

На правах рукописи



**Ельцова Наталья Олеговна**

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

1.4.2. Аналитическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Воронеж – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** доктор фармацевтических наук, профессор  
**Будко Елена Вячеславовна**

**Официальные оппоненты:** **Ульяновский Николай Валерьевич**  
доктор химических наук,  
ФГАОУ ВО «Северный (Арктический)  
федеральный университет имени М. В.  
Ломоносова», лаборатория химии природных  
соединений и биоаналитики, ведущий  
научный сотрудник

**Рудакова Людмила Васильевна**  
доктор химических наук, доцент,  
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный  
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,  
фармацевтический факультет, кафедра  
фармацевтической химии и фармацевтической  
технологии, заведующий

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «МИРЭА - Российский  
технологический университет», г. Москва

Защита состоится «09» ноября 2022 г. в 16 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.2.228.07 при Воронежском государственном университете по адресу: 394018, г. Воронеж, Университетская пл., 1, ауд. 439.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Воронежского государственного университета и на сайте <http://www.science.vsu.ru>.

Автореферат разослан «05» сентября 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Столповская Н.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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 Spectra 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 статьями 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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Глава 1. Обзор литературы.** В данной главе рассмотрены современные методы исследования стабильности твердых композиций на примере фармацевтических субстанций, особенности пробоподготовки, примеры использования термоаналитических, оптических, хроматографических методов и комплексные исследования на их основе. Сделаны выводы о перспективности комплексного использования физико-химических методов, в частности ИК-спектроскопии, калориметрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии для исследования стабильности и совместимости компонентов применительно к фармацевтическим композициям. Сформирована процедура методического обеспечения исследования.

**Глава 2. Объекты и методы исследования.** Для исследования были выбраны лекарственные и вспомогательные вещества, наиболее часто встречающиеся в составе многокомпонентных лекарственных препаратов, относящихся к группе жаропонижающего, противовоспалительного и

анальгетического действия. На основании анализа свойств и строения веществ были составлены пары веществ по принципу каждое с каждым (всего порядка 350 пар). Спектры поглощения в ИК-области получали на спектрометре ИК-Фурье «Avatar 360 FT-IR E.S.P» (Nicolet, США) с использованием приставки однократного НРВО (нарушенного полного внутреннего отражения) SmartPerformer (оптический кристалл ZnSe). Для обработки результатов ИК-спектроскопии использовали встроенное программное обеспечение OMNIC Specta Software. Построение модельных спектров смесей проводилось в программе OMNIC Specta Software на основе математического суммирования исходных спектров компонентов. Модельный спектр является ожидаемым спектром смеси при условии отсутствия взаимодействия между компонентами.

Температура плавления индивидуальных субстанций и модельных смесей регистрировалась на приборе для определения температуры плавления ПТП(М). Построение кривых охлаждения проведено с использованием прибора Баумана-Фрома.

Для хроматографических исследований применен жидкостный хроматограф WATERS AcquityH-Class с диодно-матричным детектором PDA с рабочим диапазоном длин волн 190÷800нм. Условия разделения и детектирования соответствовали методикам фармакопейных статей предприятия.

Точность результатов экспериментальных исследований по выявлению межкомпонентных взаимодействий в твердофазных лекарственных препаратах оценивалась с использованием статистических методов расчета доверительных интервалов для случайной величины, распределенной по нормальному закону при неизвестной дисперсии. При проведении фармацевтических исследований предельную величину относительной погрешности  $\Delta\varepsilon$  принимали равной 0,01 при величине доверительной вероятности не менее 0,95.

### **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**

**ИК-спектроскопия модельных парных смесей после совместного растирания.** Проведено предварительное изучение оптических характеристик отобранных фармацевтических субстанций в ИК-области, что послужило подтверждением соответствия используемых объектов стандартам качества и возможности их использования в качестве рабочих стандартных образцов (РСО).

Были получены ИК-спектры парных смесей фармацевтических субстанций по принципу каждое с каждым после их совместного растирания, так как этот процесс является обязательным технологическим этапом производства. С использованием программного комплекса OMNIC Specta



Software полученные спектры сравнивали с суммарными спектрами отдельных компонентов, рассчитанными исходя из условия отсутствия взаимодействия между компонентами. 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 1 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.

