

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



ДЕНИСОВ МИХАИЛ АНДРЕЕВИЧ

**ПОИСК УНИФИЦИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ ИДЕНТИФИКАЦИИ  
МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
МЕТОДАМИ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ И ИНФРАКРАСНОЙ  
СПЕКТРОМЕТРИИ**

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:  
кандидат фармацевтических наук, доцент  
Саушкина Анна Степановна

Санкт-Петербург – 2023 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>10</b>
1.1 Методы контроля качества лекарственных средств .....	10
1.2 Использование ультрафиолетовой спектроскопии для установления подлинности и чистоты лекарственных средств .....	10
1.3 Использование ультрафиолетовой спектроскопии для количественного определения действующих веществ .....	11
1.4 Установление подлинности лекарственных средств методом инфракрасной спектрометрии.....	18
<b>Выводы по главе 1 .....</b>	<b>21</b>
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>22</b>
2.1 Материалы исследования.....	22
2.2 Аппаратура, растворители, реактивы, стандартные образцы.....	26
2.3 Методы исследования.....	27
<b>ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ УСТАНОВЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ .....</b>	<b>29</b>
3.1 Использование суммарного УФ-спектра поглощения лекарственного средства как показателя подлинности .....	29
3.2 Производная от суммарного УФ-спектра поглощения как дополнительный показатель подлинности лекарственных средств.....	48
3.3 Определение подлинности многокомпонентных лекарственных средств по величине интегральной интенсивности.....	60
<b>Выводы по главе 3 .....</b>	<b>76</b>
<b>ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ УСТАНОВЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ.....</b>	<b>78</b>
4.1 Изучение ИК-спектров поглощения действующих веществ объектов исследования	78
4.2 Использование суммарных ИК-спектров для установления подлинности ингредиентов двухкомпонентных лекарственных средств .....	84
4.3 Использование суммарных ИК-спектров для установления подлинности действующих веществ трехкомпонентных лекарственных средств.....	94

4.4 Спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения.....	105
Выводы по главе 4 .....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	120
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	133
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	142
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	147
ПРИЛОЖЕНИЕ Г .....	176
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	187
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	192

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Требования к качеству готовых лекарственных средств (ГЛС), обращающихся на российском фармацевтическом рынке, декларированы Федеральными законами Российской Федерации от 12.04.2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; 21.11.2011 г. №323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"; 07.02.1992 №2300-1 (ред. от 14.07.2022) "О защите прав потребителей" и Постановлением правительства РФ 30.06.2020 года №955 «Об особенностях ввода в гражданский оборот лекарственных препаратов для медицинского применения».

Они заключаются в соответствии и стабильности всех показателей качества ГЛС нормативной документации (НД) на разных этапах жизненного цикла, включая создание, разработку, производство, стандартизацию, распределение, хранение, потребление. Это особенно важно сейчас, когда правительством Российской Федерации взят курс на активное замещение импортной продукции. Существенное увеличение выпуска ГЛС фармацевтическими предприятиями невозможно без изменения подхода к контролю качества, и, прежде всего, к экспрессности и специфичности.

Актуальность исследования заключается в необходимости повысить объективность и экспрессность оценки ГЛС сложного состава по показателю «Подлинность». Это возможно с помощью включения в указанный раздел НД суммарных УФ- и ИК-спектров поглощения, что хорошо согласуется с решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 г. №137 "О внесении изменений в Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата", согласно которому в НД на лекарственное средство в раздел «Подлинность» необходимо включать метод определения, специфичный к активной фармацевтической субстанции (АФС).

По нашему мнению, такими специфичными методами для установления подлинности ГЛС сложного состава могут быть УФ- и ИК-спектроскопия. Это обусловлено, прежде всего, возможностью математической обработки, автоматизации измерений, архивирования, транспортирования и другими общеизвестными достоинствами указанных методов, а также доступностью оборудования.

Для этого необходимо изучить суммарные УФ- и ИК-спектры модельных смесей и ГЛС аналогичного состава, вклад каждой активной фармацевтической субстанции (АФС) и вспомогательных веществ в суммарное поглощение ГЛС, выявить области или участки УФ- и ИК-спектров, на которых проявляются свободные от наложения индивидуальные полосы поглощения каждого ингредиента и достоверно подтверждают их присутствие в анализируемом образце. Такой подход позволит повысить специфичность и упростить определение

подлинности ГЛС сложного состава, значительно сократить длительность и стоимость анализа за счёт исключения операций по разделению ингредиентов.

Объектами исследования служили некоторые серийно выпускаемые промышленностью многокомпонентные ГЛС, содержащие акридонуксусную, аскорбиновую, ацетилсалициловую кислоты, кофеин, N-метилглюкамин и парацетамол.

**Степень разработанности темы исследования.** Изучение российской и зарубежных государственных фармакопей (ГФ) показало, что практически во всех показатель «Подлинность» АФС определяют сочетанием качественных реакций и физико-химических характеристик, чаще ИК-спектров и реже УФ-спектров. Подлинность ингредиентов многокомпонентных ГЛС во всех изученных ГФ устанавливают в основном химическими методами. В отдельных НД описано определение подлинности с помощью ИК-спектров. Так в USP 43-NF 38 подлинность некоторых АФС разных фармакологических групп в растворах и суспензиях для инъекций и внутреннего употребления, назальных ГЛС, капсулах, таблетках, аэрозолях для ингаляций устанавливают с помощью ИК-спектров после предварительного выделения.

В работах отечественных авторов (Арзамасцева А.П., Дорофеева В.Л. (2004), Корогода К.М. (2012) и др.) впервые описано использование ИК-спектров для выявления фальсифицированной продукции на примере таблеток, содержащих одну АФС (ранитидина гидрохлорид, индометацин, фторхинолоны, цефалоспорины и др.). Авторы минимизировали или исключали поглощение наполнителей на ИК-спектре и устанавливали предполагаемую фальсификацию ГЛС по отсутствию полос поглощения искомой АФС.

Александрова Т.В. (2016) с соавторами использовала ИК-спектры для идентификации некоторых АФС и однокомпонентных ГЛС, поступивших в испытательный центр от оптовых и аптечных организаций, индивидуальных предпринимателей и населения в порядке сомнения в качестве по несоответствию ГЛС по упаковке, маркировке или упоминанию в письмах Росздравнадзора. Возможную фальсификацию устанавливали сравнением ИК-спектров соответствующих стандартных и поступивших образцов после пробоподготовки (высушивание, осаждение и др.).

В отечественной и зарубежной НД и научной литературе УФ-спектры ингредиентов ГЛС сложного состава используются только для выбора аналитических длин волн и способов количественного определения АФС в субстанции и многокомпонентных ГЛС: Беликов В.Г. с соавторами (1988); Власова И.В. с соавторами (2008); Кобелева Т.А. с соавторами (2017); Котлова Л.И., Цокова Т.Н. (2019); S.Sabri Al Samarraï, E.Thiab Alsamarraï, Khalaf F. Alsamarraï (2016), U.Shau (2015), A.Gandhi (2018), R.Medina (2016) и др., а для установления подлинности не используются.

**Цель и задачи диссертационной работы.** Изучить возможность идентификации многокомпонентных ГЛС с помощью суммарных УФ-, ИК-спектров и результатов их математической обработки.

Для достижения поставленной цели определены следующие задачи исследования:

1. Изучить возможность использования суммарных УФ-спектров поглощения многокомпонентных ГЛС, а также их дополнительных характеристик (производной второго порядка и интегральной интенсивности) для определения подлинности по содержанию АФС (доминирующих и минорных).

2. Провести валидационную оценку величины интегральной интенсивности на примере некоторых исследуемых ГЛС.

3. Изучить возможность установления подлинности некоторых многокомпонентных ГЛС по содержанию действующих веществ с помощью суммарных ИК-спектров пропускания и НПВО.

4. Разработать методики и рекомендации по идентификации состава некоторых многокомпонентных твердых ГЛС с помощью суммарных УФ-спектров и результатов их математической обработки и ИК-спектров пропускания и НПВО.

5. Разработать алгоритм подготовки многокомпонентных стандартных образцов для измерения суммарных УФ- и ИК-спектров ГЛС сложного состава для включения в банк данных и нормативную документацию на лекарственное средство в раздел «Подлинность».

6. Сформировать банк суммарных УФ-, ИК-спектров (пропускания и НПВО), производных суммарных УФ-спектров некоторых многокомпонентных ГЛС, содержащих акридонуксусную, аскорбиновую, ацетилсалициловую кислоты, кофеин, N-метилглюкамин, парацетамол.

**Научная новизна работы.** Впервые показана возможность установления подлинности АФС с помощью суммарных УФ- и ИК-спектров на примере двух- и трехкомпонентных модельных смесей и некоторых многокомпонентных ГЛС, содержащих акридонуксусную, аскорбиновую, ацетилсалициловую кислоты, кофеин, N-метилглюкамин и парацетамол.

Впервые предложено комплексное использование суммарных УФ-спектров и результатов их математической обработки (производной второго порядка и интегральной интенсивности) и суммарных ИК-спектров (пропускания и НПВО) для идентификации ГЛС сложного состава, позволяющих проводить первичную скрининговую оценку подлинности и, в ряде случаев, выявлять фальсифицированную продукцию.

Впервые проведена валидационная оценка интегральной интенсивности суммарных УФ-спектров двухкомпонентных модельных смесей, показавшая стабильность этого показателя при нормативном содержании действующих веществ в объектах исследования и возможность

использования наряду с суммарными УФ-спектрами многокомпонентных ГЛС в качестве дополнительного показателя подлинности, а в ряде случаев и предварительной оценки количественного содержания.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Исследования, выполненные на примере некоторых двух- и трехкомпонентных модельных смесей и ГЛС, содержащих акридонуксусную, аскорбиновую, ацетилсалициловую кислоты, кофеин, N-метилглюкамин и парацетамол, показали возможность использовать суммарные УФ-спектры, результаты их математической обработки (производную второго порядка и интегральную интенсивность) и суммарные ИК-спектры пропускания и НПВО для установления подлинности без разделения АФС.

Разработан алгоритм подготовки многокомпонентного стандартного образца для измерения стандартных суммарных УФ- и ИК-спектров ГЛС сложного состава для включения в банк данных и НД на лекарственное средство в раздел «Подлинность».

Сформированный банк суммарных УФ-, ИК-спектров (пропускания и НПВО) некоторых ГЛС сложного состава, содержащих акридонуксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, кофеин, N-метилглюкамин, парацетамол, может быть использован в контроле их качества как в условиях промышленного предприятия, так и контрольно-аналитических служб России.

Результаты исследования апробированы и внедрены в нормативную документацию по разработке лекарственных средств промышленного изготовления АО «Фармпроект» (г. Санкт-Петербург) (акт внедрения от 15.04.2021), АО «Фармасинтез-Норд» (г. Санкт-Петербург) (акт внедрения от 20.04.2022), АО «Фармасинтез» (г. Иркутск) (акт внедрения от 17.05.2022), ООО «Фармасинтез-Тюмень» (г. Тюмень) (акт внедрения от 15.06.2022).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс (лекции и практические занятия) кафедры фармации ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ для курсантов, слушателей и студентов 3-4 курсов по теме «Физико-химические и хроматографические методы анализа» и курсов повышения квалификации провизоров-аналитиков по циклу «Физико-химические методы анализа» (акты внедрения от 15.06.2022).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс ординатуры кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» МЗ РФ по дисциплине «Применение современных методов в фармацевтическом анализе» (акт внедрения от 21.11.2022).

**Методология и методы исследования.** В работе использованы классические и современные научные методологические подходы, направленные на разработку способов установления подлинности ГЛС сложного состава методами ультрафиолетовой и инфракрасной

спектроскопии. Полученные результаты обработаны методами математической статистики с помощью программ «Microsoft Excel» версия 2019 года, «Minitab» версия 21.1.0.

**Положения, выносимые на защиту.** На защиту выносятся следующие положения и результаты, определяющие новизну и практическую значимость исследования:

1. Результаты использования суммарных УФ-спектров и результатов их математической обработки (производных спектров, интегральной интенсивности) для оценки подлинности на примере некоторых многокомпонентных ГЛС, содержащих акридонуксусную, аскорбиновую, ацетилсалициловую кислоты, кофеин, N-метилглюкамин и парацетамол.

2. Результаты валидационной оценки способа расчёта интегральной интенсивности площади под кривой УФ-спектра.

3. Результаты установления подлинности многокомпонентных модельных смесей и ГЛС по содержанию действующих веществ с помощью суммарных ИК-спектров пропускания и НПВО.

