. 916-922.

108. Ельцова, Н. О. УЭЖХ-изучение межкомпонентного взаимодействия в системе «напроксен - фенирамина малеат» / Н.О. Ельцова, Е.В. Будко, Л. М. Ямпольский, А. Л. Куликов // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2016. – Т. 16. № 5. – С. 719-723.

109. Ельцова, Н. О. Графический метод выявления изменений химической структуры в твердофазных лекарственных препаратах / Н. О. Ельцова.,

Е. В. Будко., Л. М. Ямпольский // Сорбционные и хроматографические процессы. –2021. – Т. 21, № 6. – С. 879 -887

110. Справочник химика: Т. III. – Ленинградское отделение: Изд. «Химия», 1965. – 1008 с.

111. Наканиси, К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений: Практ. руководство / Пер. с англ. канд. хим. наук Н. Б. Куплетской и Л. М. Эпштейн ; Под ред. канд. хим. наук А. А. Мальцева. - Москва: Мир, 1965. - 216 с.

112. Source: DrugBank Record Name: Naproxen. The DrugBank database is a unique bioinformatics and cheminformatics resource that combines detailed drug (i.e. chemical, pharmacological and pharmaceutical) data with comprehensive drug target (i.e. sequence, structure, and pathway) information. URL: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00788>. (17.11.2019)

113. Bergmann, E.D. Molecular and Quantum Pharmacology: Proceedings of the Seventh Jerusalem Symposium on Quantum Chemistry and Biochemistry Held in Jerusalem March 31st–April 4th, 1974/ E. D. Bergmann, B. Pullman. - Boston: D. Reidel. – 591p.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение А

#### Расшифровки спектров и спектры компонент лекарственных препаратов

Таблица А.1. Расшифровка ИК-спектра аскорбиновой кислоты

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Лактонное кольцо с кратной связью	1674
Спиртовые гидроксилы	3500 - 3200
Гидроксильная группа в составе межмолекулярной водородной связи, внутримолекулярной водородной связи	3005, 2705
С-Н связь	2915

Таблица А.2. Расшифровка ИК-спектра ацетилсалициловой кислоты.

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Ароматические кислоты	1680
Колебания гидроксильной группы и С-О связей	1303, 1287
Валентные колебания С=О в сложных эфирах Ar-COO-R Ацетаты	1748 1291
Деформационные колебания ОН	1482, 1456, 1419, 1368
Валентные колебания связей О-Н	2835, 2584
Колебания С-С фенильного кольца	1604

Таблица А.3. Расшифровка ИК-спектра бендазола

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
C=N в цикле	1550, 1602
Ароматические соединения С-Н Бензольное кольцо	1620, 1563, 1511, 1495, 1484 1461
Валентные колебания NH (вторичные амины)	2708, 2600

Таблица А.4. Расшифровка ИК-спектра кофеина

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Валентные колебания C=O (амид I)	1693, 1644
Валентные колебания N-метильных групп	2954, 3111

Таблица А.5. Расшифровка ИК-спектра фенилэфрина гидрохлорида

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
ОН-группа	3415, 2798
Колебания С-Н групп	2952

Таблица А.6. Расшифровка ИК-спектра фенирамина малеата

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Ароматическая группа	1582, 1449
ОН-группа	1473, 1433, 1380, 1352, 650
Гидроксильная группа в составе внутримолекулярной водородной связи внутрикомплексных соединений	3052 2435
Валентные колебания связей C=O Алкил-СООН	1689
Двойная связь (C=C) малеиновой кислоты	1627

Таблица А.7. Расшифровка ИК-спектра ГПЦ

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Ароматическая группа	1582, 1449
Ацетальный фрагмент	1150 - 1070
Колебания ОН-группы	3433

Таблица А.8. Расшифровка ИК-спектра глицина

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Протонированная аминогруппа	3150, 2606, 1579
Валентные колебания углерод-кислородных связей карбоксилат-иона	1499, 1410

Таблица А.9. Расшифровка ИК-спектра дротаверина гидрохлорида

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Простая эфирная группа ароматических соединений	1200-1300
Ароматические простые эфиры	1257, 1236
Валентные колебания NH Вторичные амины	3469
Деформационные колебания NH Вторичные амины	1500

Таблица А.10. Расшифровка ИК-спектра лимонной кислоты

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Гидроксильная группа в составе: межмолекулярной водородной связи (димеры)	3285
внутримолекулярной водородной связи (многоатомные спирты)	2756, 2643, 2559
Гидроксильная группа в составе внутри- и межмолекулярных водородных связей в димерах и полимерах	3494
Деформационные колебания ОН	1426, 1388, 1358, 1338, 1320, 1306, 1291
Деформационные колебания связей О-Н	942, 934, 904
Колебания С=О связей	1688

Таблица А.11. Расшифровка ИК-спектра напроксена.

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Гидроксильная группа в составе внутримолекулярной водородной связи (многоатомные спирты) внутрикомплексных соединений	2881, 2796, 2581
СН <sub>3</sub> -	1435
Бензольное кольцо	1602, 1505, 1480, 1452
Ароматические простые эфиры	1263, 1226
Деформационные колебания ОН	1418, 1393, 1346
Деформационные колебания связей О-Н	925, 895
Валентные колебания связей С=О Алкил-СООН	1724
Валентные колебания С-Н ароматических структур	3158, 3107

Таблица А.12. Расшифровка ИК-спектра парацетамола

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Вторичная амидная группа Валентные колебания С=О Составные частоты деформационных колебаний NH и колебаний С-N	1650
Колебания ароматического кольца	1607, 1503, 1435
Плоскостные деформационные колебания С-Н 1,4-замещенные	1107 1032, 1015
Внутримолекулярная водородная связь, внутрикомплексные соединения	3158, 3107, 2881, 2796, 2581
Внутри- и межмолекулярные связи в димерах и полимерах	3323
Деформационные колебания ОН	1369, 1326
Валентные колебания С-О связи в составе фенольного гидроксила	1220

Таблица А.13. Расшифровка ИК-спектра стеарата кальция

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Валентные колебания связей О-Н	3429 (широкая полоса) 2914 и 2847 (две узкие, интенсивные)
Антисимметричное и симметричное колебание двух равноценных связей С=О	1660, 1573, 1539 1464, 1420



Таблица А.14. Расшифровка ИК-спектра яблочной кислоты

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Внутримолекулярная водородная связь, внутрикомплексные соединения	3070
Вторичный гидроксил	3442
Деформационные колебания ОН	1438, 1412, 1360
Деформационные колебания связей О-Н	967, 951, 882
Карбонильная группа	1731

Таблица А.15. Расшифровка ИК-спектра натрия цитрата

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Гидроксильная группа в составе внутри- и межмолекулярных связей в димерах и полимерах	3444 3236
Деформационные колебания ОН	1304
Деформационные колебания связей О-Н	943, 907, 894
Антисимметричные и симметричные колебания двух равноценных связей С=О	1582, 1556 1441, 1418, 1392
-CH <sub>2</sub> -	727

Таблица А.16. Расшифровка ИК-спектра этилцеллюлозы

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Гидроксильная группа в составе внутри- и межмолекулярных связей в димерах и полимерах	3480
Гидроксильная группа в составе внутримолекулярной водородной связи (многоатомные спирты), внутрикомплексных соединений	2973, 2870

Таблица А.17. Расшифровка ИК-спектра повидона (ПВП)

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Гидроксильная группа в составе внутримолекулярной водородной связи (многоатомные спирты), внутрикомплексных соединений	2946
Полоса амид II (составные частоты деформационных колебаний NH и C-N)	1493
Валентные колебания N=O (третичные амиды)	1659