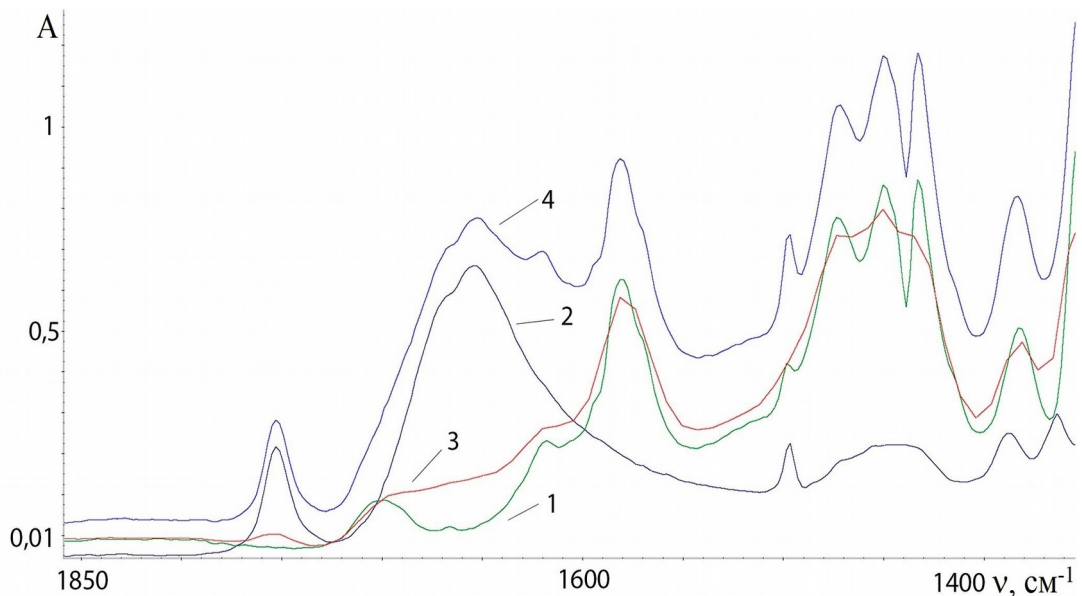


Рис. 1. ИК-спектры фармацевтических субстанций в диапазоне  $1850-1350\text{ см}^{-1}$ :

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

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.

**Выявление межкомпонентного взаимодействия в условиях температурного стресса (моделирование технологических процессов).** Для выявления межкомпонентного взаимодействия регистрировали ИК-спектр смеси после ее выдерживания при температуре около  $100^{\circ}\text{C}$  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 Specta 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.

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,  $2950 - 2650 \text{ см}^{-1}$  (рис. 2).