4. Методические рекомендации по идентификации состава некоторых многокомпонентных твердых ГЛС с помощью суммарных УФ-спектров и результатов их математической обработки и ИК-спектров пропускания и НПВО.

5. Алгоритм подготовки многокомпонентных стандартных образцов для измерения суммарных УФ- и ИК-спектров ГЛС сложного состава для включения в банк данных и НД на лекарственное средство в раздел «Подлинность».

6. Банк суммарных УФ-спектров и результатов их математической обработки (производной второго порядка и интегральной интенсивности), суммарных ИК-спектров (пропускания и НПВО) некоторых многокомпонентных ГЛС, содержащих акридонуксусную, аскорбиновую, ацетилсалициловую кислоты, кофеин, N-метилглюкамин, парацетамол.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Основные материалы работы доложены на Всероссийских и международных конференциях разного уровня: III, VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 2015; 2019); IV, VI, VII Всероссийской научно-практической конференции «Беликовские чтения» (Пятигорск, 2015; 2017; 2018); международной научно-практической конференции «Наука, образование, общество» (Тамбов, 2017); VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2018); научной конференции «XLVII Огаревские чтения» (Саранск, 2018); 72-й международной научно-практической конференции «Во имя жизни и здоровья» (Пятигорск, 2019); IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2019); международной конференции, посвященной

60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Витебск, 2019); XI, XII ежегодной межвузовской межрегиональной научной конференции «Актуальные вопросы развития российской фармации – Ильинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021; 2022).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 2 статьи в журнале перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

**Связь задач исследования с планом фармацевтических наук.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом исследовательских работ ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках инициативной темы: "Инновационные подходы в стандартизации лекарственных средств синтетического и природного происхождения" (Номер гос. регистрации: АААА-А19-119030590044-6, зарегистрирована 05.03.2019 года).

#### **Соответствие научно-квалификационной работы паспорту научной специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно: пункту 3 – разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

**Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов.** Автором лично собрана и систематизирована отечественная и зарубежная литература, разработаны и выполнены все стадии эксперимента, проанализированы результаты исследований. Основные публикации по работе подготовлены лично автором и перечислены в списке публикаций по теме диссертации. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составляет не менее 80%.

**Объем и структура работы.** Работа изложена на 192 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 100 рисунками и 39 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (2 глав), заключения, списка литературы, включающего 122 источника (75 источников зарубежной литературы), приложения.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Методы контроля качества лекарственных средств

Изучение отечественной и зарубежной нормативной документации и научной литературы показало, что анализ активных фармацевтических субстанций (АФС) в многокомпонентных готовых лекарственных препаратах (ГЛП) в зависимости от целей исследования выполняют сочетанием химических и инструментальных методов [1-5]. При этом проведению соответствующего испытания зачастую предшествует многостадийная и длительная пробоподготовка с использованием большого ассортимента реактивов.

Увеличение объёмов фармацевтического производства, числа производителей фармацевтической продукции, вероятность фальсификации, возможность ошибок в процессе производства диктуют потребность в надёжных, достаточно простых и быстрых методах анализа на этапах предпускового контроля и массового выпуска лекарственных средств.

По нашему мнению, несмотря на достоинства таких физико-химических методов как БИК-, атомно-адсорбционная, атомно-эмиссионная и др., возможности УФ- и ИК-спектрометрия далеко не исчерпаны. В связи с этим в обзоре литературы рассматривается применение именно этих методов, оцениваются достоинства и недостатки разработанных на их основе методик качественного и количественного анализа, а также дальнейшие перспективы для разработки экспрессных способов контроля качества многокомпонентных ГЛС.

### 1.2 Использование ультрафиолетовой спектроскопии для установления подлинности и чистоты лекарственных средств

Изучение российской и зарубежных фармакопей показало, что для установления подлинности и оценки чистоты фармацевтических субстанций, однокомпонентных и многокомпонентных лекарственных средств широко применяются различные варианты УФ-спектрофотометрии [1-5]. Наиболее часто для этих целей используют:

– сравнение спектров поглощения испытуемого и стандартного образцов, полученных в одних и тех же условиях (флуконазол, фуразолидон, таблетки амлодипина мезилата, таблетки фенобарбитала);

– нахождение и сравнение с нормативными значениями положения максимумов и минимумов УФ-спектра в определённых интервалах длин волн. Для сложных смесей такой вариант установления подлинности применяют, когда наполнители, вспомогательные или сопутствующие вещества не поглощают в области поглощения определяемого АФС или имеют настолько маленькое значение поглощения, что им можно пренебречь;

– известные параметры спектров поглощения, такие как:

- положение максимумов при определенных длинах волн (ацетилсалициловая кислота, биспролола фумарат, галоперидол, гидрокортизона ацетат, диазепам, кодеин, кофеин,

мелоксикам). Этот способ установления подлинности наиболее прост, но недостаточно достоверен, поэтому его применяют как дополнительный;

- положение максимумов и минимумов при определенных длинах волн (артикаина гидрохлорид, диклофенак натрия, дрогверина гидрохлорид, карбамазепин, метронидазол);
- положение максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба при определенных длинах волн (доксазона мезилат, кетамина гидрохлорид, клонидина гидрохлорид, нитразепам, сульфаниламид, трамадола гидрохлорид);
- значение удельного показателя поглощения в максимуме поглощения (аскорбиновая кислота, кетопрофен, кокаина гидрохлорид, парацетамол, сульфацил натрия, тинидазол) или в максимуме и минимуме поглощения ( $\alpha$ -токоферола ацетат);
- положение максимумов и отношение оптических плотностей в указанных максимумах (амброксола гидрохлорид, аминосалицилат натрия дигидрат, атенолол, гидрохлортиазид, натрия кромогликат);
- положение максимумов и минимумов и отношение оптических плотностей (верапамила гидрохлорид, деквалиния хлорид). Этот способ установления подлинности надежнее предыдущих;
- положение максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба при определенных длинах волн, и отношение оптических плотностей (ибупрофен);
- отсутствие в определенной области спектра выраженных максимумов поглощения и оптической плотности (лактозы моногидрат) [1].

Для установления подлинности некоторых АФС перечисленные способы применяют в разных сочетаниях. Эти же характеристики позволяют оценить чистоту АФС, т.к. примеси могут изменять спектр поглощения основного вещества: смещать максимумы, вызывать появление дополнительных максимумов, перегибов, плеч, увеличивать или уменьшать значения показателей поглощения, изменять величину отношения оптических плотностей при двух или более длинах волн (ретинола ацетат, ретинола пальмитат) и др.

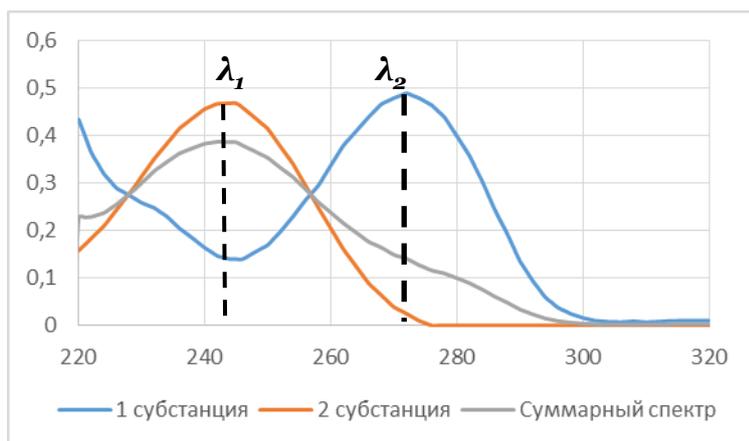
### **1.3 Использование ультрафиолетовой спектроскопии для количественного определения действующих веществ**

Способы количественного определения АФС в ГЛС методами спектрофотометрии и фотокolorиметрии зависят от состава и соотношения действующих веществ. В национальных фармакопеях расчёт содержания АФС в субстанции и однокомпонентных ГЛС наиболее часто проводят по оптической плотности стандартного образца или по значению удельного или молярного показателя поглощения [1-5].

Для анализа многокомпонентных ГЛС, в зависимости от характера поглощения АФС, разработаны методики, основанные на использовании методов Фирордта, производной или дифференциальной спектрометрии, многомерных хемометрических методов и др. [6].

Метод Фирордта применяют для анализа многокомпонентных смесей при наложении полос поглощения действующих компонентов (рис. 1) и выполнении следующих условий:

- компоненты в смеси не взаимодействуют друг с другом;
- имеется эталонный раствор для каждого компонента смеси;
- закон аддитивности выполняется для всех компонентов.



$$\begin{cases} \varepsilon_{A\lambda_1} \cdot l \cdot C_A + \varepsilon_{B\lambda_1} \cdot l \cdot C_B = A_{\lambda_1} \\ \varepsilon_{A\lambda_2} \cdot l \cdot C_A + \varepsilon_{B\lambda_2} \cdot l \cdot C_B = A_{\lambda_2} \end{cases}$$

Рисунок 1. Наложение полос поглощения ингредиентов смеси и формулы расчета при использовании метода Фирордта.

В выбранных аналитических длинах волн измеряют значения оптических плотностей растворов испытуемого и стандартных образцов, а затем решают систему уравнений.

Методом Фирордта определены ингредиенты некоторых двухкомпонентных таблеток, содержащих атенолол и индапамид [7]; дексибупрофен и парацетамол [8]; метопролола сукцинат и бенидипина гидрохлорид [9]; рамиприл и амлодипина бесилат [10]; амлодипина бесилат и олмесартана медоксомил [11]; папаверина гидрохлорид и дибазол («Папазол») [12] и АФС других фармакологических групп [13-21].

Метод Фирордта использован для разработки методик количественного определения трёхкомпонентных смесей тенофовира дизопроксила фумарата, эфавиренза и ламивудина при длинах волн 271,8 нм, 247 нм и 260,4 нм [22], тригонеллина, диосгенина и никотиновой кислоты в максимумах абсорбции при 232,7 нм, 296,2 нм, 262,6 нм [24] и таблеток, содержащих ципрофлоксацин (280 нм), тинидазол (311 нм) и дицикломин (215 нм) [23].

Методом Фирордта Pratik Mehta с соавторами разработали методику одновременного определения амброксола гидрохлорида, цетиризина гидрохлорида и декстраметорфана гидробромида в многокомпонентной микстуре. Валидационная оценка методики показала, что для анализа микстуры оптимальны длины волн 315, 230 и 279 нм соответственно [25].

Кобелева Т.А. с соавторами использовали метод Фирордта для количественного определения АФС двух- и трехкомпонентных мазей некоторых местных анестетиков в сочетании с диклофенаком натрия на основе тизоль (аквакомплекс глицероля титана) [26].

И.В. Власова с коллегами разработали методики количественного определения АФС таблеток «Анальгин-хинин», «Панадол экстра», «Тетралгин» и «Солпадеин» методом Фирордта в диапазоне длин волн 220-300 нм. Авторами доказано, что выбор оптимальных аналитических длин волн позволяет с высокой точностью определять количественное содержание АФС с большой и малой массовой долей. При этом сопутствующие и вспомогательные вещества не мешали анализу [27, 28].

В ряде случаев при наличии участков суммарных спектров, свободных от наложения поглощения других сопутствующих ингредиентов, для разработки методик количественного определения действующих веществ используют метод изолированной абсорбции (рис. 2).

С.А. Анищенко с соавторами использовали метод изолированной абсорбции для количественного определения амилорида гидрохлорида (364 нм) и гидрохлоротиазида (270 нм) в таблетках «Модуретик». Авторы предварительно установили, что полосы поглощения АФС свободны от наложения поглощения друг друга и вспомогательных веществ (кальция фосфата, лактозы, крахмала, гуаровой камеди, магния стеарата) [29].

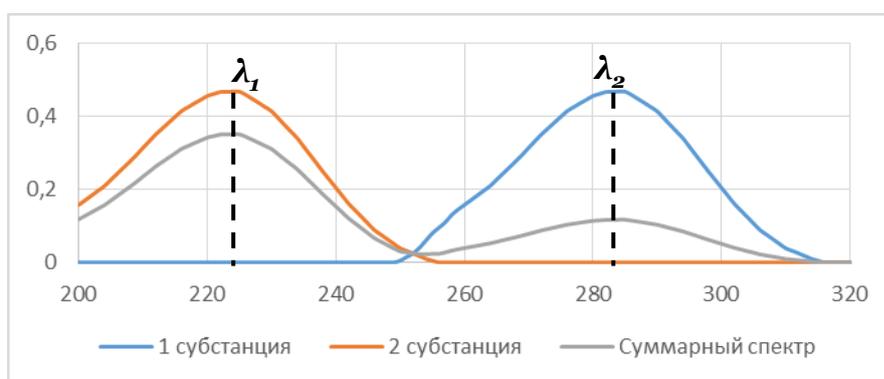


Рисунок 2. Пример спектров поглощения при использовании метода изолированной абсорбции.