Таблица А.18. Расшифровка ИК-спектра пропифеназона

Функциональная группа	Полосы спектра, см <sup>-1</sup>
Гидроксильная группа в составе внутримолекулярной водородной связи (многоатомные спирты), внутрикомплексных соединений	2956
Ароматические соединения C-H Бензольное кольцо	1592 1496, 1454
Алифатические амины	1412, 1366, 1344, 1328, 1312, 1293, 1278
Валентные колебания C=O (полоса амид I)	1653

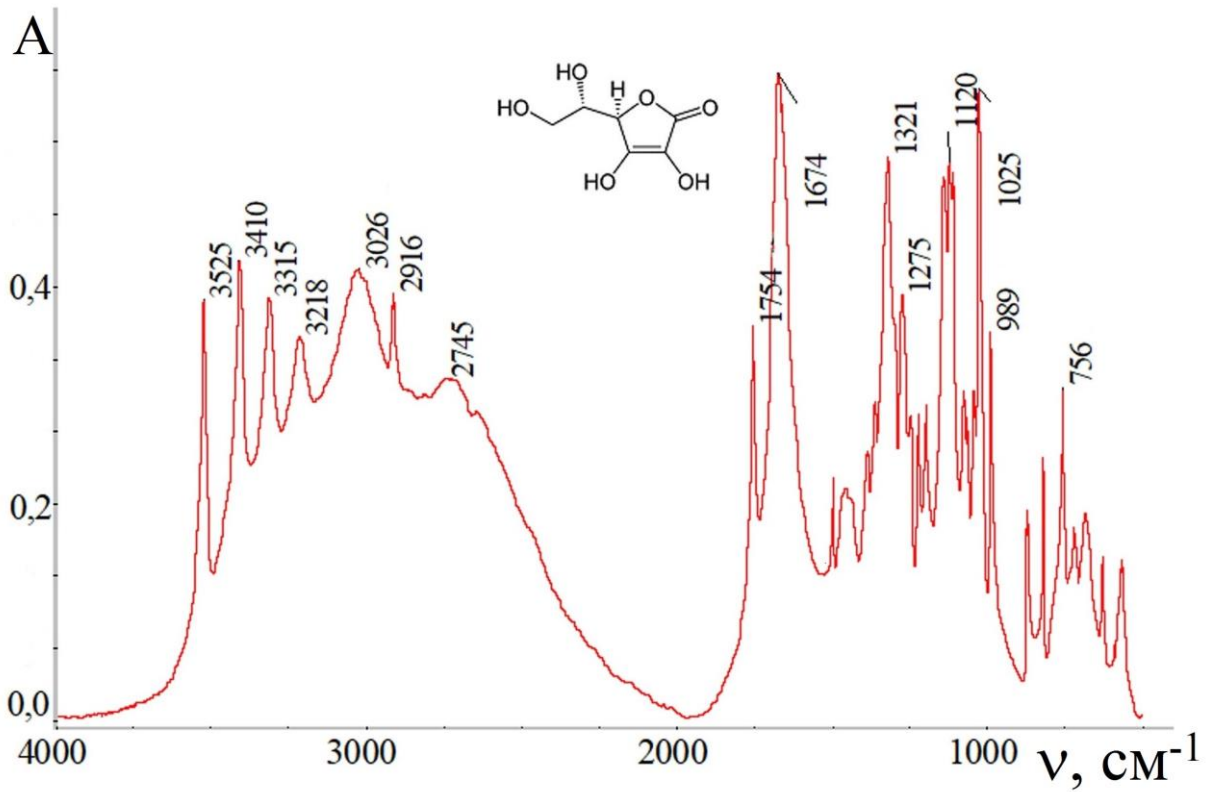


Рис. А.1. ИК-спектр аскорбиновой кислоты

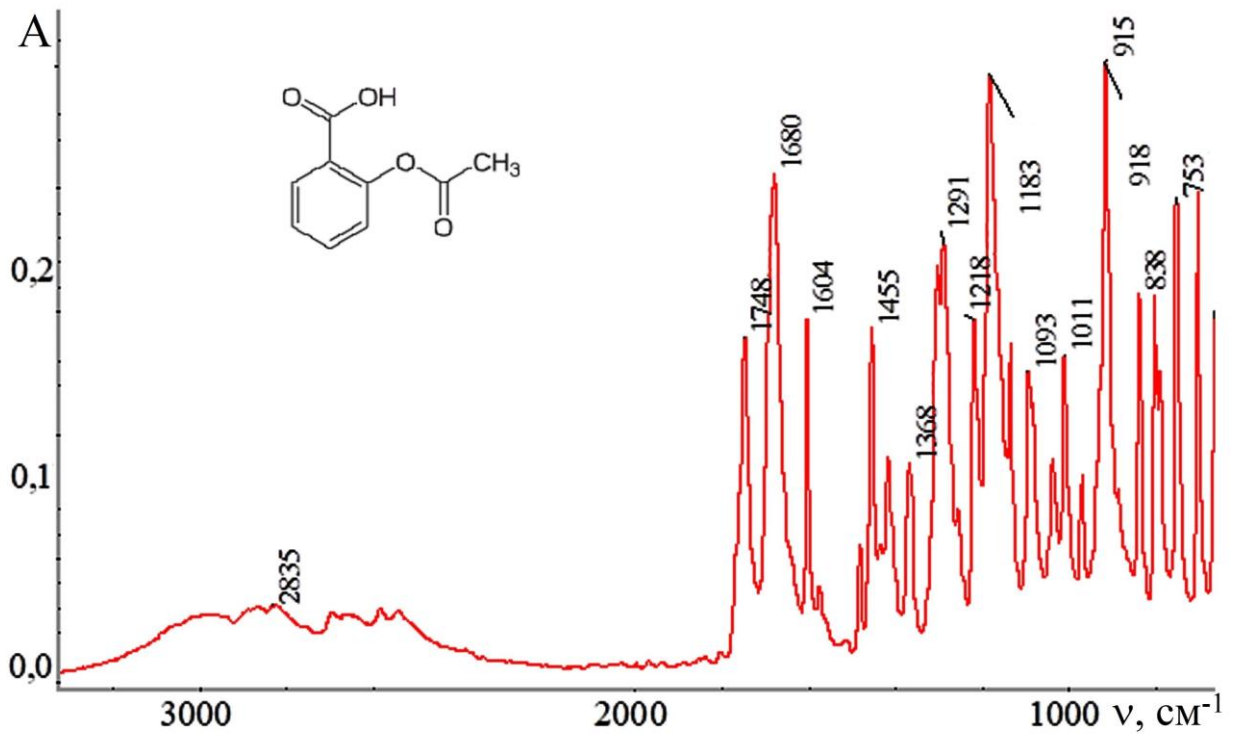


Рис. А.2. ИК-спектр ацетилсалициловой кислоты