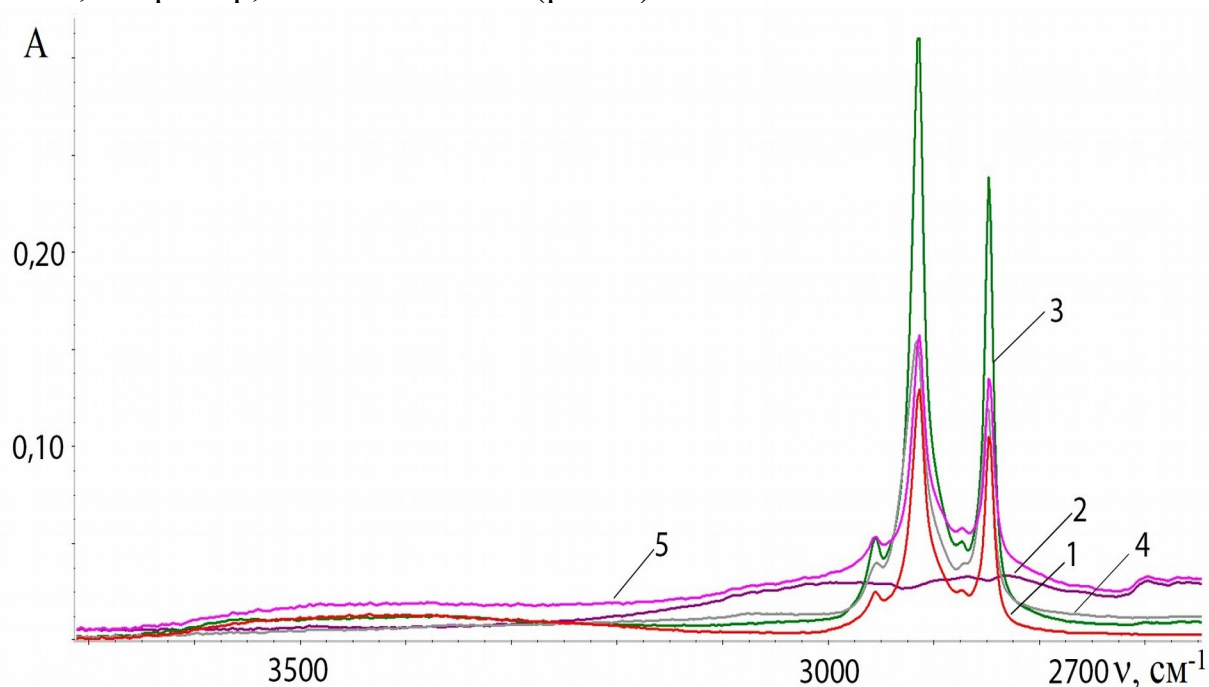


Рис. 2. ИК-спектры фармацевтических субстанций в области  $3710 - 2650 \text{ см}^{-1}$

1 – стеарата кальция, 2 – ацетилсалициловой кислоты, 3 – смеси стеарата кальция и ацетилсалициловой кислоты после истирания, 4 – смеси стеарата кальция и ацетилсалициловой кислоты после истирания и нагревания, 5 – моделирование спектра смеси стеарата кальция и ацетилсалициловой кислоты

В ходе проведенных исследований, среди изучаемых фармацевтических субстанций выявлены пары, для которых межкомпонентные процессы наблюдаются при нагревании: дротаверин и магния, кальция стеарат, дротаверин и лимонная кислота, дротаверин и гидроксипропилцеллюлоза (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.

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.

**Применение нового алгоритма анализа ИК-спектров критических пар.** Для пар, в спектре которых наблюдались отклонения от моделированного спектра, проведено дальнейшее исследование. Модельные смеси в эквимолярном соотношении нагревали до температур 50, 90 и 115 °С, 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:

$$k = \Delta A_n / \Delta A_2 = ((A_n - A_{cp}) / (A_2 - A_{cp})), \quad (1)$$

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

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

$A_1, A_i, \dots, A_n$  – 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 (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 1.

Таблица 1. Пример расчета значений относительной оптической плотности 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. Температурные границы выбраны, исходя из температур плавления вещества.