Muhammad H. Rehman с соавторами разработали и валидировали методику спектрофотометрического количественного определения миконазола нитрата (при 205 нм) и гидрокортизона ацетата (при 249 нм) в смеси методом изолированной абсорбции [30].

Определённые преимущества перед обычной спектрофотометрией имеет производная спектрофотометрия. Она предполагает преобразование первичного спектра (основной спектр нулевого порядка) до его производных первого, второго или более высокого порядка путем дифференцирования оптической плотности образца по длине волны. В ряде случаев дифференцирование первичного спектра позволяет разделить перекрывающиеся сигналы, устранить фон, вызванный присутствием других соединений в испытуемом образце, улучшить разрешение суммарных полос поглощения смесей за счет выявления второстепенных

спектральных характеристик и повышения чувствительности и специфичности. Производные спектры повышают информативность первичного спектра: выявляют новые экстремумы и точки, в которых производные спектры пересекают ось X [6, 31-32] (рис. 3). Этот вариант спектрофотометрии повышает надёжность идентификации отдельных ингредиентов в смеси.

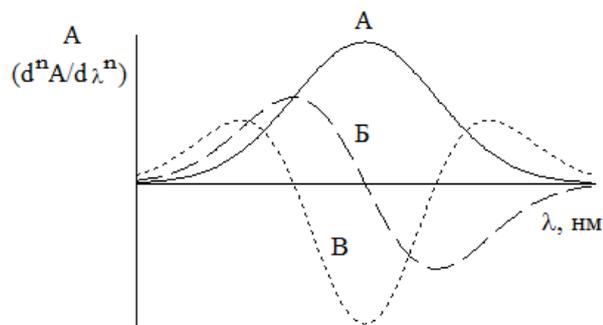


Рисунок 3. Спектр поглощения (A), его первая (Б) и вторая производная (B).

В производной спектрофотометрии соблюдаются все законы классической спектрофотометрии: зависимость значения производной от концентрации аналита и закон аддитивности. Эти функции позволяют определять несколько компонентов в смеси по измерению амплитуды производного спектра смеси при нескольких длинах волн. Если измеренная высота производного пика аналита приходится на длины волн, на которых спектры других компонентов обнуляются, измеренная амплитуда пропорциональна только концентрации этого аналита. Такой подход к количественному определению называется «ноль-перекрестная техника». Производная спектрофотометрия хорошо изучена и применяется для определения различных сочетаний веществ.

Effat Souri, Aghil Rahimi и др. разработали спектрофотометрический метод одновременного количественного определения бупренорфина гидрохлорида и налоксона с помощью производной третьего порядка при 257,8 нм (нулевая точка для налоксона) и 252,2 нм (нулевая точка для бупренорфина гидрохлорида) [33].

Разработаны и валидированы методики одновременного спектрофотометрического количественного определения двухкомпонентных смесей, содержащих диосмин и гесперидин; цефоксим и моксифлоксацин; нитазоксадин и офлоксацин; валсартан и гидрохлоротиазид; пропранолола гидрохлорид и гидрохлоротиазид с помощью производной первого порядка [34, 36-39].

Используя метод Фирордта и производную первого порядка при 241 нм и 280,2 нм, Ashim Kumar Sen и др. одновременно определили количественное содержание алискирена гемифумарата и гидрохлоротиазида при разных соотношениях в таблетках [35].

Raúl Medina с соавторами разработали и валидировали методику одновременного определения теста «Растворение» ибупрофена и ацетоминофена методом производной

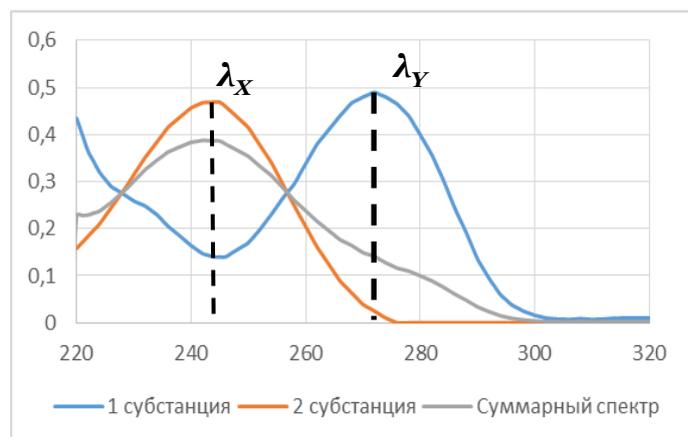
спектрометрии, а также количественного определения ибупрофена и кофеина с помощью производной второго порядка [40, 41].

Цокова Т.Н. и Котлова Л.И. разработали методику количественного определения таблеток «Саридон», содержащих парацетамол, пропифеназон, метамизол-натрия и кофеин, методами Фирордта и производной спектрофотометрии, давшие сопоставимые результаты. На модельной смеси таблеток «Саридон» показано, что для указанного состава АФС оптимальна производная 7-го порядка (максимум поглощения для парацетамола – 250 нм, метамизол-натрия (анальгина) – 230 нм и кофеина – 280 нм). Для уменьшения влияния сопутствующих АФС многокомпонентного средства на результаты количественного определения шаг дифференцирования должен быть равен 2 нм [42].

Для разработки методик количественного определения двухкомпонентных смесей, содержащих напроксен и ацетаминофен, телмисартан и гидрохлортиазид, метформин и пиоглитазон и др., использованы сочетание производных первого или второго порядка и первичного спектра [43-46]. При этом производная первого порядка позволила не только определить количественное содержание телмисартана и гидрохлортиазида в таблетках, но и идентифицировать их при совместном присутствии [45].

Effat Souri с коллегами провели одновременное количественное определение ингредиентов модельной трехкомпонентной смеси и таблеток, содержащих ацетаминофен (производная первого порядка при 281,5 нм), дифенгидрамин (производная второго порядка при 226 нм) и псевдоэфедрин (производная четвертого порядка при 218 нм) [47].

Наиболее простым способом количественного определения АФС является метод абсорбционной спектрометрии. Он пригоден для веществ, подчиняющихся закону Бугера-Ламберта-Бера и принципу аддитивности (рис. 4).



$$A_M = E_X C_X + E_Y C_Y$$

$$\frac{A_M}{A_X^0} = \frac{C_X}{C_X^0} + \frac{A_Y}{A_X^0}$$

$$\left[ \frac{A_M}{A_X^0} \right] \lambda_1 - \left[ \frac{A_M}{A_X^0} \right] \lambda_2 = \left[ \frac{A_Y}{A_X^0} \right] \lambda_1 - \left[ \frac{A_Y}{A_X^0} \right] \lambda_2$$

Рисунок 4. Спектры поглощения и формулы расчета при использовании метода абсорбционной спектрометрии.

Метод абсорбционной спектрофотометрии использован некоторыми авторами для количественного определения смесей, содержащих азилсартан (238,1 нм и 258,8 нм) и цилнидипин (229,4 нм и 256,9 нм), диклофенак натрия (251 нм) и пантопразол (318 нм) [48-49].

В ряде случаев для количественного определения действующих веществ в смесях используют соотношение коэффициентов светопоглощения (Q-absorbance ratio method). Согласно этому методу, отношение коэффициентов светопоглощения при любых двух длинах волн для веществ, подчиняющихся закону Бугера-Ламберта-Бера, является постоянной величиной, не зависящей от концентрации и длины пути. Эта константа называется "константой Хуфнера» или Q-значением. Метод включает в себя измерение оптической плотности при двух длинах волн, одна из которых соответствует максимуму поглощения одного из компонентов, а другая – длине волны изоабсорбтивной точки (изосбестической) двух компонентов (рис. 5).

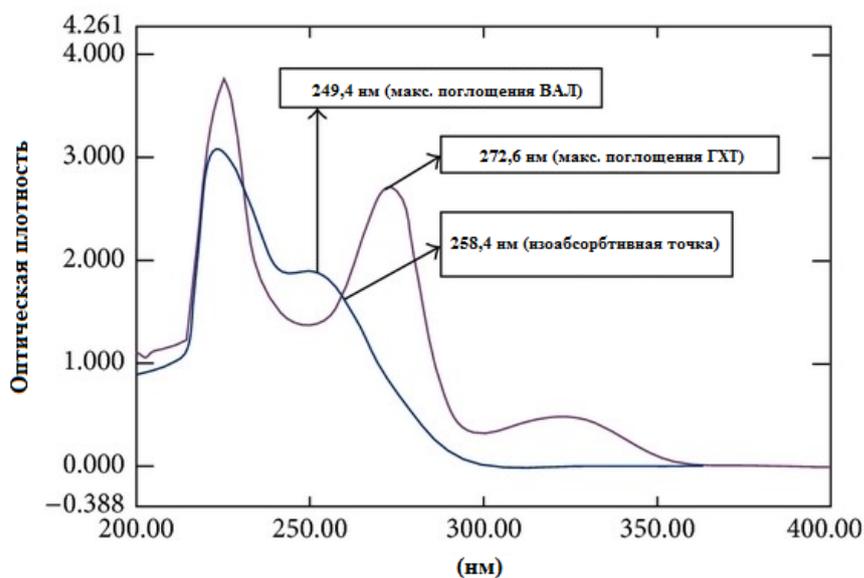


Рисунок 5. Спектры поглощения валсартана и гидрохлортиазида

Monika L. Jadhav с коллегами разработали и валидировали методику одновременного спектрофотометрического количественного определения таблеток, содержащих валсартан и гидрохлортиазид. Для расчёта использованы коэффициенты светопоглощения при 258,4 и 272,6 нм, которые соответственно являются изоабсорбтивной точкой и максимумом поглощения гидрохлортиазида (рис. 5). Результат подтвердили с помощью метода Фирордта. Вспомогательные вещества не мешали определению действующих веществ [50].

Этот же приём использован для разработки методик количественного определения фенбендазола и никлозамида, мангиферина и берберины гидрохлорида, анаглиптина и метформина, домперидона и напроксена, атазанвира и ритонавира в таблетках [39, 51-54].

Селективность и точность спектрофотометрического анализа образцов, содержащих поглощающие примеси, можно заметно улучшить техникой дифференцирования. Особенность

этого метода заключается в том, что измеренное значение представляет собой разность оптических плотностей ( $\Delta E$ ) двух растворов аналита в различных химических формах, которые проявляют разные спектральные характеристики.

Критерии применения дифференциальной спектрофотометрии к анализу вещества в присутствии других абсорбирующих веществ: воспроизводимые изменения могут быть внесены в спектр аналита при добавлении одного или нескольких реагентов; поглощение мешающих веществ не изменяется этим реагентом. Самый простой и наиболее часто используемый метод изменения спектральных свойств аналита – корректировка pH с помощью водного раствора кислот, щелочей или буферных растворов [55].

Ravi Kant с коллегами использовали  $\Delta E$ -метод для количественного определения моксифлоксацина и цефиксима в двухкомпонентных таблетках, измеряя оптическую плотность 0,1M щелочного экстракта из таблеток относительно 0,1M кислотного раствора при длинах волн 254 нм для моксифлоксацина и 292 нм для цефиксима [56].

N. Erk одновременно определил количественное содержание зидовудина и ламивудина в таблетках, измеряя 0,1M щелочного экстракта относительно эквимольного метанольного экстракта при длинах волн 246 и 263 нм [57].

В аналитической практике для разделения веществ, идентификации и количественного определения очень часто используются хемометрические способы, основанные на обработке данных различными численными методами [58, 59, 60]. Хемометрические методы позволяют измерить, объединить и сравнить многие неселективные сигналы спектров поглощения в многомерную модель (многомерный анализ) [61].

В качестве хемометрических используются методы множественной линейной регрессии (метод наименьших квадратов, метод обратных наименьших квадратов) и факторные методы (метод регрессии основных компонентов и методы частичных наименьших квадратов).

Jasmine Karanjia разработала и валидировала способ одновременного количественного определения синитаприда и пантопразола в модельной смеси и таблетках методами наименьших квадратов и регрессии основных компонентов [62].

Keerthisikha Palur, Bharathi Koganti и Sreenivasa Charan Archakam провели количественное определение аторвастатина кальция и аспирина хемометрическими методами (регрессия основных компонентов и метод наименьших квадратов) [63].