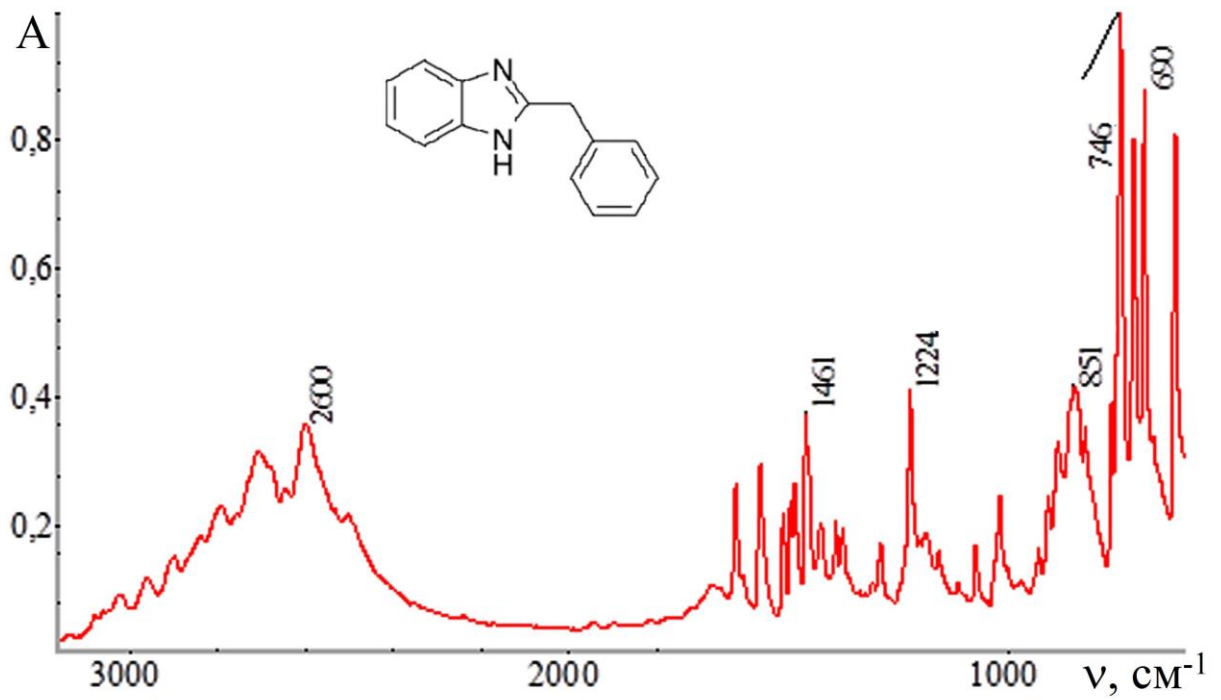


Рис. А.3. ИК-спектр бендазола

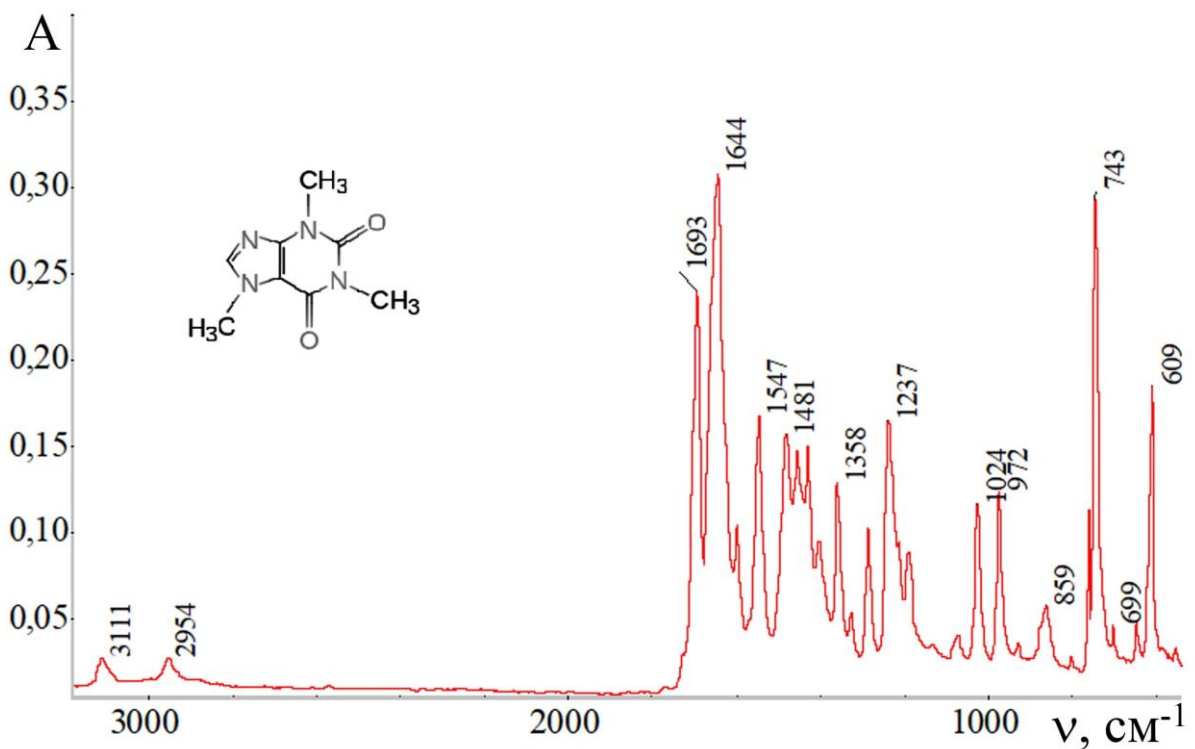


Рис. А.4. ИК-спектр кофеина

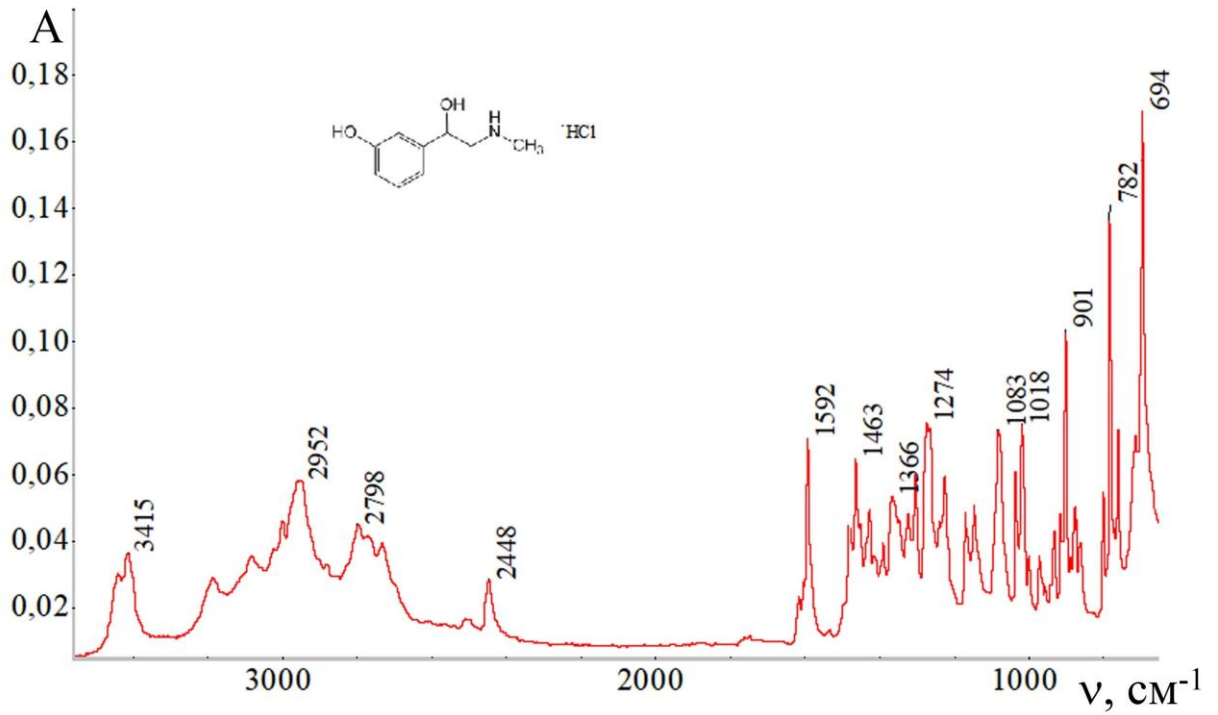


Рис. А.5. ИК-спектр фенилэфрина гидрохлорида

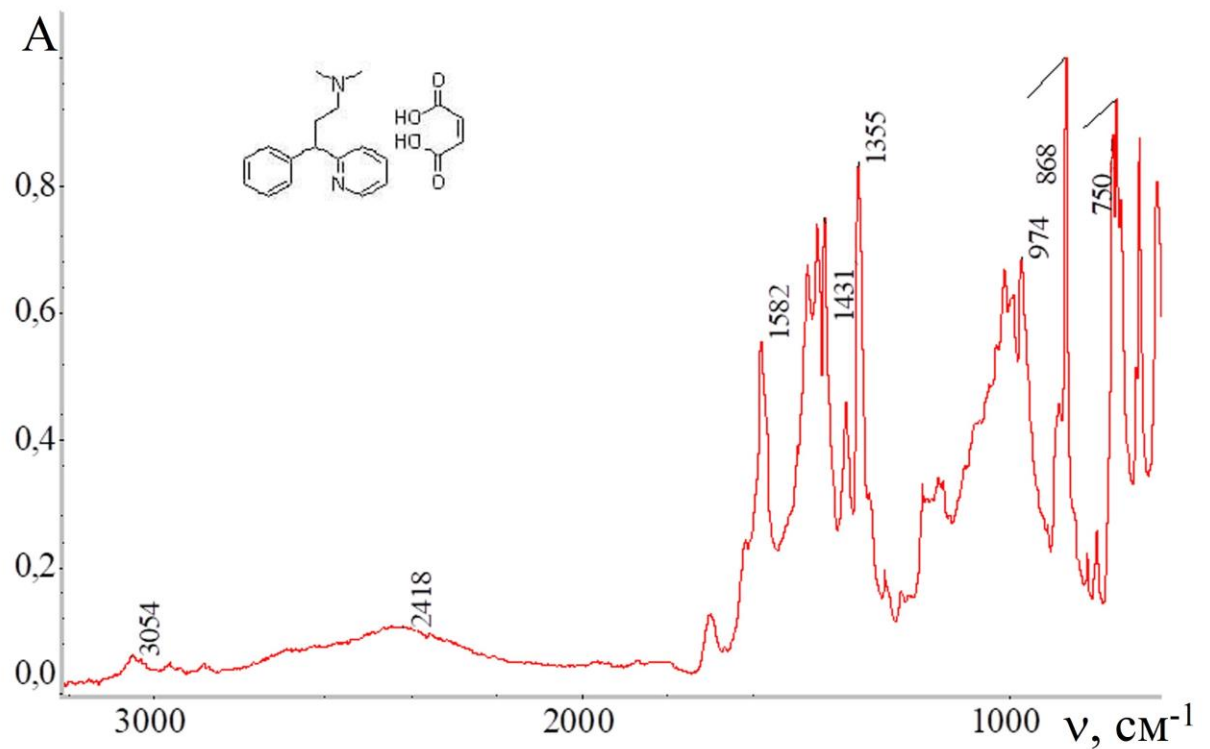


Рис. А.6. ИК-спектр фенирамина малеата

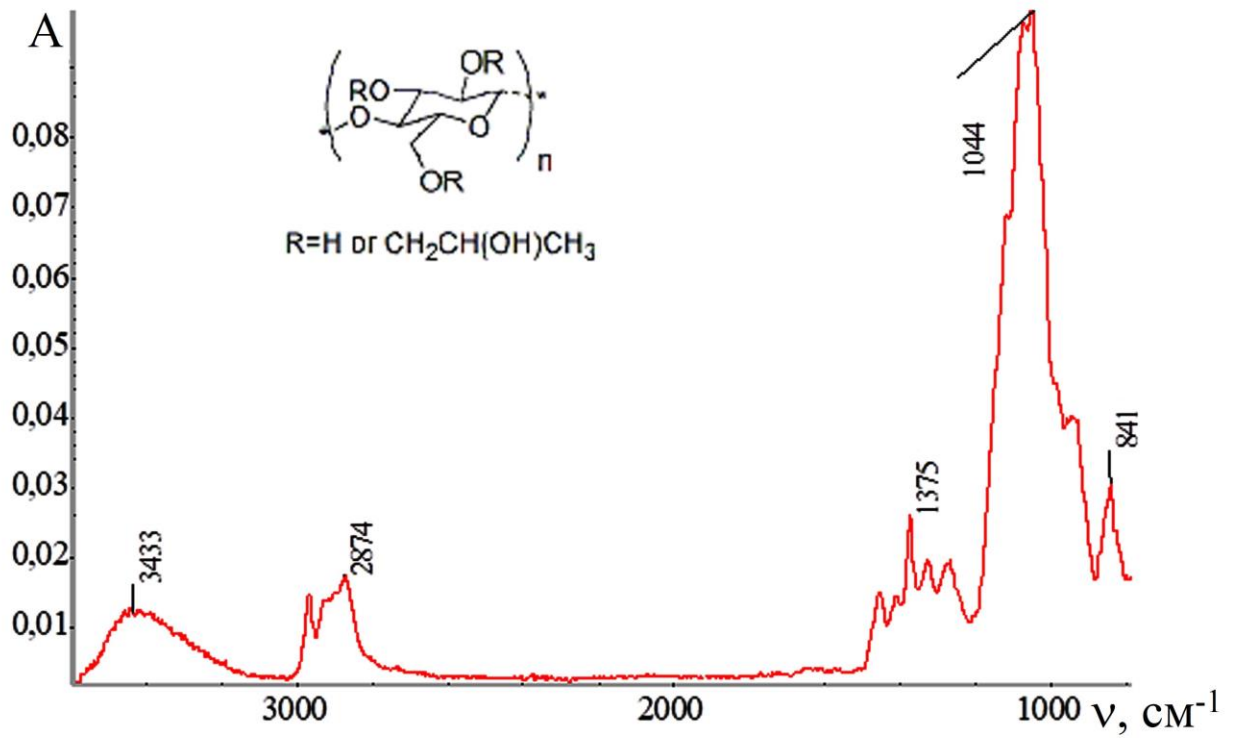


Рис. А.7. ИК-спектр ГПЦ

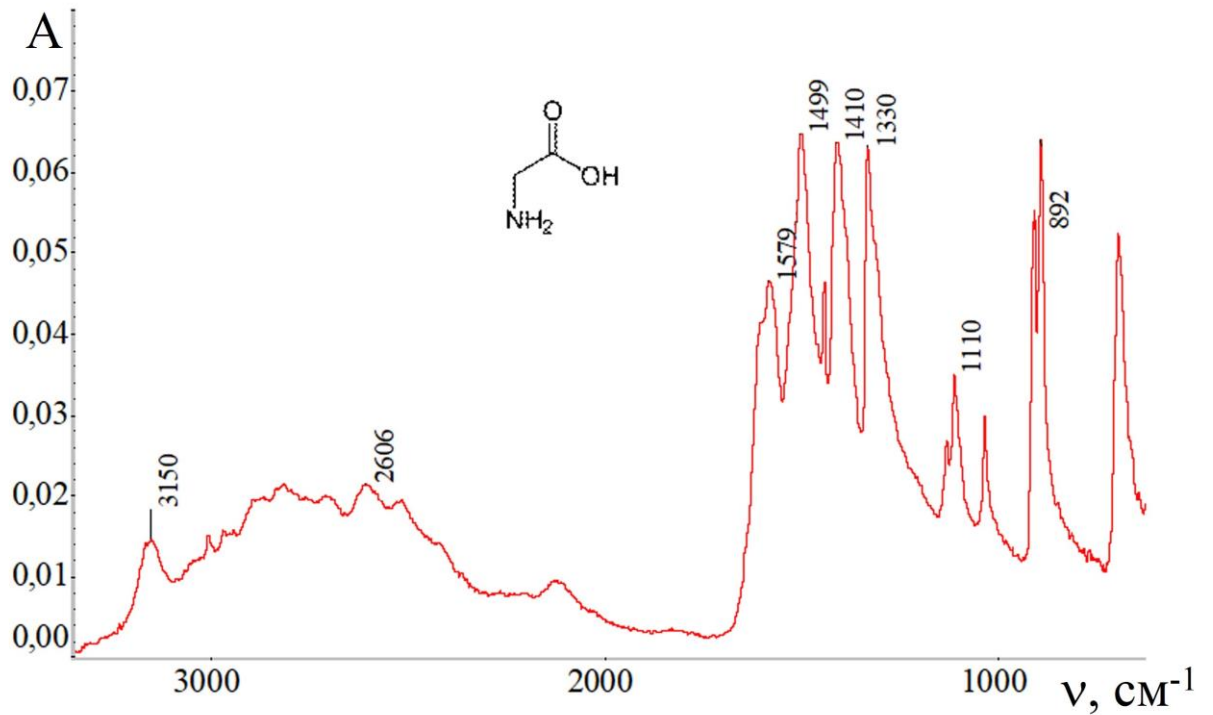


Рис. А.8. ИК-спектр глицина

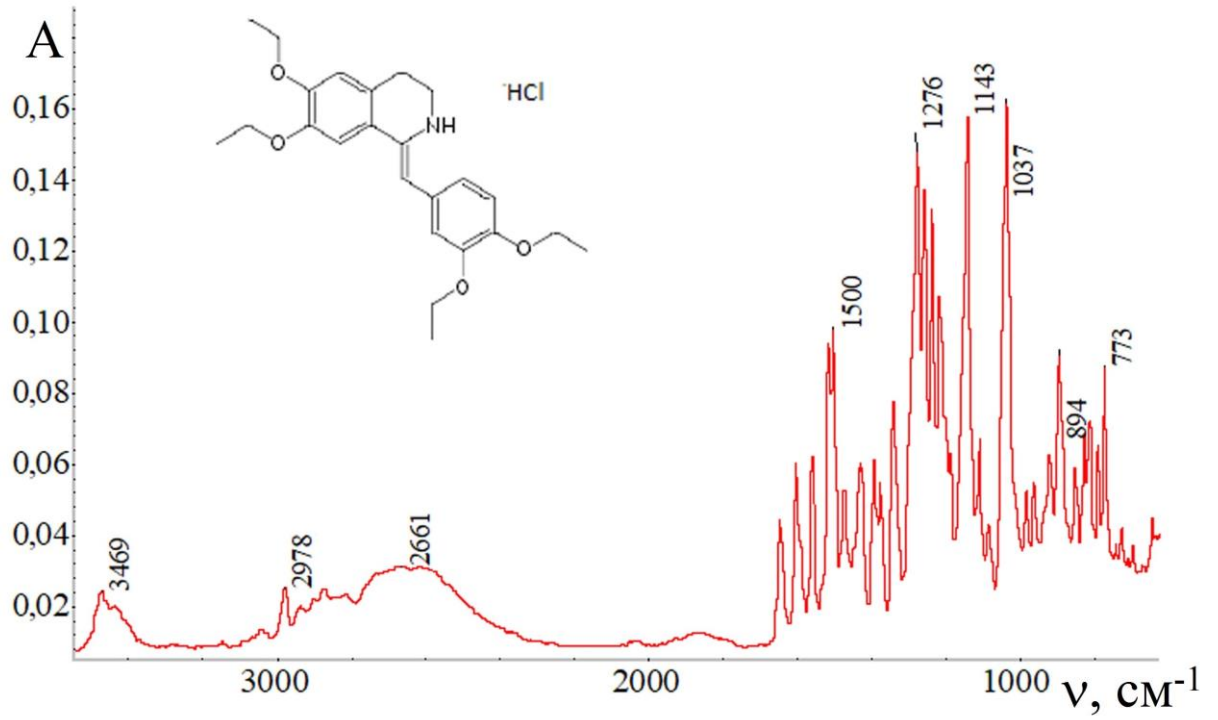


Рис. А.9. ИК-спектр дротаверина гидрохлорида

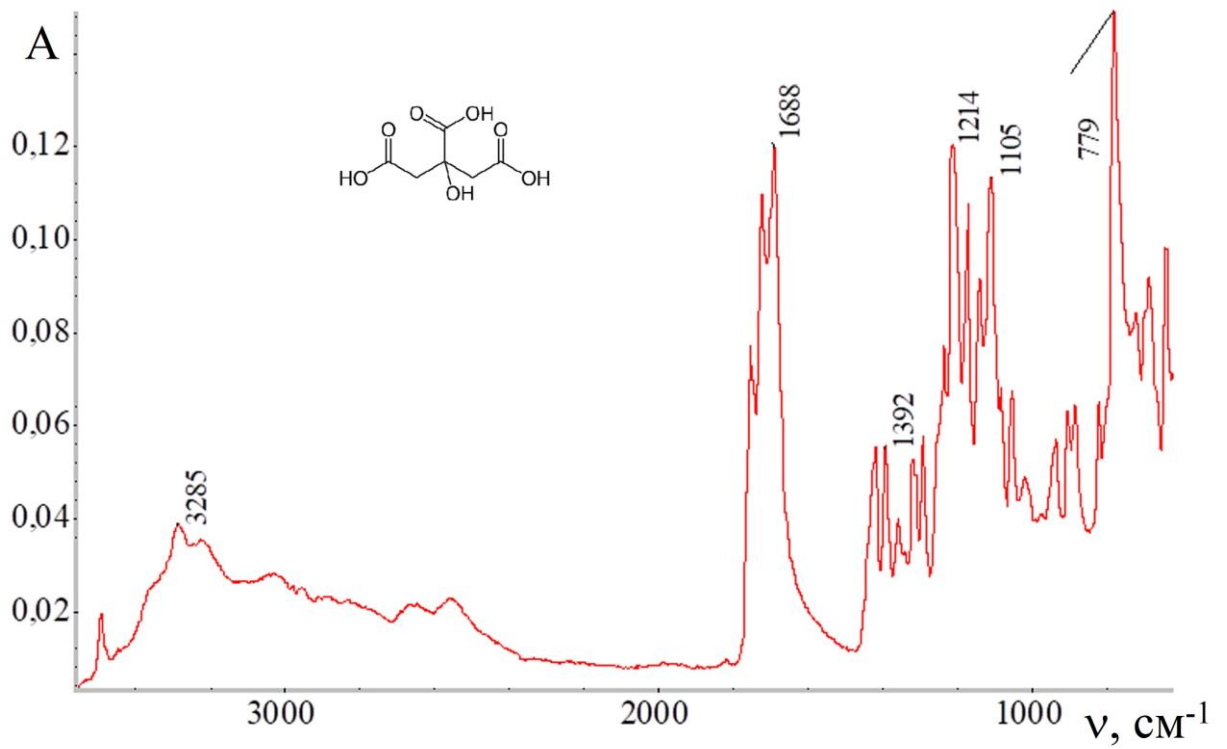