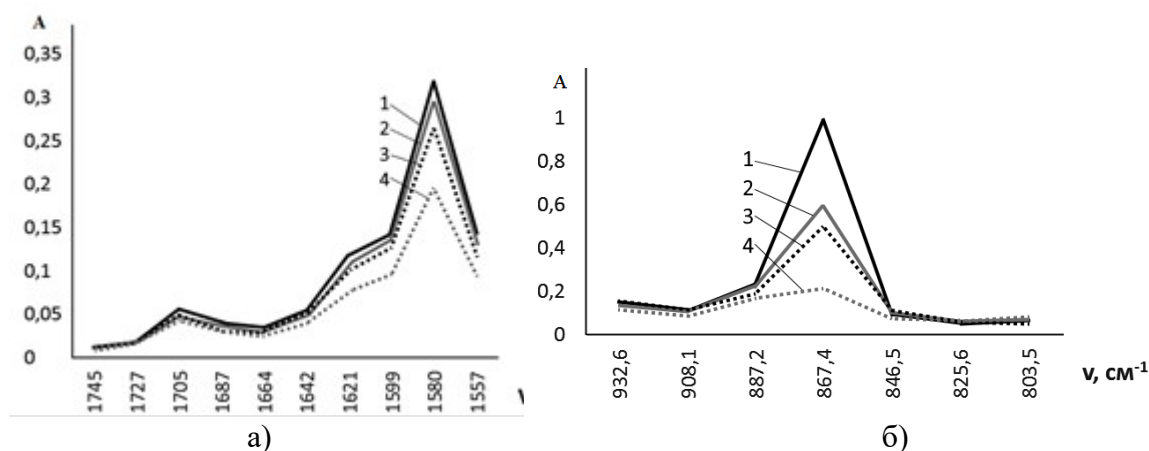
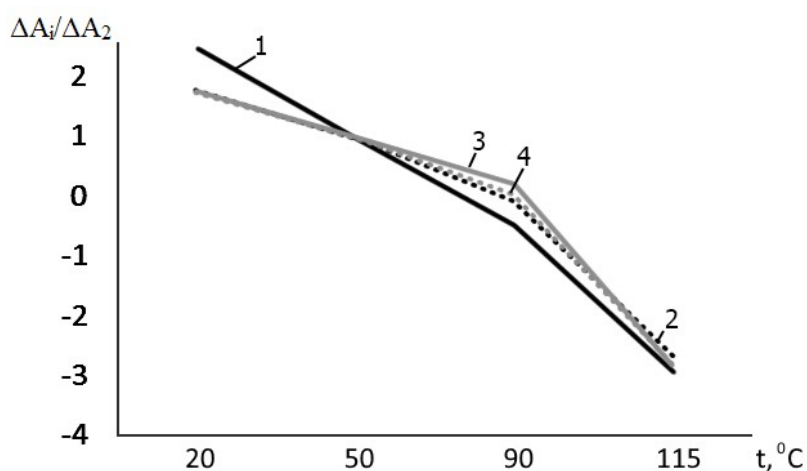


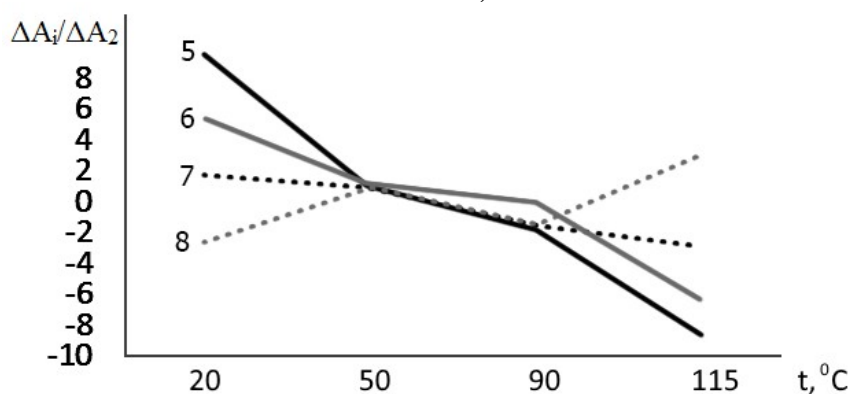
Рис. 3. ИК-спектры фенирамина малеата в области  $1621 - 1557 \text{ см}^{-1}$  (а) и  $930 - 860 \text{ см}^{-1}$  (б) для различных значений температуры нагревания (1 –  $20^\circ\text{C}$ , 2 –  $50^\circ\text{C}$ , 3 –  $90^\circ\text{C}$ , 4 –  $115^\circ\text{C}$ )

В качестве базового выбран спектр вещества при  $50^\circ\text{C}$ . Результаты обработки в выбранных системах координат представлены на рисунке 4.

Анализ полученных результатов показывает следующее. В предложенной системе координат ( $\Delta A_i/\Delta A_2$ ) графики прироста оптической плотности после нагревания (рис. 4а) 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.



а)



б)

Рис. 4. 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 4б) 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 2 представлены исходные численные значения оптической плотности фенирамина и фенирамина малеата на участке области пространственных частот (волновых чисел) третичного алифатического азота для четырех значений температуры ( $20, 50, 90$  и  $115^\circ\text{C}$ ) и четырех различных частот.