И.В. Власова и соавторы разработали методики количественного анализа бинарных смесей папаверина гидрохлорида и дибазола, четырех-, пяти-, шестикомпонентных витаминных смесей (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, К<sub>3</sub>) с перекрывающимися спектрами сочетанием спектрофотометрии в диапазоне (200-500) нм и метода множественной линейной регрессии. Оптимизация спектральных диапазонов снизила погрешность определения до 5% [64, 65].

Ibrahim H.I. Habib с коллегами провели количественное определение раствора фибуксостата и диклофенака хемометрическими методами [66].

Dr. R. Vijayageetha и Dr. A. Shantha использовали методы наименьших квадратов и регрессии основного компонента в диапазоне длин волн (210-310) нм для количественное определение этирококсиба и парацетамола [67].

Donmez O.A. и соавторы разработали способ одновременного спектрофотометрического количественного определения хлоргексидина гидрохлорида и лидокаина гидрохлорида в геле методом наименьших квадратов и производной первого порядка [68].

Недавно появился метод определения количественного содержания АДВ по площади под ультрафиолетовой кривой. Первоначально этот приём был использован для количественного определения однокомпонентных лекарственных средств на основе теноксикама, цефаклора, ранолазина гидрохлорида, фуросемида, циклосерина, ралтегравира [69-74]. Постепенно метод стали использовать для определения двух и более действующих компонентов в ГЛП и для контроля однокомпонентных лекарственных средств по показателям «Чистота» и «Количественное содержание» при необходимости определения компонента в присутствии продуктов деградации.

Khalid Abdel-Salam Attia и др. разработали методику количественного определения атенолола и индапамида, используя площадь под ультрафиолетовой кривой [75].

Pravin Cholke с коллегами использовали для количественного определения амлодипина и валсартана в таблетках пяти разных производителей площадь под кривой соответственно в диапазоне длин волн (230-240) нм и (240-260) нм [76].

Mahatir Muhammad провёл этим методом количественное определение рифампицина (в диапазоне (248-258) нм), изониазида (в диапазоне (260,2-270,2) нм) и пиразинамида (в диапазоне (271,8-281,8) нм) при совместном присутствии в лекарственной форме [77].

Ana Nikalje описала методику определения алоглиптина при длинах волн (215-240) нм и метформина при длинах волн (265-293) нм при совместном присутствии в препарате [78].

#### **1.4 Установление подлинности лекарственных средств методом инфракрасной спектроскопии**

ИК-спектроскопия значительно реже используется при контроле качества ГЛС, однако она даёт более полную информацию об анализируемом объекте, чем спектрофотометрия. Способы установления подлинности АФС в некоторых ГЛС методом ИК-спектроскопии описаны в национальных фармакопеях и в исследовательских работах. Практически все они предусматривают предварительную экстракцию АФС из лекарственного средства [1,3,5,6].

В ГФ РФ XIV издания рекомендовано идентифицировать пиразинамид и циклофосфамид в таблетках методом ИК-спектроскопии после предварительной экстракции из

таблеток [1]. В японской фармакопее этим методом идентифицируют хлордиазепоксид, хлорфенирамина малеат, кларитромицин, натрия этидронат также после выделения из лекарственного средства [5]. В американской фармакопее приведены методики идентификации ингредиентов таблеток алфузолина, алпрозолама, аминокaproновой кислоты, аминоглутетимида, амодиахина гидрохлорида, ацетилсалициловой кислоты, гидрокортизона, глипизиды, ирбесартана, кортизона ацетата, лоразепама, метформина, натрия ризедроната, невирапина, фелбамата, циклобензаприна гидрохлорида, этамбутола гидрохлорида методом ИК-спектроскопии после предварительной экстракции [3]. Подлинность таблеток дистигмина бромиды, диэтилстильбэстрола дифосфата, метронидазола нитрендипина, преднизолон, тиамин хлорида гидрохлорида, бупропиона гидрохлорида и капецитабин по ИК-спектру устанавливается без предварительной экстракции, так как содержат незначительное количество наполнителей подлинность [3,5].

В работах Арзамасцева А.П., Дорофеева В.Л. и др. впервые описано использование суммарных ИК-спектров для выявления фальсифицированной продукции на примере таблеток, содержащих ранитидина гидрохлорид, индометацин, фторхинолоны, цефалоспорины и др. [79, 80, 81]. Однако авторами использовались таблетки, содержащие одну АФС. Кроме того, авторы стремились минимизировать или исключить проявление на ИК-спектре поглощения наполнителей. По этой причине для анализа использовали минимальную навеску ГЛС (около 5 мг) и ИК-спектры измеряли в пасте вазелинового масла. Предполагаемую фальсификацию ГЛС устанавливали по отсутствию полос поглощения искомым АФС.

В.Л.Дорофеев с соавторами применили метод ИК-спектроскопии для установления подлинности некоторых фторхинолонов в таблетках в присутствии различных вспомогательных веществ. На суммарных ИК-спектрах достаточно четко проявляются практически все полосы поглощения АФС при массовой доле в таблетках в количестве не менее 30-40 % [79].

Степанова Е.В. и соавторы на примере таблеток ранитидина разных производителей экспериментально доказали, что ИК-спектрометрия позволяет устанавливать подлинность ранитидина в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, без предварительной экстракции при содержании АФС не менее 5 мг и массовой доле не менее 30-40% [80].

Александровой Т.В. с соавторами приведены результаты использования ИК-спектров для идентификации некоторых АФС и однокомпонентных ГЛС, поступивших в испытательный центр от оптовых и аптечных организаций, индивидуальных предпринимателей и населения в порядке сомнения в качестве по несоответствию ГЛС по упаковке, маркировке или упоминанию в письмах Росздравнадзора. Возможную фальсификацию устанавливали, сравнивая измеренные в дисках калия бромиды ИК-спектры соответствующих стандартных и

поступивших образцов после предварительной пробоподготовки (высушивание, осаждение и др.) [82].

Zakiah Kurniati, Sugeng Riyanto и Abdul Abdul Rohman использовали метод ИК-спектроскопии для идентификации и количественное определение рифампицина, изониазида, пиразинамида и этамбутола гидрохлорида методом наименьших квадратов [83].

S. S. Prasanth и Snija Rukku провели одновременное количественное определение артемизинина и люмефантрина методом ИК-спектроскопии при длинах волн, при которых поглощает только одно из действующих веществ [84].

Muhammad Ali Mallah с коллегами по ИК-спектру провели одновременное качественное и количественное определение парацетамола и ибупрофена в смесях [85].

В некоторых сложных смесях подлинность АФС установлена сочетанием ИК- и УФ-спектроскопии. Так, в таблетках, содержащих клонидина гидрохлорид и хлорталидон, метопролола тартрат и гидрохлортиазид, клонидина гидрохлорид и метопролола тартрат идентифицированы методом ИК-спектроскопии после экстракции, а вторые ингредиенты (хлорталидон и гидрохлортиазид) – УФ-спектроскопии. Такой же приём использован авторами для анализа резерпина, гидралазина гидрохлорида и гидрохлортиазида при совместном присутствии в таблетках. Гидралазина гидрохлорид идентифицирован методом ИК-спектроскопии, а два других компонента – методом УФ-спектроскопии [3].

Описана методика комплексного установления подлинности действующих веществ многокомпонентных таблеток «Пенталгин» и «Пенталгин ICN» методами ТСХ и ИК-Фурье спектроскопии. Методика включает экстракцию определяемых АФС из лекарственного средства, разделение с помощью тонкослойной хроматографии с последующей десорбцией АФС и идентификацией методом ИК-спектроскопии [86].

## Выводы по главе 1

1. Анализ данных нормативной документации и исследовательских работ зарубежных и отечественных авторов показал, что методы УФ- и ИК-спектроскопии активно используют для установления подлинности, оценки чистоты по содержанию посторонних примесей, теста растворения и количественного определения действующих веществ в различных лекарственных средствах.

2. Метод УФ-спектроскопии в различных вариантах представлен в методиках нормативных документов для качественного и количественного определения лекарственных веществ в фармацевтических субстанциях и в готовых лекарственных средствах, однако его возможности до конца не исчерпаны.

3. Количественное определение с помощью интегральной интенсивности («площади под ультрафиолетовой кривой») является достаточно новым и не до конца изученным методом, который может быть использован для анализа сочетаний различных субстанций как дополнительный показатель качества наряду с суммарным УФ-спектром.

4. Установлено, что метод ИК-спектроскопии применяется для установления подлинности действующих компонентов в смеси или многокомпонентных лекарственных средствах в основном после их предварительного разделения с помощью различных методов экстрагирования. Определение действующих веществ многокомпонентных лекарственных средств физико-химическими методами без предварительного разделения является перспективной темой исследования.

5. Перспективным направлением повышения специфичности идентификации ГЛС сложного состава может быть использование суммарных УФ-спектров и результатов их математической обработки, а также суммарных ИК-спектров ГЛС со всеми входящими в их состав АФС, вспомогательными веществами и наполнителями. Такой подход позволит значительно сократить длительность и снизить стоимость анализа ГЛС сложного состава по показателю «Подлинность» за счёт исключения операций по разделению ингредиентов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Материалы исследования

Материалами исследования являются АФС, вспомогательные вещества, ГЛС, соответствующие требованиям НД: ОФС и ФС (монографии) фармакопей Российской Федерации, Европы, Японии, США [1,2,3,5] (соответственно таблицы 1, 2, 3).

Таблица 1

Активные фармацевтические субстанции, используемые в анализе

№ п/п	Активная фармацевтическая субстанция	Производитель	Каталожный номер
1	Аскорбиновая кислота	PanReac AppliChem	113013
2	Ацетилсалициловая кислота	Acros Organic	A/0960
3	Кофеин	PanReac AppliChem	142833
4	Парацетамол	Acros Organic	10233
5	Акридонуксусная кислота	BLD Pharm	BD46401
6	N-метилглюкамин	BLD Pharm	BD34404

Таблица 2

Вспомогательные вещества, используемые в анализе

№ п/п	Вспомогательная субстанция	Производитель
1	Калия бромид	PanReac AppliChem
2	Поливинилпирролидон	PanReac AppliChem
3	Полиэтиленгликоль	PanReac AppliChem
4	Гидроксипропилметилцеллюлоза	JRS Pharma
5	Микрокристаллическая целлюлоза	Acros Organic
6	Карбоксиметилцеллюлоза натрия	Acros Organic
7	Стеариновая кислота	Acros Organic
8	Магния стеарат	CALMAGS GmbH
9	Кальция стеарат	CALMAGS GmbH
10	Лимонная кислота	PanReac AppliChem
11	Крахмал картофельный	Acros Organic
12	Крахмал кукурузный	Sigma-Aldrich
13	Полисорбат 80	PanReac AppliChem
14	Пропиленгликоль	Sigma-Aldrich
15	Колликут МАЕ 30ДП	BASF SE
16	Порошок какао бобов	ОАО "Красный Октябрь"
17	Тальк	Acros Organic

## Лекарственные средства, используемые в анализе

№ п/п	ЛС	Производитель	Состав	Серия
1	Ацетилсалициловая кислота 0,5 г, таблетки	ОАО «Дальхимфарм»	АФС: ацетилсалициловая кислота. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, тальк, лимонная кислота, кальция стеарат.	40719
				840918
				90318
2	Ацетилсалициловая кислота 0,5 г, таблетки	ОАО «Уралбиофарм»	АФС: ацетилсалициловая кислота. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, тальк, лимонная кислота.	520518
				500518
				570618
3	Ацетилсалициловая кислота 0,5 г, таблетки	ОАО «Фармстандарт – Лексредства»	АФС: ацетилсалициловая кислота. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, кислота лимонная, стеариновая кислота, тальк, кремния диоксид коллоидный, карбоксиметилкрахмал натрия.	2761019
				3161218
				2130919
4	Парацетамол 0,5 г, таблетки	ОАО «Уралбиофарм»	АФС: парацетамол. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, кислота стеариновая, патока крахмальная, желатин.	491118
				481119
				330319
5	Парацетамол 0,5 г, таблетки	ОАО «Фармстандарт – Лексредства»	АФС: парацетамол. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, кроскармеллоза натрия, повидон, стеариновая кислота, тальк.	2571119
				2250919
				1640819
6	Солпадеин фаст, таблетки растворимые	АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер»	АФС: парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: сорбитол, натрия сахаринат, натрия гидрокарбонат, повидон, натрия лаурилсульфат, диметикон, лимонная кислота, натрия карбонат.	1909175
				1810446
				1803028
7	Солпадеин фаст, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	АО «ГлаксоСмитКляйн Хелскер»	АФС: парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: крахмал прежелатизированный, крахмал кукурузный, повидон, калия сорбат, тальк, стеариновая кислота, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза, триацетин.	DW9T
				4K8J
				WB5W
8	Мигренол, таблетки	«Four Ventures Enterprises»	АФС: парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат дигидрат, крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, кармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид, опадри клир YS-1-7006 (гипромеллоза + макрогол), карнауба воск, стеариновая кислота.	17C065