Рис. А.10. ИК-спектр лимонной кислоты

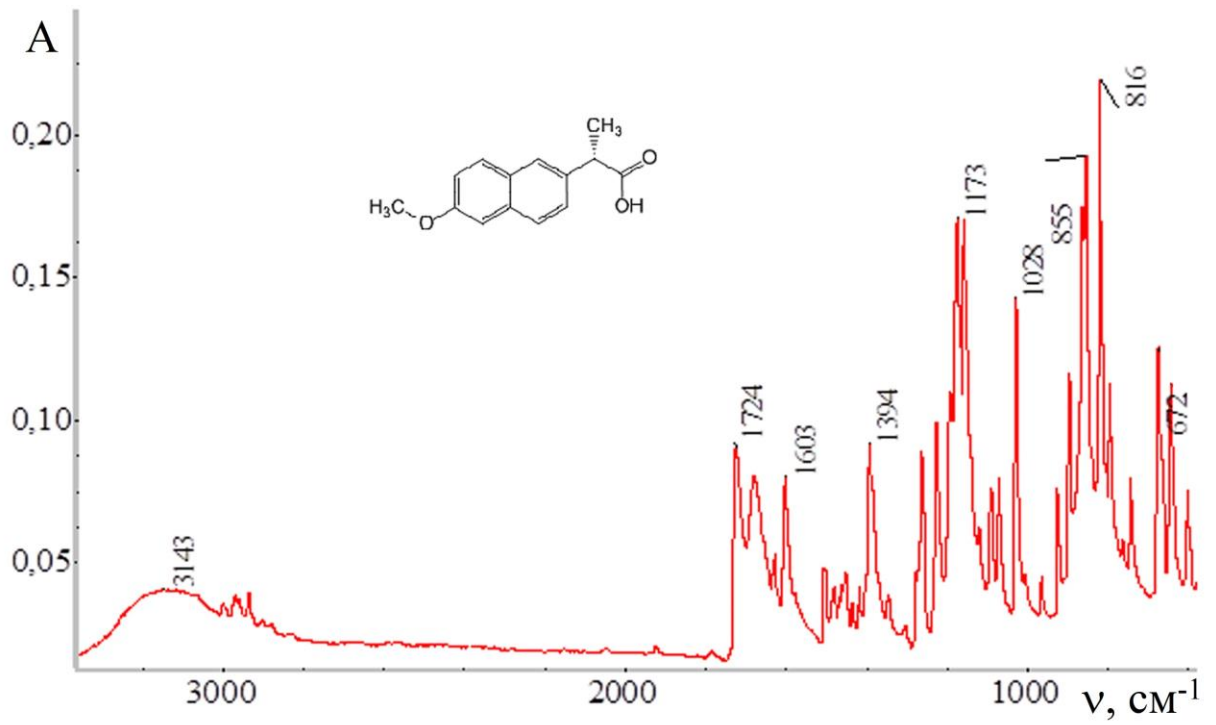


Рис. А.11. ИК-спектр напроксена

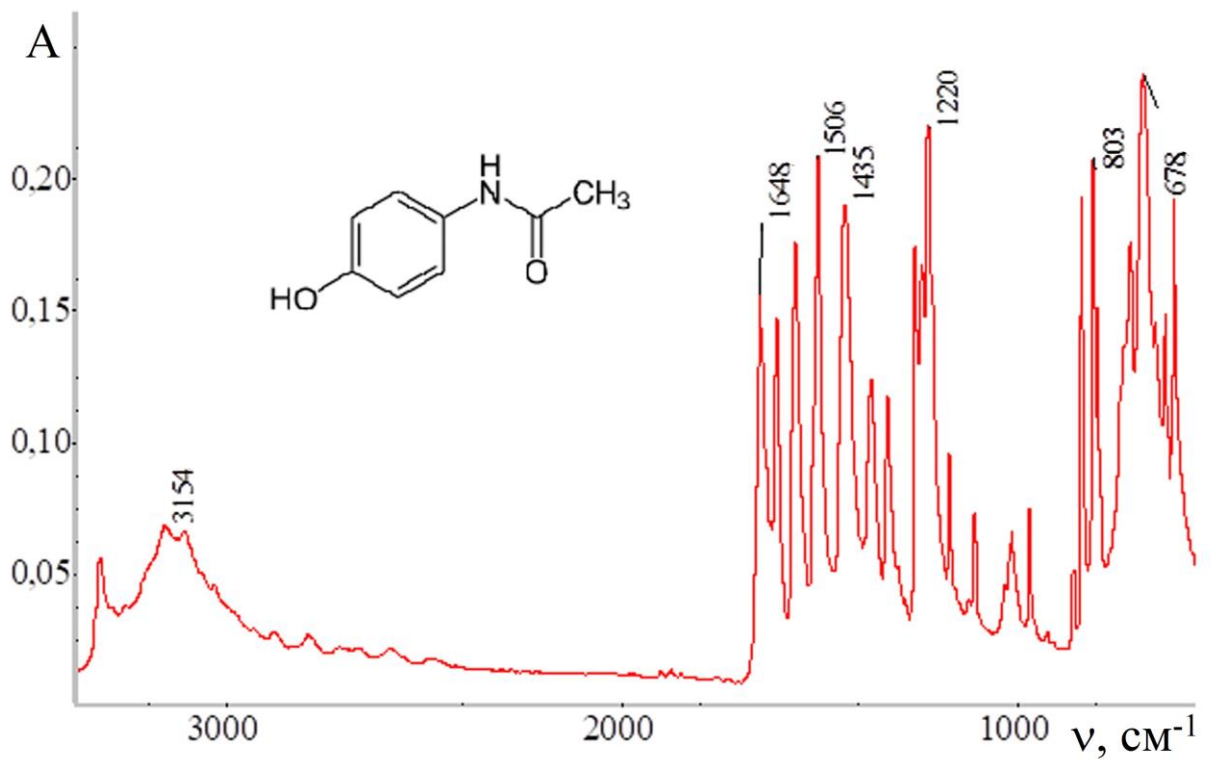


Рис. А.12. ИК-спектр парацетамола



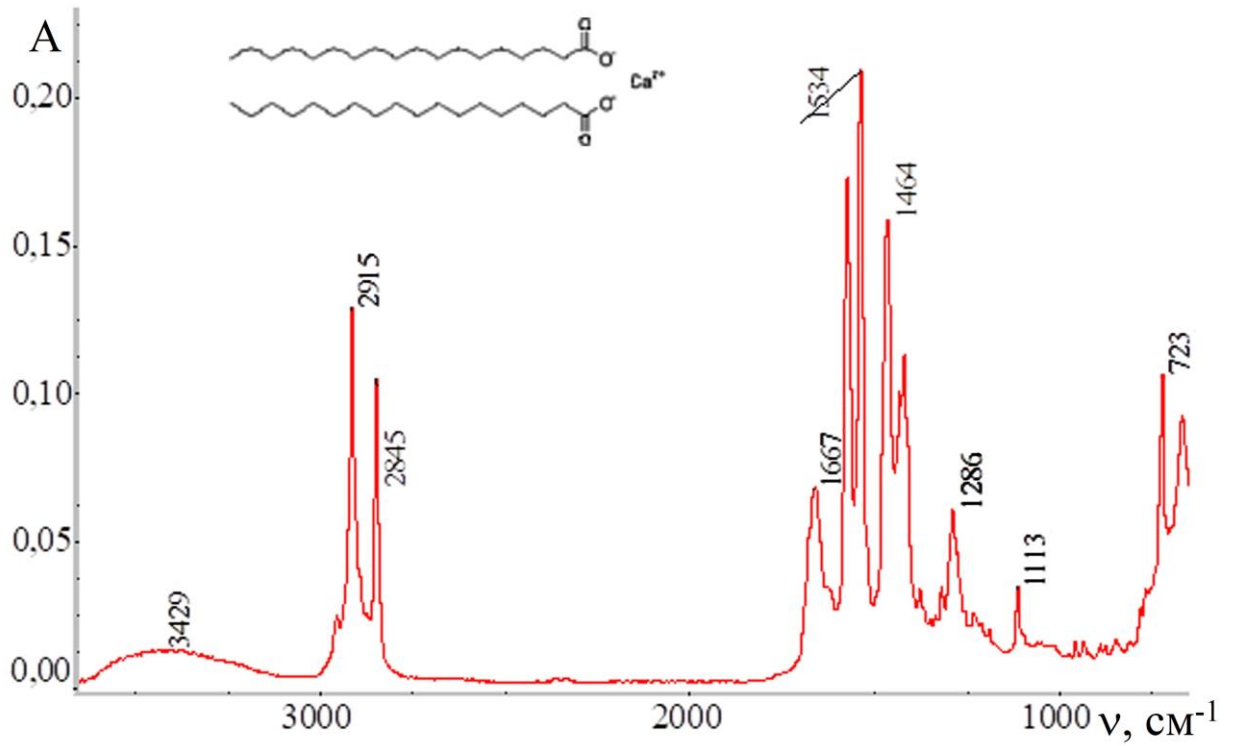


Рис. А.13. ИК-спектр стеарата кальция

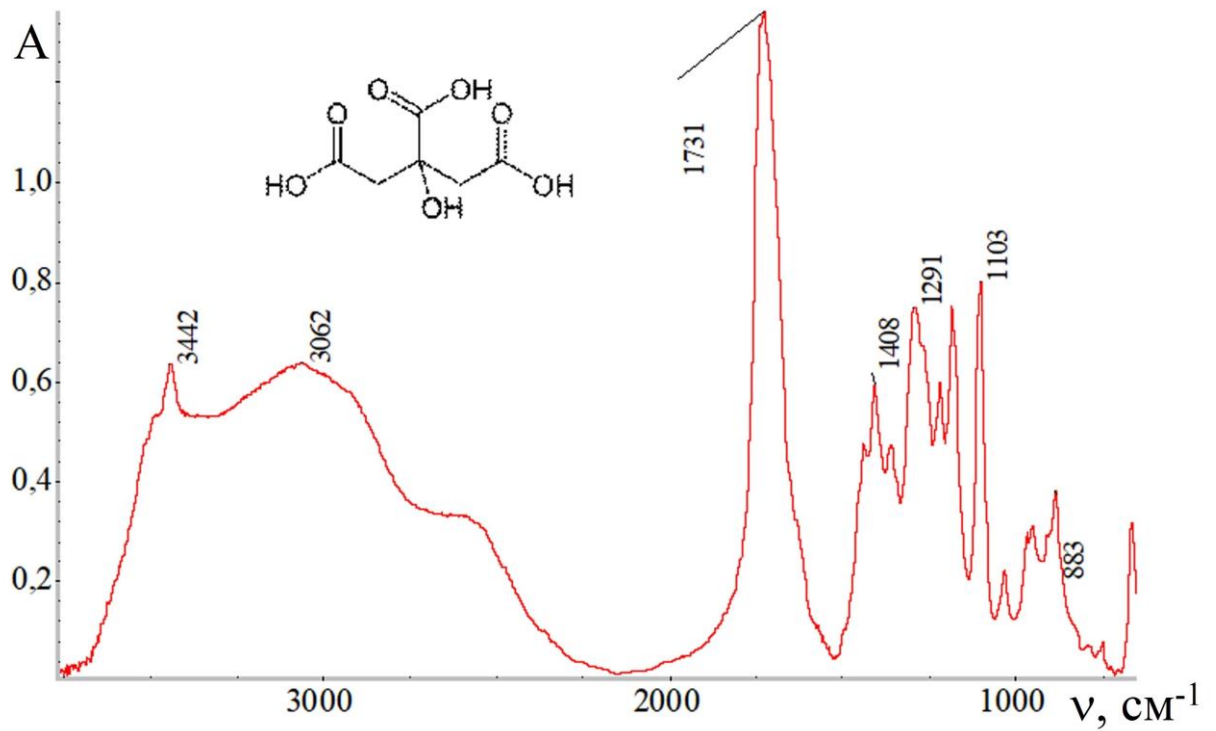


Рис. А.14. ИК-спектр яблочной кислоты

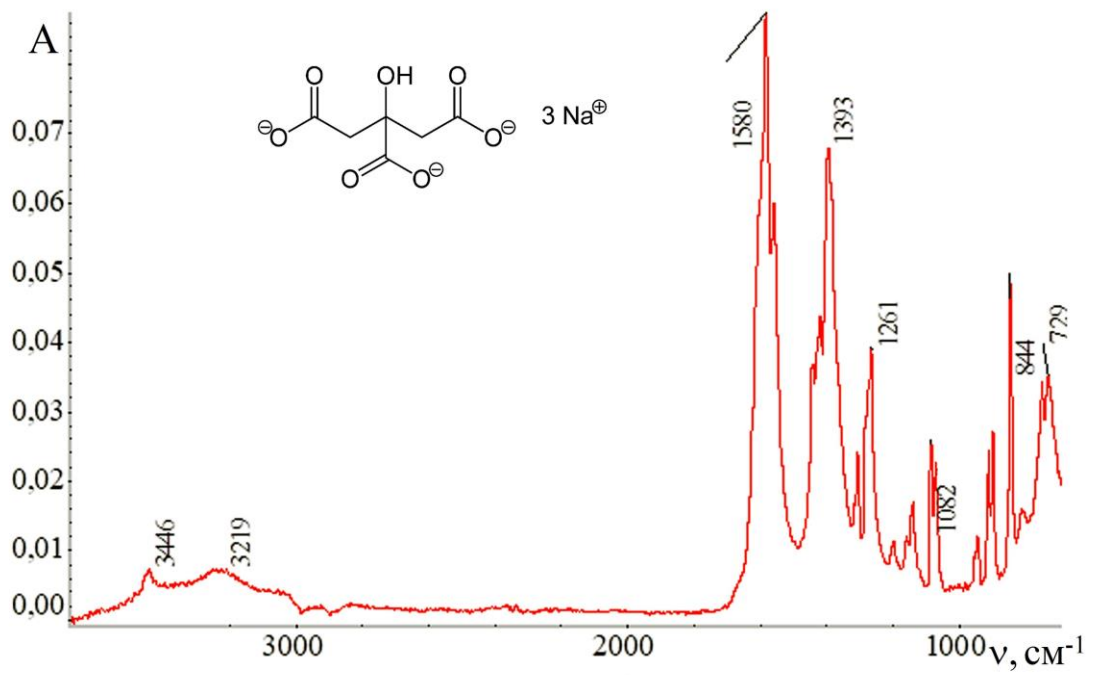


Рис. А.15. ИК-спектр натрия цитрата

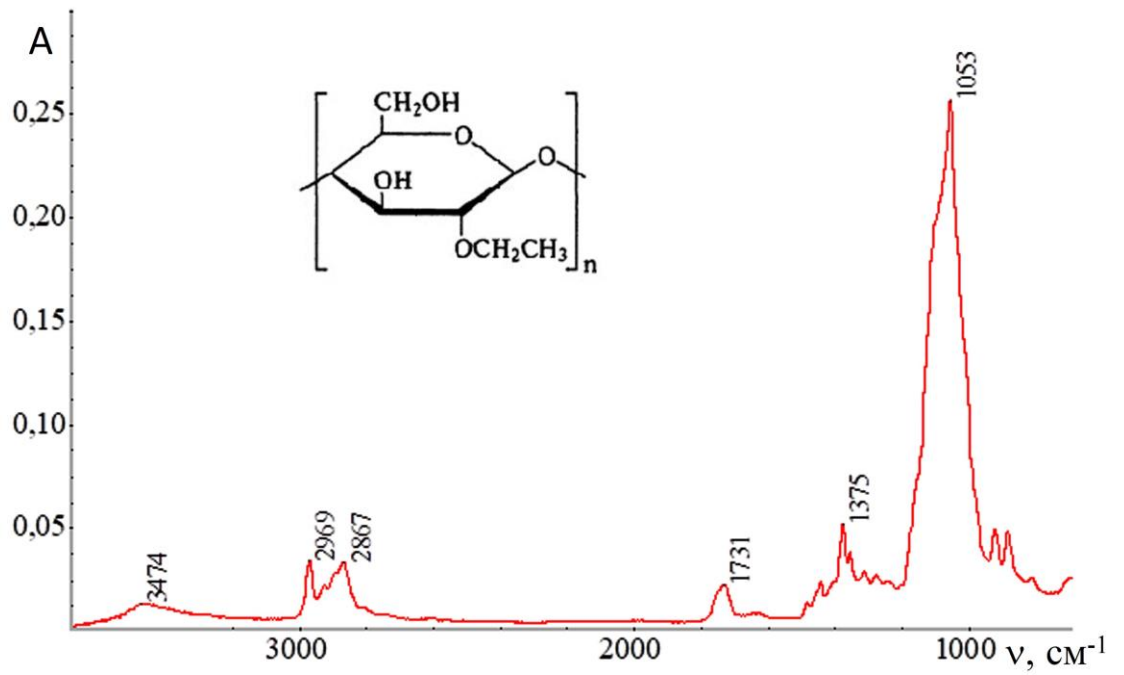


Рис. А.16. ИК-спектр этилцеллюлозы

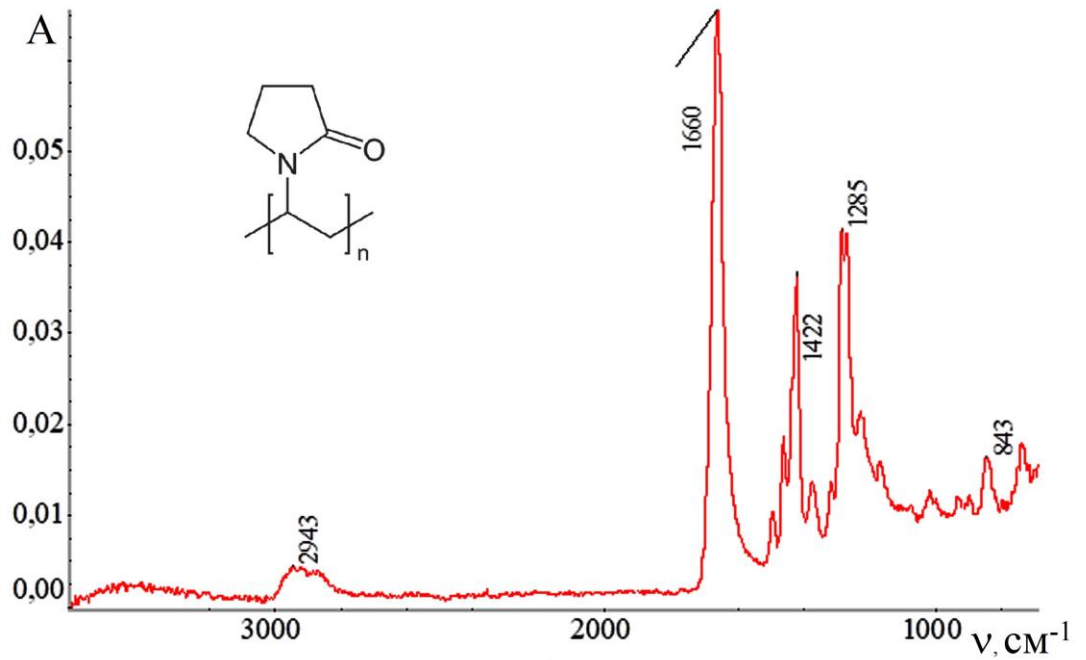


Рис. А.17. ИК-спектр повидона (ПВП)