Таблица 2. Исходные численные значения оптической плотности на участке области частот третичного алифатического азота ( $1621 - 1557 \text{ см}^{-1}$ )

Частота, $\text{см}^{-1}$	Фенирамин A	Фенирамин малеат, A			
		$20^\circ\text{C}$	$50^\circ\text{C}$	$90^\circ\text{C}$	$115^\circ\text{C}$
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 конечного диагонального элемента  $I_{nn} < 3S_{nn}$ , 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 см<sup>-1</sup>) 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 см<sup>-1</sup>) 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 см<sup>-1</sup>).

В результате расчетов установлено, что ранг матрицы оптической плотности растворов на участке области частот пиридинового азота (930 – 860 см<sup>-1</sup>) без учета данных для фенирамина равен 3, а с учетом данных для фенирамина ранг результирующей матрицы равен 4.

Таким образом, установлено следующее:

в результате применения графического метода выявления изменений химической структуры установлено подобие поведения относительной оптической плотности для диапазона 1621 – 1557 см<sup>-1</sup>, что свидетельствует о присутствии в данном диапазоне характеристических частот фенирамина малеата в виде двух форм – фенирамина-основания 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 см<sup>-1</sup> поведение зависимостей численных значений относительной оптической плотности показывает значительное отличие полученных данных 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 рангом матрицы оптической плотности больше двух.

Исследования графическим методом были проведены для смеси напроксена и фенирамина малеата. 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. Основное изменение ИК-спектров смеси соответствует характеристичному диапазону водородной связи, образующейся между веществами (рис. 5).

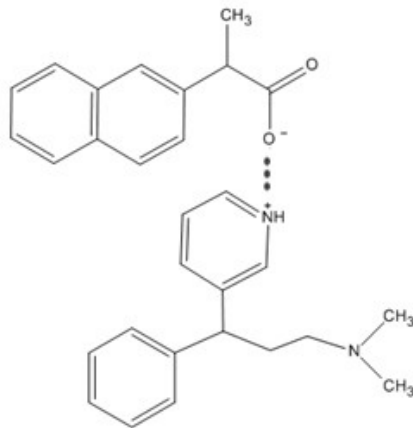


Рис. 5. Водородная связь в системе напроксен - фенирамин

Данные результаты подтверждаются сведениями о константах диссоциации субстанций:  $pK_a$  (напроксена) = 4,15,  $pK$  (алифатического азота фенирамина) = 9,23,  $pK$  (ароматического азота фенирамина) = 4,0 и малеиновой кислоты  $pK_{a1}$  = 1,92 и  $pK_{a2}$  = 6,23.

Таким образом, межкомпонентные процессы, в основном, заключаются в образовании и разрушении межмолекулярных водородных связей.

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

**Применение калориметрического метода для изучения межкомпонентных взаимодействий модельных смесей.** В ходе изучения термодимических свойств лекарственных субстанций определяли их температуру плавления и строили кривые охлаждения. Кривая охлаждения фармацевтической субстанции напроксен имеет четкое компенсационное плато, возникающее в процессе кристаллизации. Аналогичная кривая, полученная для фенирамина малеата, отличается несколькими слабовыраженными точками перегиба, что отражает меньшую активность в формировании кристаллической структуры или наличие мощного фактора компенсирующего кристаллизационный процесс. Зависимость  $T(t)$  для лимонной кислоты достаточно равномерна и нелинейна, без видимых точек бифуркации и плато.

Для повышения точности и надежности данных эксперимента дополнительно получена термическая характеристика сосуда ( $T_0$ ), и рассчитана разность  $\Delta T(t)$ , где  $\Delta T = T_{расплава} - T_0$ . Это позволило на кривых  $T(t)$  предварительно выделить участки, соответствующие структурным изменениям, возникающим в процессе снижения температуры исследуемой системы. Для большей объективности оценки процессов были рассчитаны производные изменения температуры от времени  $\Delta T^\circ C / \Delta t$ , которые выражают скорость процесса охлаждения, и построены графики в координатах с двумя ординатами, объединяющие экспериментальные и расчетные параметры процесса. А именно, совмещение в единой временной динамике кривой



охлаждения расплава в мерном сосуде, самого сосуда и зависимости скорости охлаждения от температуры системы, что показано на примере кривых для напроксена и лимонной кислоты (рис. 6 а, б). Температурные кривые после расчета производных  $\Delta T^{\circ}C/\Delta t$  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.