№ п/п	ЛС	Производитель	Состав	Серия
9	Мигрениум, таблетки	ОАО «Биохимик»	АФС: парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, гипроллоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, коповидон, тальк, титана диоксид, силиконовая эмульсия.	021015
				1470917
				1171118
10	Парацетамол экстратаб, таблетки	АО "ФП «Оболенское»	АФС: парацетамол, аскорбиновая кислота. Вспомогательные вещества: гипромиллоза, макрогол 6000, крахмал кукурузный, кислота стеариновая.	330519
				140917
				701216
11	Мексавит, таблетки	«Ratiopharm»	АФС: парацетамол, аскорбиновая кислота. Вспомогательные вещества: сахаринат натрия, лактоза, сорбит.	026464
12	Цитрамон-ЛекТ, таблетки	ОАО «Тюменский химико- фармацевтический завод» (ТХФЗ)	АФС: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: какао-бобов порошок, лимонная кислота, крахмал картофельный, тальк, кальция стеарат.	1521017
				471018
				220619
13	Кофицил®-плюс, таблетки	ОАО "Уралбиофарм"	АФС: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, кальция стеарат, кросповидон, тальк.	31116
				21017
				20418
14	Аскофен-П®, таблетки	АО «Отисифарм»	АФС: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, повидон, стеариновая кислота, тальк, кальция стеарат, силиконовая эмульсия КЭ-10-12, вазелиновое масло ВГМ-30М.	730319
				1430719
				660319
15	Цитрамон-Боримед, таблетки	ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов» (БЗМП)	АФС: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, какао-бобов порошок, лимонной кислоты моногидрат, тальк, стеариновая кислота.	33680817
16	Цитрамон П, таблетки	ОАО «Татхимфармпрепа раты»	АФС: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, повидон, какао-бобов порошок, лимонной кислоты моногидрат, кальция стеарат моногидрат, тальк, кросповидон.	1531216
				1060718
				250619

№ п/п	ЛС	Производитель	Состав	Серия
17	Цитрамон П, таблетки	ПАО «Биосинтез»	АФС: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: какао-бобов порошок, лимонной кислоты моногидрат, крахмал картофельный, тальк, кальция стеарат моногидрат.	50218
				80418
				61117
18	Цитрамон П, таблетки	ОАО «Фармстандарт – Лексредства»	АФС: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: какао-бобов порошок, лимонная кислота, крахмал картофельный, тальк, кальция стеарат, повидон.	5030919
				2800519
				3840918
19	Цитрамон П Медисорб, таблетки	АО «Медисорб»	АФС: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: какао-бобов порошок, лимонной кислоты моногидрат, крахмал картофельный, тальк, кальция стеарат, сахароза.	5502018
				121102017
				60052018
20	Цитрамон П, таблетки	ООО «Атолл»	АФС: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, повидон К-25, лимонной кислоты моногидрат, какао-бобов порошок, магния стеарат.	860517
				181118
				160619
21	Цитрамон Ультра, таблетки	АО "ФП «Оболенское»	АФС: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: гипромеллоза, крахмал картофельный, кремния диоксид коллоидный, лимонной кислоты моногидрат, кросповидон, лактозы моногидрат, макрогол 6000, целлюлоза микрокристаллическая, стеариновая кислота, опадрай П, спиртполивиниловый, тальк, титана диоксид, железа оксид черный, железа оксид желтый, железа оксид красный.	170819
				380216
				70419
22	Мигренол® Экстра, таблетки	«Four Ventures Enterprises»	АФС: ацетилсалициловая кислота, парацетамол, кофеин. Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия, крахмал, повидон К-30, стеариновая кислота, целлюлоза микрокристаллическая, опадрай П белый, гипромеллоза, макрогол, мальтодекстроза, титана диоксид.	16K029
23	Циклоферон, таблетки	НТФФ «Полисан»	АФС: меглюмина акридонатацетат. Вспомогательные вещества: повидон, кальция стеарат, гипромеллоза, полисорбат 80, метакриловой кислоты и этикрилата сополимер, пропиленгликоль.	250116
				2140617
				1300818

## 2.2 Аппаратура, растворители, реактивы, стандартные образцы

### 2.2.1 Растворители и реактивы

Растворители и реактивы, использованные в работе, по качеству соответствовали требованиям ОФС.1.4.1.0011.15 «Растворы» и ОФС.1.3.0001.15 «Реактивы. Индикаторы» Государственной Фармакопеи XIV издания (таблица 4).

Таблица 4

Растворители и реактивы, используемые для анализа

№ п/п	Наименование	Производитель
1	Вода очищенная	Не применимо
2	Этиловый спирт 96%	PanReac AppliChem
3	Натрия гидроксид	PanReac AppliChem
4	Хлористоводородная кислота концентрированная	PanReac AppliChem

### 2.2.2 Оборудование и средства измерения

В работе использовали аттестованное и/или поверенное оборудование в соответствии с нормативными документами, действующими на территории Российской Федерации [87,88]:

- Весы лабораторные электронные CE224-C, производитель ООО «Сартогосм»;
- Весы лабораторные электронные Adventure AX 324, производитель «ОНАУС»;
- Весы лабораторные электронные XSE205 DU, производитель «Mettler Toledo»;
- Спектрофотометр UV-1800, производитель «Shimadzu»;
- Спектрофотометр UV-1900, производитель «Shimadzu»;
- Спектрофотометр СФ-2000, производитель ООО «ОКБ СПЕКТР»;
- Спектрофотометр UV5BIO, производитель «Mettler Toledo»;
- рН-метр Seven Compact S220, производитель «Mettler Toledo»;
- комбинированный рН-метр-кондуктометр S47 Seven Multi, производитель «Mettler Toledo»;
- рН – метр Seven Excellence S400-B, производитель «Mettler Toledo»;
- Электропечь лабораторная SNOL 58/350, производитель ООО «СНОЛ-ТЕРМ»;
- Пресс гидравлический ручной ППР – 400, производитель «ТехОборудование»;
- Фурье-спектрофотометр инфракрасный Alpha, производитель «Bruker»;
- Фурье-спектрофотометр инфракрасный IRAffinity-1S, производитель «Shimadzu».

### 2.2.3 Стандартные образцы

Стандартные образцы, используемые для анализа, представлены в таблице 5.

Стандартные образцы, используемые для анализа

№ п/п	Стандартный образец	Производитель	Каталожный номер
1	Ascorbic Acid	EP CRS	A1300000
2	Aspirin	USP RS	1044006
3	Caffeine	USP RS	1085003
4	Paracetamol	EP CRS	P0300000
5	Croscarmellose sodium	EP CRS	Y0002285
6	Crospovidone	EP CRS	Y0001053
7	Povidone	EP CRS	P2660000
8	Microcrystalline cellulose	EP CRS	Y0002021
9	Citric Acid	USP RS	1134368
10	Hypromellose	USP RS	1330005
11	Magnesium Stearate	USP RS	1374340
12	Polyethylene Glycol 6000	USP RS	1546580
13	Polysorbate 80	USP RS	1547969
14	Propylene Glycol	USP RS	1576708
15	Stearic Acid	USP RS	1621008

## 2.3 Методы исследования

### 2.3.1 Приготовление модельных смесей

АФС и вспомогательные вещества отдельно взвешивали на электронных аналитических весах с точностью до 0,0001 г с учетом архимедовой поправки, помещали в ступку и перемешивали до однородного состояния.

### 2.3.2 Измерение спектров поглощения

#### 2.3.2.1 Измерение спектров поглощения активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и модельных смесей на их основе

Методика: 0,0500 г (точная навеска) порошка помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 25 мл спирта 96%, взбалтывали в течение 1 минуты до растворения субстанции, доводили спиртом до метки, перемешивали (раствор А).

Раствор № 1: 1,0 мл раствора А доводили 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивали.

Раствор № 2: 1,0 мл раствора А доводили 0,1 М раствором гидроксида натрия до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивали.

Раствор № 3: 1,0 мл раствора А доводили водой очищенной до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивали.

Раствор № 4: 1,0 мл раствора А доводили спиртом этиловым 96% до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивали.

Измеряли УФ-спектры поглощения растворов №1, №2, №3, №4 в интервале (220-320) нм на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 1 см каждый относительно использованного растворителя. Примечание: кюветы предварительно подвергали релятивизации.

### **2.3.2.2 Измерение спектров поглощения готовых твердых лекарственных форм**

Методика: (0,0500-0,2500) г (точные навески) порошка растертых таблеток (в зависимости от массовой доли АФС в смеси), помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 25 мл спирта 96%, взбалтывали в течение 1 минуты, доводили спиртом до метки, перемешивали. Фильтровали, отбрасывая первые порции фильтрата (раствор А).

Раствор Б: 1,0 мл фильтрата раствора А доводили 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл, перемешивали. Измеряли УФ-спектр поглощения в интервале (220-320) нм на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 1 см относительно растворителя.

### **2.3.3 Подготовка образцов к измерению ИК-спектров поглощения**

(1-3) мг порошка измельченного испытуемого образца растирали в агатовой ступке со (150-200) мг тщательно измельченного калия бромидом для ИК-спектроскопии, высушенного при 105°C в вакууме в течение 12 ч. Смесь тщательно перетирали, добиваясь необходимой однородности, и прессовали диск при давлении около 800 МПа (8 т/см<sup>2</sup>) в вакууме (2-3 мм рт. ст.) в течение 2-5 мин.

### **2.3.4 Статистико-математические методы обработки результатов измерений**

Для уменьшения и устранения систематических погрешностей все аналитические операции проводили в аналогичных условиях (метод релятивизации).

Взвешивание образцов проводили с учетом поправки на действие архимедовой силы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием стандартных компьютерных программ «Microsoft Excel» версии 2019 года, «Minitab» версия 21.1.0. в соответствии с требованиями ГФ XIV [1], действующих нормативных документов [89-93].

### ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ УСТАНОВЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

#### 3.1 Использование суммарного УФ-спектра поглощения лекарственного средства как показателя подлинности

Способность органических АФС поглощать электромагнитное излучение в УФ- и видимой областях спектра и иметь индивидуальный спектр в зависимости от структуры, растворителя, а зачастую и рН среды используется в фармакопейном анализе для установления их подлинности с помощью УФ-спектров или их различных характеристик [1-5].

В некоторых НД для подлинности АФС рекомендованы отдельные участки суммарного УФ-спектра ГЛС. Так, в ФС на «Цитофлавин» рибофлавин рекомендовано идентифицировать по его полосе поглощения в видимой области суммарного спектра, свободной от поглощения других ингредиентов [94, 95]. Аналогично идентифицируют акридонуксусную кислоту в препарате «Циклоферон» [96, 97]. В ряде случаев для идентификации ЛС используются результаты математической обработки УФ-спектров поглощения, такие как производные разного порядка или интегральная интенсивность площади под спектральной кривой [1].

Изучение НД разных стран показало, что суммарные спектры поглощения многокомпонентных ГЛС используются для установления подлинности АФС, если вспомогательные вещества вообще не поглощают на отдельных участках спектра или имеют участки спектров с низким значением коэффициента поглощения. Вследствие этого они не маскируют полосу поглощения основных АФС и обуславливают возможность их идентификации по соответствующим участкам суммарного спектра. Это условие выполняется, если применяемые в качестве вспомогательных веществ ингредиенты составляют незначительную массовую долю ГЛС, имеют полосы поглощения, удаленные от полосы поглощения основных АФС. Однако, зачастую, это исключение, а не общее правило.

В то же время, УФ-спектр поглощения ГЛС как сумма полос поглощения АФС, наполнителей и др. веществ может иметь определённые достоинства для предварительной или экспрессной идентификации готовой продукции при сомнении в её подлинности или качестве.

По нашему мнению, такой суммарный УФ-спектр, обусловленный поглощением не только АФС, но и вспомогательных веществ в зависимости от их состава и соотношения может служить «визитной карточкой» ГЛС соответствующего производителя, а также с определенной достоверностью свидетельствовать о его подлинности и в ряде случаев выявлять фальсификацию. По этой причине нашей целью было изучение возможности использования суммарных спектров в УФ-области для установления подлинности многокомпонентных ГЛС.