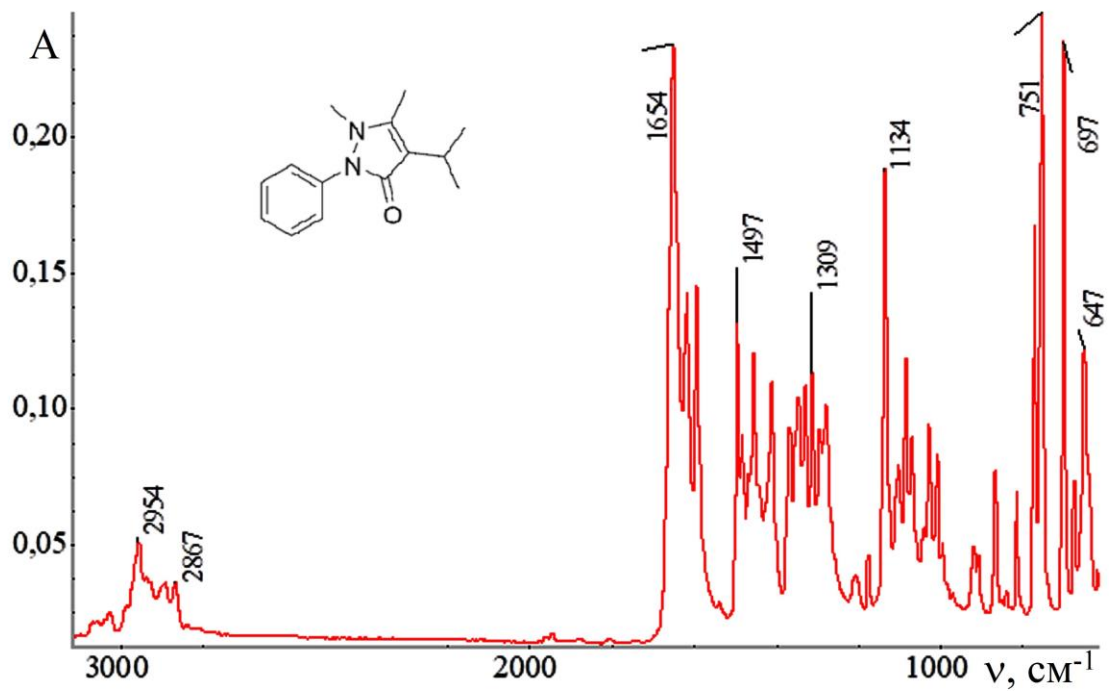


Рис. А.18. ИК-спектр пропифеназона

«Утверждаю»

Зам. ген. директора по развитию  
ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Ксенофонтова Е.Ю.

**АКТ****о внедрении методик химического анализа**

Настоящий акт составлен о том, что основные результаты диссертационных исследований Ельцовой Натальи Олеговны были использованы в ОАО «Фармстандарт-Лексредства» в способах выявления межкомпонентного взаимодействия в твердофазных лекарственных препаратах «Аскофен П таблетки», «Максиколд Рино порошок», «Пенталгин» таблетки