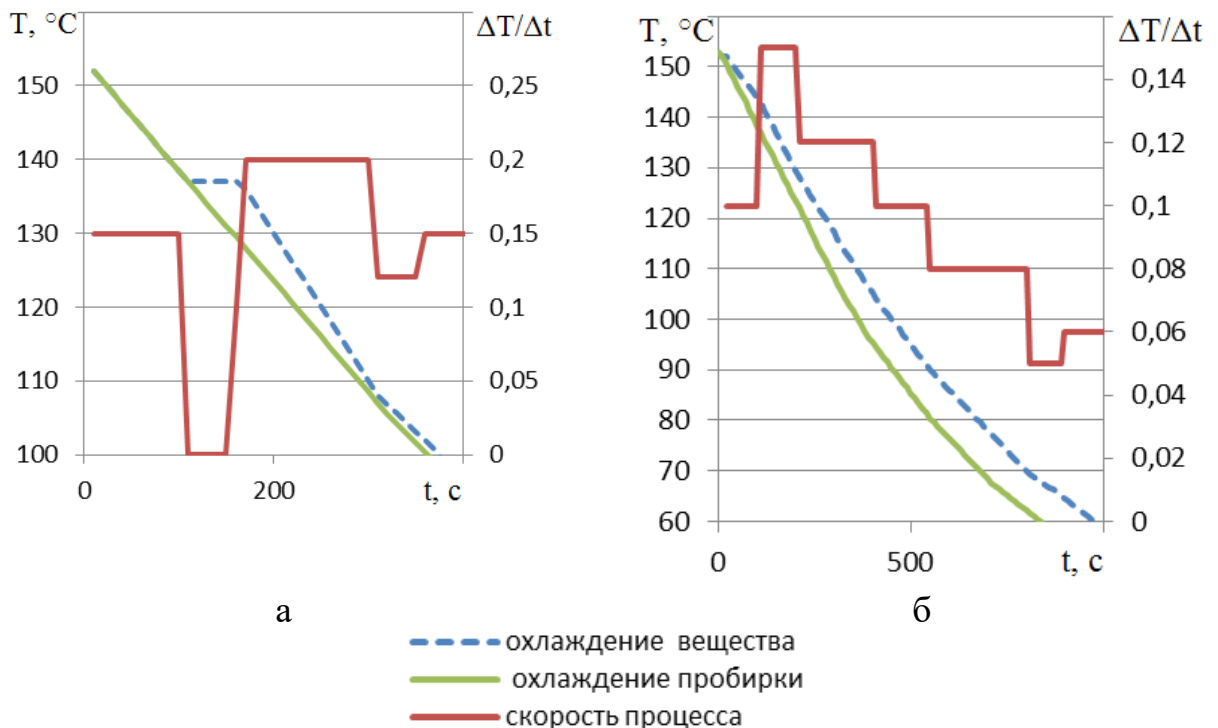


Рис. 6. Кривые охлаждения и результаты их обработки для напроксена (а) и лимонной кислоты (б)

**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  $T(t)$ .

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.7), позволили сформировать диаграмму состояния и сделать выводы о состоянии системы.