### 3.1.1 Изучение УФ-спектров поглощения фармацевтических субстанций, входящих в состав объектов исследования

Для выявления возможности установления подлинности исследуемых ГЛС по суммарным УФ-спектрам нами были изучены в различных растворителях УФ-спектры поглощения АФС, входящих в их состав. Методика анализа представлена в разделе 2.3.2.1.

УФ-спектры поглощения растворов исследуемых АФС приведены на рис. 6, а некоторые их характеристики обобщены в таблице 6.

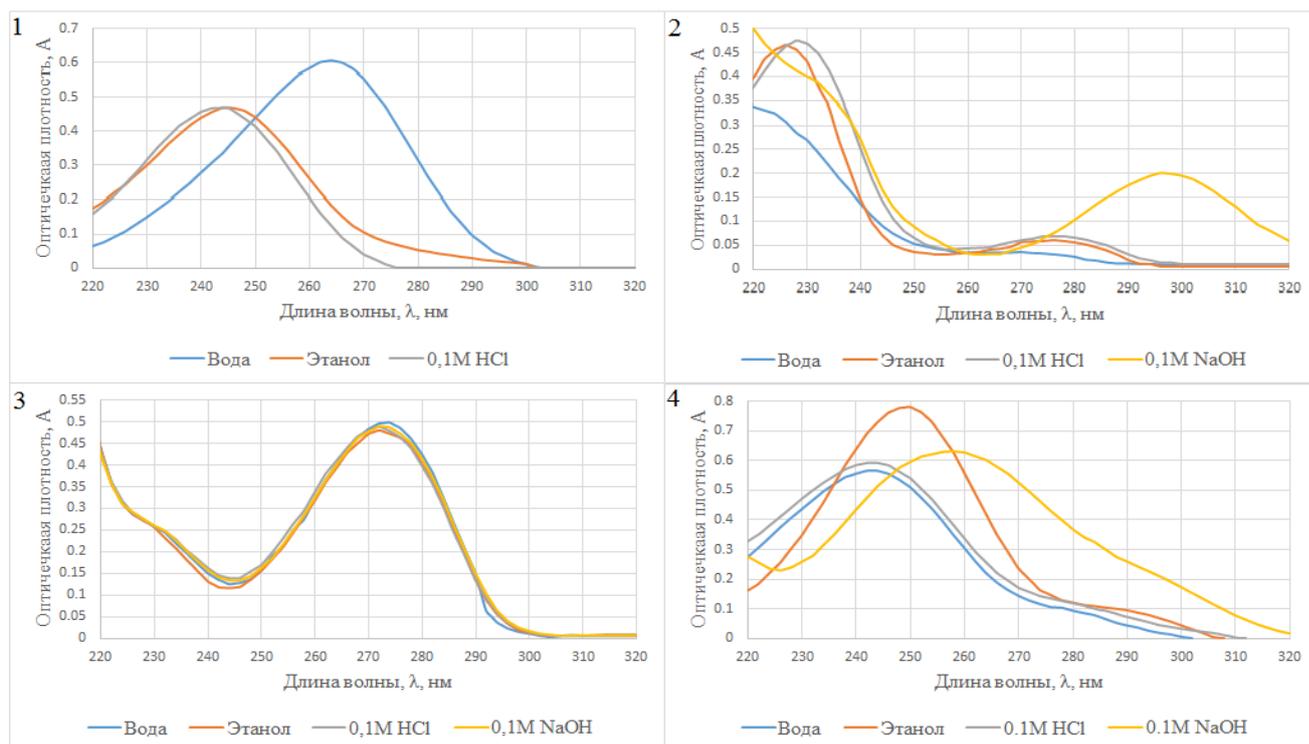


Рисунок 6. УФ-спектры поглощения 0,001% растворов аскорбиновой кислоты (1), ацетилсалициловой кислоты (2), кофеина (3), парацетамола (4) в различных растворителях.

Из рисунка 6 следует, что УФ-спектры поглощения растворов исследуемых АФС в использованных растворителях имеют четко выраженные полосы поглощения со значениями коэффициентов светопоглощения в рекомендуемых фармакопеей пределах [1], и представляют собой хорошо различающиеся индивидуальные характеристики (таблица 6). При этом УФ-спектры поглощения ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и аскорбиновой кислоты отражают зависимость от реакции среды (поглощение в кислой и щелочной средах).

Указанное обстоятельство может проявиться и во взаимном влиянии АФС на спектры поглощения друг друга, так как большинство из них обладает кислотными или основными свойствами, и привести к изменению их суммарных УФ-спектров. По этой причине реакция среды растворителя является фактором, позволяющим нивелировать непостоянство суммарного спектра многокомпонентных лекарственных средств за счёт взаимного влияния ингредиентов на характер поглощения.

Некоторые характеристики УФ-спектров поглощения объектов исследования

Субстанция	Растворитель	Найдены по спектру поглощения			
		$\lambda_{\max}$ , нм	$\lambda_{\min}$ , нм	плато, нм	Полуширина полосы поглощения ингредиента, нм
Кофеин	Вода очищенная	273±2	244±2	225-240	30
	Этанол	272±2	244±2	225-240	30
	0,1М хлористоводородная кислота	272±2	244±2	225-240	30
	0,1М натрия гидроксид	272±2	244±2	225-240	30
Ацетилсалициловая кислота	Вода очищенная	-	-	260-280	-
	Этанол	228±2, 276±2	256±2	-	22, 24
	0,1М хлористоводородная кислота	228±2, 276±2	256±2	-	26
	0,1М натрия гидроксид	296±2	262±2	-	32
Парацетамол	Вода очищенная	244±2	-	275-290	30
	Этанол	245±2	-	280-300	32
	0,1М хлористоводородная кислота	242±2	-	275-290	46
	0,1М натрия гидроксид	256±2	-	-	50
Аскорбиновая кислота	Вода очищенная	264±2	-	-	40
	Этанол	244±2	-	-	22
	0,1М хлористоводородная кислота	245±2	-	-	24
	0,1М натрия гидроксид	Быстро разлагается			

По нашему мнению, правильный выбор растворителя обеспечит аддитивность поглощения смесей АФС и вспомогательных веществ и, независимо от взаимного влияния их кислотно-основных свойств, стабильность суммарных УФ-спектров.

Таблица 7

Значения констант ионизации фармацевтических субстанций, входящих в состав исследуемых лекарственных средств

№ п/п	Фармацевтическая субстанция	pK <sub>A</sub>	pK <sub>B</sub>
1	Аскорбиновая кислота	4,2	10,8
2	Ацетилсалициловая кислота	3,5	10,5
3	Кофеин	13,3	0,7
4	Парацетамол	9,4	4,6

Выбор оптимального растворителя проводили на основании значений констант ионизации АФС, входящих в состав анализируемых лекарственных средств (таблица 7). При этом стремились, чтобы АФС, независимо от состава исследуемого ГЛС, находились в одной из

форм: полностью ионизированной или полностью неионизированной [98]. Значения констант ионизации, взятые из литературы, показывают, что большинство АФС являются слабыми основаниями ( $pK_B$  больше 7) или слабыми кислотами ( $pK_A$  больше 7) [99-102]. Для унификации методик идентификации исследуемых многокомпонентных ГЛС в качестве оптимального растворителя для измерения УФ-спектров выбран 0,1М раствор хлористоводородной кислоты.

### 3.1.2 Изучение УФ-спектров поглощения вспомогательных веществ

Для изучения влияния вспомогательных веществ на поглощение АФС или их вклада в суммарный УФ-спектр ГЛС нами были исследованы их спектры поглощения в тех же растворителях, что и для АФС. По данным ФС на исследуемые ГЛС в качестве вспомогательных веществ используются разрешённые действующей ГФ РФ XIV издания: кросповидон, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, гидроксипропилметилцеллюлоза, крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, стеариновая кислота, магния стеарат, кальция стеарат, лимонная кислота.

Предварительно нами была изучена растворимость всех перечисленных вспомогательных веществ в растворителях, приведенных в таблице 8.

Таблица 8

Растворимость наполнителей в использованных растворителях

Вещество	Вода очищенная	Этанол	0,1М HCl	0,1М NaOH
Кроссповидон	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим
Поливинилпирролидон (повидон)	Легко растворим	Легко растворим	Легко растворим	Легко растворим
Полиэтиленгликоль 6000 (макрогол 6000)	Очень легко растворим	Практически нерастворим	Очень легко растворим	Очень легко растворим
Крахмал картофельный	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим
Крахмал кукурузный	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим
Гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромеллоза)	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим
Микрокристаллическая целлюлоза	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим
Стеариновая кислота	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим
Магния стеарат	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим
Кальция стеарат	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим	Практически нерастворим
Лимонная кислота	Очень легко растворим	Легко растворим	Легко растворим	Очень легко растворим

Установлено, что большинство вспомогательных веществ практически нерастворимы в используемых нами растворителях (таблица 8). Поэтому они не будут вносить свой вклад в

суммарные УФ-спектры поглощения исследуемых лекарственных средств. Для других вспомогательных веществ УФ-спектры поглощения анализировали согласно методике, указанной в разделе 2.3.2.2. В качестве растворителя использовали выбранный ранее оптимальный растворитель 0,1М раствор хлористоводородной кислоты (рис. 7).

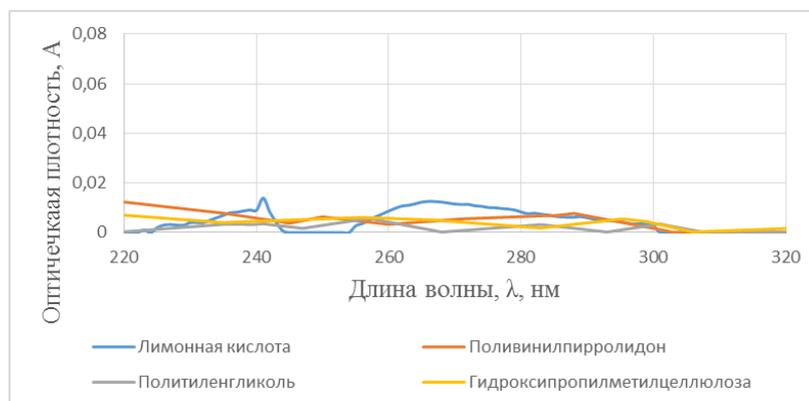


Рисунок 7. УФ-спектры поглощения 0,001% растворов вспомогательных веществ в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты.

Установлено, что оптическая плотность спектров поглощения вспомогательных веществ в исследуемой области даже при достаточно высокой концентрации раствора 0,001% весьма незначительна (рисунок 7). Поэтому при анализе лекарственных средств ею можно пренебречь, так как она практически не будет сказываться на оптической плотности суммарного спектра.

### 3.1.3 Изучение возможности использования суммарных УФ-спектров для установления подлинности субстанций в двухкомпонентных модельных смесях и готовых лекарственных средствах

По нашему мнению, возможность установления подлинности отдельных ингредиентов в ГЛС сложного состава с помощью УФ-спектров определяется несколькими факторами. Одним из них является степень перекрыwania полос поглощения АФС, другим – поглощение каждого ингредиента в суммарном спектре, обусловленное значением его удельного показателя поглощения и массовой долей в смеси.

Выявить возможность разрешения полос поглощения индивидуальных АФС в суммарном спектре при незначительном перекрывании полос позволяет критерий Рэлея. Согласно этому критерию для разрешения двух полос поглощения равной интенсивности и полуширины необходимо наличие «провала», равного по глубине половине максимальной интенсивности полос поглощения. Для появления «провала» и разрешения полос поглощения ингредиентов на суммарном спектре необходимо, чтобы они отстояли друг от друга на расстояние, превышающее сумму полуширины их полос поглощения.

Максимумы УФ-спектров исследуемых нами АФС располагаются ближе, чем указанная сумма полуширины полос поглощения, и практически налагаются по всему спектру. При этом

степень перекрытия полос варьирует как по оси абсцисс (длина волны), так и по оси ординат (оптическая плотность) (рис.8, табл. 9). Поэтому критерий Рэлея в данном случае непригоден.