ппо, «Цитрамон П таблетки», разработанных и аттестованных ФГБОУ ВО КГМУ МЗ России - ОАО «Фармстандарт-Лексредства»:

1. Процедура исследования межкомпонентного взаимодействия в лекарственных препаратах комбинированием методов ИК-спектроскопии, калориметрии и хроматографии с моделированием стресс-факторов, возникающих при производстве и хранении

Начальник Отдела разработки и  
внедрения новых препаратов  
ОАО «Фармстандарт-Лексредства»

Руководитель ЛФХМА ОРВНП

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to N.I. Rykova.

Рыкова Н.И.

A handwritten signature in blue ink, likely belonging to N.V. Grineva.

Гринева Н.В.

«УТВЕРЖДАЮ»  
 ФГБОУ ВО «Юго-Западный  
 государственный университет»  
 Проректор по учебной работе  
 Локтионова О. Г.  
 2021 г.



### АКТ

#### о внедрении методик химического анализа

Настоящий акт составлен о том, что в учебный и научный процесс кафедры фундаментальной химии химической технологии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» внедрены следующие методики, разработанные в диссертационной работе Ельцовой Натальи Олеговны:

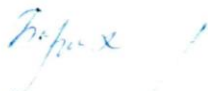
1. «Способ обработки ИК-спектров фармацевтических субстанций и модельных смесей при различных температурах, основанный на анализе смещения относительной оптической плотности в узких диапазонах характеристических частот»

2. «Процедура исследования межкомпонентного взаимодействия в лекарственных препаратах комбинированием методов ИК-спектроскопии, калориметрии и хроматографии с моделированием стресс-факторов, возникающих при производстве и хранении».

Зав. кафедрой ФХ и ХТ, к.х.н., доцент

  
 Н.В. Кувардин

Преподаватель кафедры ФХ и ХТ,  
 к.х.н., доцент

  
 Г.В. Бурых

Начальник УМУ

  
 В.В. Протасов