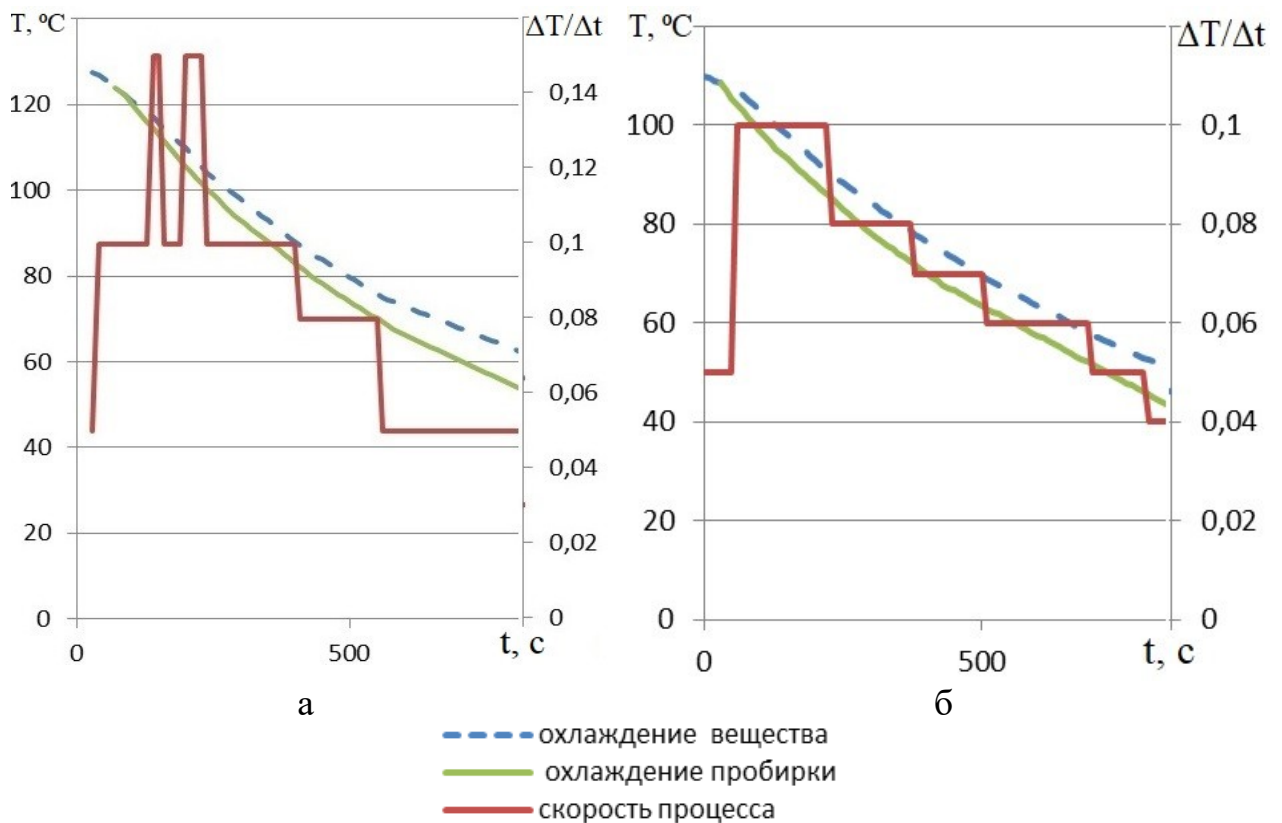


Рис. 7. Кривые охлаждения и результаты их обработки для смесей напроксена 60 фенирамина малеата 40 (а) и напроксена 50 фенирамина малеата 50 (б)

При соотношении компонентов «напроксен – фенирамина малеат» 33:67 энергия образования конденсированного состояния минимальна (рисунок 8), что свидетельствует о наиболее эффективном взаимодействии напроксена с фенирамина малеатом в состоянии расплава. Малеиновая кислота выступает в качестве дополнительного фактора поляризации фенирамина и напроксена, что превращает систему в полярную. Фенирамина малеат способствует делокализации межмолекулярных связей неполярного напроксена и снижает устойчивость расплава (расход энергии на поляризацию напроксена).