Таблица 9

Характеристики спектров поглощения модельных смесей исследуемых АФС (0,5:0,5)  
(концентрация 0,001%; растворитель 0,1М раствор хлористоводородной кислоты)

№ п/п	Состав смеси	Максимумы поглощения, нм	Расстояние между максимумами АФС, нм	Полуширина полосы поглощения каждого АФС, нм
1	Кофеин Парацетамол	272 242	30	30 46
2	Кофеин Ацетилсалициловая к-та	272 228,276	44, 4	30 26
3	Парацетамол Аскорбиновая к-та	242 245	3	46 40
4	Парацетамол Ацетилсалициловая к-та	242 228,276	14, 34	46 26

Из данных таблицы 9 следует, что для всех указанных модельных смесей АФС, кроме смеси 2, на суммарном спектре должно отсутствовать полное разрешение полос поглощения по оси абсцисс. Измерение спектров поглощения указанных модельных смесей (рис.8-11) подтвердило наше предположение.

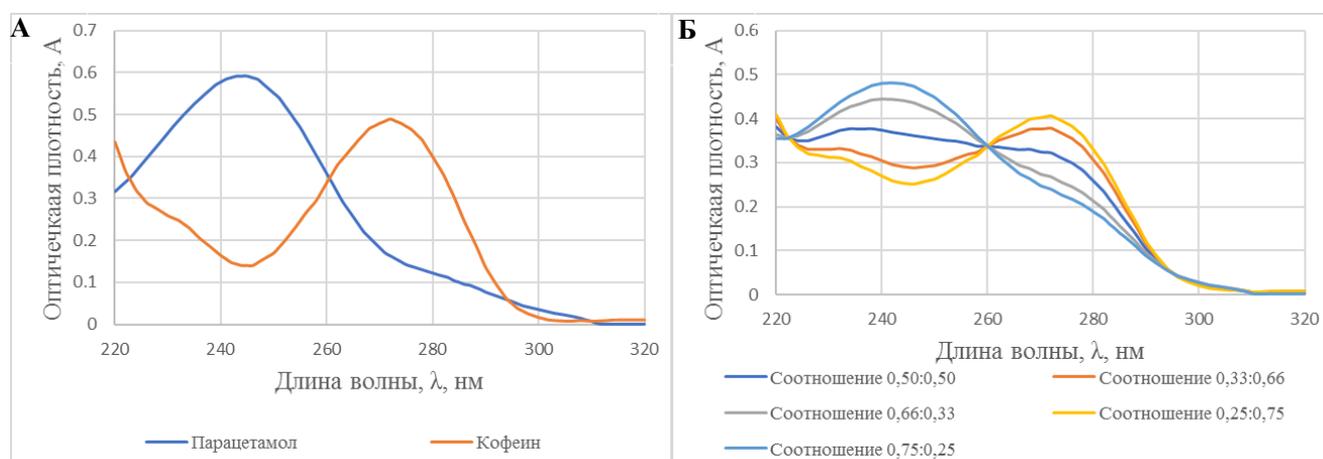


Рисунок 8. Спектры поглощения в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты: А. 0,001% растворов парацетамола и кофеина; Б. смесей 0,001% растворов парацетамола и кофеина в объёмных соотношениях 0,5:0,5, 0,33:0,66, 0,66:0,33, 0,25:0,75, 0,75:0,25.

Из рисунка 8А следует, что спектры поглощения парацетамола и кофеина имеют перекрывающиеся полосы поглощения, максимумы которых отстоят друг от друга примерно на 30 нм, а полуширина полос поглощения обоих ингредиентов составляет соответственно 30 нм и 46 нм. При этом в максимумах разница в значениях удельных показателей поглощения составляет около 100 единиц. Поэтому на суммарном спектре при соотношении АФС (0,5:0,5)

наблюдается широкая полоса поглощения как результат наложения полос поглощения парацетамола и кофеина. Она имеет характер плато, равномерно убывающего в интервале длин волн (235-275) нм, с первоначальным максимумом при (238±2) нм. В то же время суммарные спектры поглощения модельных смесей при других соотношениях парацетамола и кофеина (0,33:0,66; 0,25:0,75; 0,66:0,33; 0,75:0,25) отражают заметное разрешение и проявление индивидуальных полос поглощения каждого ингредиента (рис. 8Б).

В случае превалирования парацетамола суммарная полоса поглощения имеет максимум поглощения при той же длине волны, что и у парацетамола. При этом полоса поглощения кофеина, имеющего достаточно большое значение удельного показателя поглощения, проявляется в виде малозаметного изгиба на ограниченном участке спектра (260-290) нм.

Преобладание в модельной смеси кофеина проявляется на суммарном спектре полосой поглощения в области (262-280) нм с максимумом при 273 нм. Поглощение парацетамола также прослеживается в виде хорошо заметного плато в интервале (230-250) нм.

Изучение УФ-спектров парацетамола и аскорбиновой кислоты (рис. 9А) показало, что по своей форме они не отличаются друг от друга и имеют максимумы поглощения практически при одной и той же длине волны (243±2) нм. Удельные показатели поглощения различаются также незначительно в пределах 100-120 единиц.

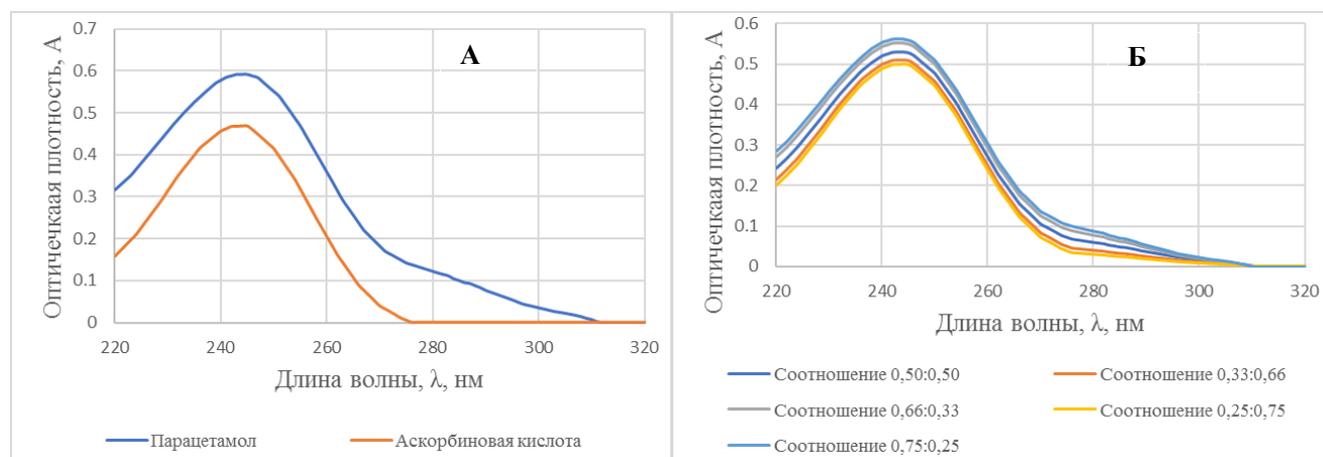


Рисунок 9. Спектры поглощения в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты: А. 0,001% растворов парацетамола и аскорбиновой кислоты, Б. смесей 0,001% растворов парацетамола и аскорбиновой кислоты в объёмных соотношениях 0,5:0,5; 0,33:0,66; 0,66:0,33; 0,25:0,75; 0,75:0,25.

Исходя из этого, суммарные спектры модельных смесей парацетамола и аскорбиновой кислоты (рис. 9Б) при любых соотношениях по своей форме практически не отличаются от спектров поглощения каждой из указанных АФС и имеют максимум поглощения при длине волны (243±2) нм. Поэтому при любом соотношении парацетамола и аскорбиновой кислоты их суммарный спектр отражает наложение обеих полос поглощения по всему спектру. Единственный показатель, меняющийся в зависимости от массовой доли АФС, – оптическая

плотность. При увеличении массовой доли парацетамола оптическая плотность в максимуме поглощения повышается, при увеличении массовой доли аскорбиновой кислоты – понижается.

Изучение УФ-спектров парацетамола и ацетилсалициловой кислоты (рис. 10А) показало, что их полосы также налагаются по всему спектру. При этом ацетилсалициловая кислота имеет максимумы поглощения при 228 нм и 278 нм, парацетамол – при 243 нм и небольшое плечо при 278 нм. Удельные показатели поглощения различаются незначительно в пределах 100-120 единиц. Поэтому суммарные УФ-спектры модельных смесей парацетамола и ацетилсалициловой кислоты (рис.10Б) при использованных соотношениях имеют схожую форму, но положение максимумов смещается в сторону максимума преобладающего ингредиента и мигрирует в интервале от 230 нм до 238 нм. В то же время участок спектров в диапазоне длин волн (240-280) нм отражает существенную разницу в величине оптических плотностей в зависимости от соотношения АФС, обусловленную разницей в величине их удельных показателей поглощения.

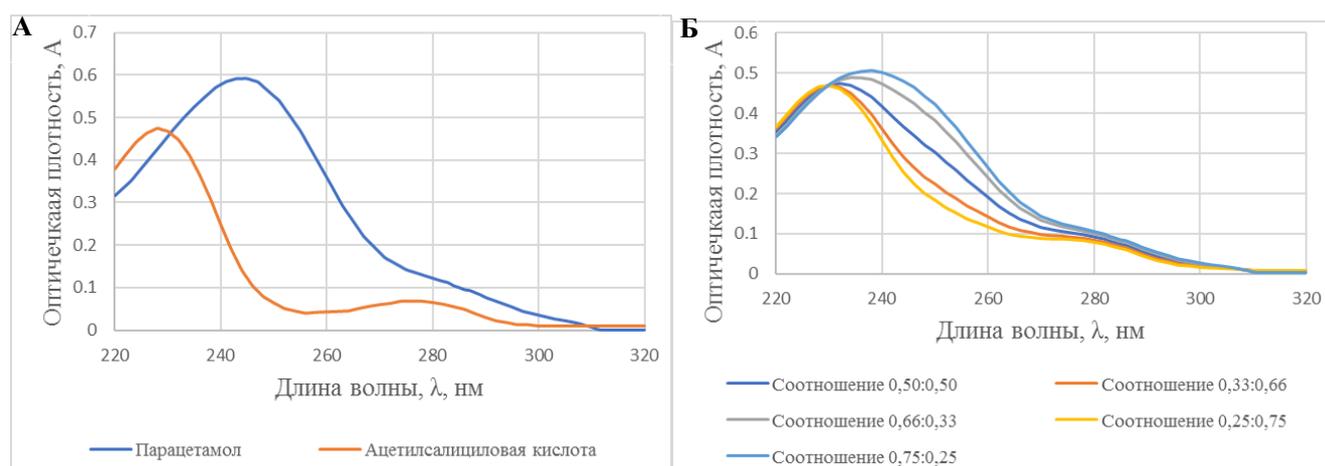


Рисунок 10. Спектры поглощения в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты: А. 0,001% растворов парацетамола и ацетилсалициловой кислоты, Б. смеси 0,001% растворов парацетамола и ацетилсалициловой кислоты в соотношении 0,5:0,5, 0,33:0,66, 0,66:0,33, 0,25:0,75, 0,75:0,25.

Изучение УФ-спектров кофеина и ацетилсалициловой кислоты (рис.11А) показало, что их полосы налагаются по всему спектру. При этом ацетилсалициловая кислота имеет максимумы поглощения при 228 нм и 278 нм, кофеин – при 273 нм и плечо при (225-240) нм. Удельные показатели поглощения в максимумах отличаются в пределах 20-30 единиц. Тем не менее на суммарных спектрах смесей кофеин-ацетилсалициловая кислота (рис.11Б) отчетливо видны максимумы поглощения каждой субстанции при любом соотношении ингредиентов. Это обусловлено тем, что максимумы поглощения индивидуальных субстанций при 228 нм и 272 нм достаточно удалены друг от друга.