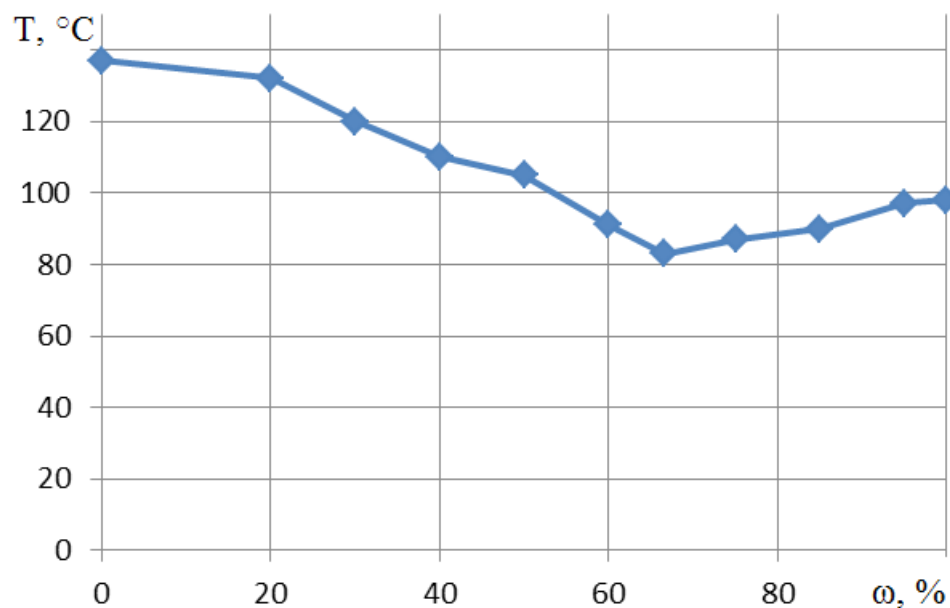


Рис. 8. Диаграмма плавкости модельной системы «напроксен – фенирамина малеат» в зависимости от доли фенирамина малеата

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.

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

**Использование рутинных методологий при изучении взаимодействия компонентов в новом препарате «Пенталгин «Артро» противовоспалительного анальгетического действия.** Предварительные исследования субстанций, проведенные независимыми методами ИК спектроскопии и калориметрии, показали что для ряда субстанций при имитации производственных процессов (совместном растирании и нагревании), выявлено межкомпонентное взаимодействие в твердой фазе. При анализе компонентного состава лекарственной композиции с рабочим названием «Пенталгин «Артро» установлено несколько пар, из группы подверженных взаимодействию при технологических операциях. В частности, напроксен и фенирамина малеат, напроксен и магния стеарат, напроксен и гидроксипропилцеллюлоза, фенирамина малеат и гидроксипропилцеллюлоза.

В качестве арбитражного метода для подтверждения межкомпонентного взаимодействия в лекарственной композиции применена высокоэффективная жидкостная хроматография. Хроматографический анализ смеси напроксена и фенирамина малеата после совместного растирания и нагревания показал, что в условиях воздействия на систему стресс факторов существует вероятность деструктивных процессов окислительно-восстановительного характера: на хроматограмме выявлен ряд минорных примесных соединений (таблица 3). Параллельно проведено хроматографирование продуктов перекисного и кислотного разложения напроксена и фенирамина малеата. Примесные соединения на хроматограммах так же оценены как минорные.

Исходя из спектров поглощения примесных соединений один из продуктов ( $t_{yo} \approx 3,06$  мин – 6,25%) возможно является результатом образования карбоксилатов малеиновой кислоты, поляризации 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.

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

Примечание: относительное время удерживания дано в скобках.

**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 фиксации 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 подтверждения качественных и количественных характеристик лекарственной смеси. В схематичном виде процедура представлена на рисунке 9.

Первый этап – выбор объектов исследования проводят на основании частоты применения в фармацевтических композициях и наличия аналитических проблем производства.

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. 9. Алгоритм анализа состояния многокомпонентных систем применительно к фармацевтическим субстанциям

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам представленных экспериментальных данных сформулированы следующие выводы:

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.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

*Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:*

1. 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.

2. 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.

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

4. 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 / Е.В. Будко, Н.О. Ельцова, // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2019. – № 9. – С. 79-83.

5. 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.

6. 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.

*Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций:*

7. 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.

8. 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.

9. 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.



10. 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.

11. 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.

12. 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», посвященной 79-летию КГМУ. 16-17 апреля 2014 года. В 3 частях. Часть II. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2014. – С. 304.

13. 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», посвященной 79-летию КГМУ. 16-17 апреля 2014 года. В 3 частях. Часть II. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2014. – С. 150.

14. 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.

15. 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.

16. 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.