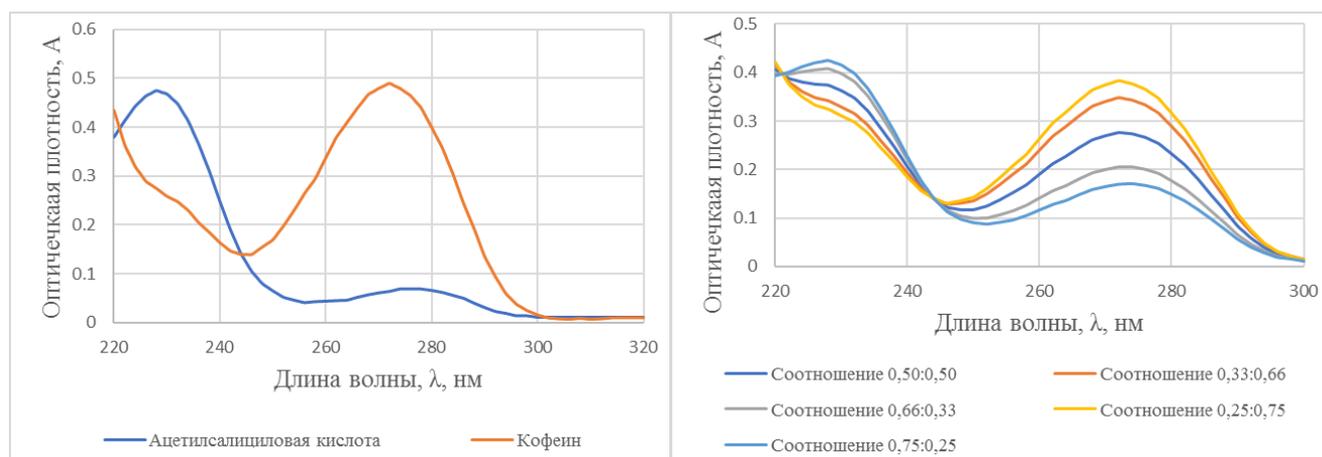


Рисунок 11. Спектры поглощения в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты: А. 0,001% растворов ацетилсалициловой кислоты и кофеина; Б. смеси 0,001% растворов ацетилсалициловой кислоты и кофеина в объёмных соотношениях 0,5:0,5, 0,33:0,66, 0,66:0,33, 0,25:0,75, 0,75:0,25.

Некоторые характеристики суммарных УФ-спектров модельных смесей представлены в таблице 10. Из данных таблицы 10 следует, что каждому рассматриваемому соотношению АФС в двухкомпонентных модельных смесях соответствует индивидуальный суммарный УФ-спектр. При этом для некоторых смесей, например, кофеина и ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина, наличие каждого ингредиента проявляется на суммарном спектре в виде достаточно чётко выраженных полос поглощения или плавно уменьшающегося плато.

Для некоторых сочетаний АФС в смесях, например, аскорбиновой кислоты и парацетамола, суммарный УФ-спектр имеет одним максимум, который нельзя отнести как принадлежащий какому-то одному из ингредиентов, так как индивидуальные АФС имеют сходные УФ-спектры, различаясь только величиной удельного показателя поглощения.

Для других сочетаний АФС в смесях, например, ацетилсалициловой кислоты и парацетамола, на суммарном спектре поглощения наблюдается один максимум поглощения, который, в зависимости от соотношения ингредиентов, смещается в сторону преобладающего. При этом за счет разницы в величине удельных показателей поглощения суммарный спектр отражает увеличение оптических плотностей на отдельных участках.

Для подтверждения полученных результатов и сделанных выводов нами проанализированы некоторые серийно выпускаемые таблетки, содержащие исследуемые АФС, и модельные смеси, соответствующие составу таблеток по качественному и количественному составу АФС (таблица 11, рисунок 12).

Характеристики суммарных ультрафиолетовых спектров двухкомпонентных смесей

Модельная смесь	Соотношение	$\lambda_{\max}$ , нм	$\lambda_{\min}$ , нм	Плато, нм	Отношение оптических плотностей ( $\lambda_{\max} / \lambda_{\min}$ ; $\lambda_{\max} / \lambda_{\text{плато}}$ )	Величина оптической плотности при $\lambda_{\max}$
Кофеин - парацетамол	0,50:0,50	238±2	–	240-275	1,0-1,3	0,370-0,386
	0,33:0,66	240±2	–	260-290	1,3-4,5	0,436-0,454
	0,66:0,33	272±2	246±2	–	1,3	0,371-0,387
	0,25:0,75	242±2	–	260-290	1,4-5,4	0,471-0,491
	0,75:0,25	272±2	246±2	–	1,6	0,398-0,415
Аскорбиновая кислота - парацетамол	0,50:0,50	244±2	–	–	–	0,520-0,542
	0,33:0,66	244±2	–	–	–	0,540-0,562
	0,66:0,33	244±2	–	–	–	0,500-0,520
	0,25:0,75	244±2	–	–	–	0,550-0,572
	0,75:0,25	244±2	–	–	–	0,490-0,510
Ацетилсалициловая кислота - парацетамол	0,50:0,50	232±2	–	–	–	0,465-0,483
	0,33:0,66	234±2	–	–	–	0,479-0,499
	0,66:0,33	230±2	–	–	–	0,460-0,479
	0,25:0,75	238±2	–	–	–	0,496-0,516
	0,75:0,25	230±2	–	–	–	0,460-0,479
Ацетилсалициловая кислота - кофеин	0,50:0,50	272±2	248±2	225-230	2,3	0,271-0,283
	0,33:0,66	272±2	246±2	225-230	2,7	0,341-0,355
	0,66:0,33	228±2; 272±2	250±2	–	4,1; 2,1	0,400-0,416; 0,202-0,210
	0,25:0,75	272±2	246±2	225-230	2,9	0,376-0,392
	0,75:0,25	228±2; 272±2	252±2	–	4,8; 1,9	0,417-0,434; 0,168-0,174

Состав исследуемых серийно выпускаемых таблеток

№ п/п	Лекарственное средство	Парацетамол, мг	Кофеин, мг	Аскорбиновая кислота, мг	Средняя масса таблетки, мг
1	Солпадеин фаст, таблетки растворимые	500	65	–	3030
2	Солпадеин фаст, таблетки, покрытые пленочной оболочкой	500	65		695
3	Мигренол	500	65		835
4	Мигрениум	500	65		675
5	Парацетамол экстра таб	500	–	150	750
6	Мексавит	500		200	925

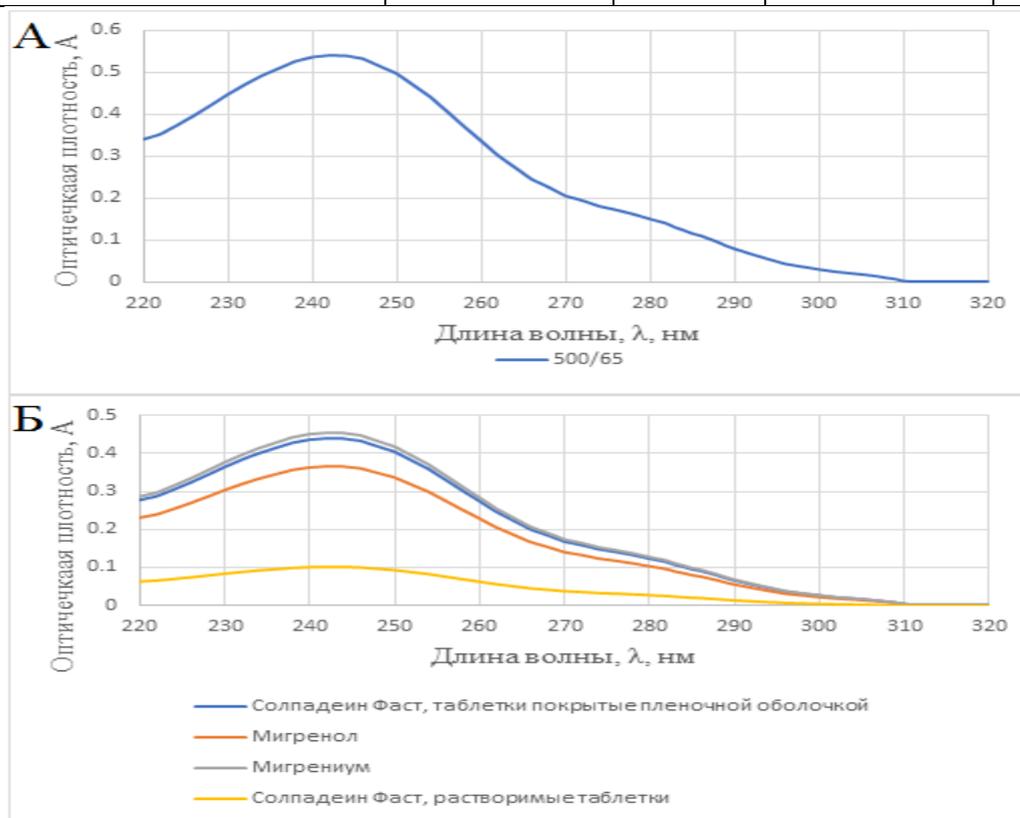


Рисунок 12. Спектры поглощения растворов в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты: А – модельной смеси, Б – ГЛС на основе парацетамола и кофеина.

Изучение УФ-спектра модельной смеси парацетамола и кофеина при соотношении 500/65 (рис. 12А) показало, что он имеет интенсивную полосу поглощения с максимумом при 244 нм и плечо в интервале длин волн (270-290) нм. Сравнение полос поглощения суммарного УФ-спектра смеси со спектрами индивидуальных АФС (рис. 8А) позволило полосу поглощения с максимумом при 244 нм однозначно идентифицировать как принадлежащую парацетамолу. Это обусловлено тем, что содержание парацетамола превышает содержание кофеина в модельной смеси в 7,7 раза.

Суммарные УФ-спектры растворов ГЛС аналогичного состава имеют такой же характер, что и модельная смесь, отличаясь только интенсивностью из-за разной массовой доли АФС в лекарственных препаратах (рис. 12Б).

Так же отчетливо видно, что оптическая плотность суммарного спектра извлечения из препарата «Солпадеин фаст», растворимые таблетки, находится ниже 0,1 и требует подбора оптимальной навески препарата (рис. 12Б). Экспериментально установлено, что оптимальной для этого ГЛС является навеска около 250 мг (рис. 13).

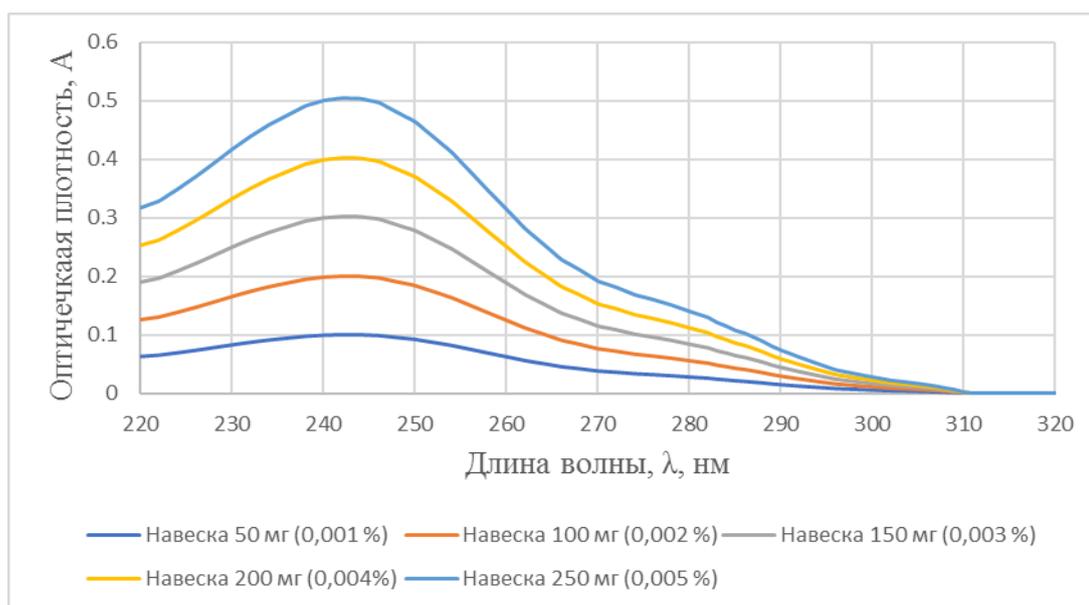


Рисунок 13. Влияние навески (массовой доли) на суммарный УФ-спектр поглощения на примере ГЛС «Солпадеин Фаст» таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Изучение УФ-спектров АФС (рис. 9А) и модельных смесей парацетамола и аскорбиновой кислоты (рис. 14А) показало, что они во всех случаях имеют интенсивную полосу поглощения с максимумом при  $(242 \pm 2)$  нм. Принадлежность указанной полосы не может быть однозначно идентифицирована из-за сходства полос поглощения обоих ингредиентов в этой области, единственным различием которых является величина удельных показателей поглощения. В тоже время в интервале (270-290) нм наблюдается незначительное плечо, обусловленное поглощением парацетамола.

Изучение суммарных УФ-спектров таблеток Парацетамол Экстратаб и Мексавит, содержащих парацетамол и аскорбиновую кислоту в тех же соотношениях (рис. 14А и 14В), показало, что они отличаются между собой только интенсивностью из-за разной массовой доли АФС в препаратах.

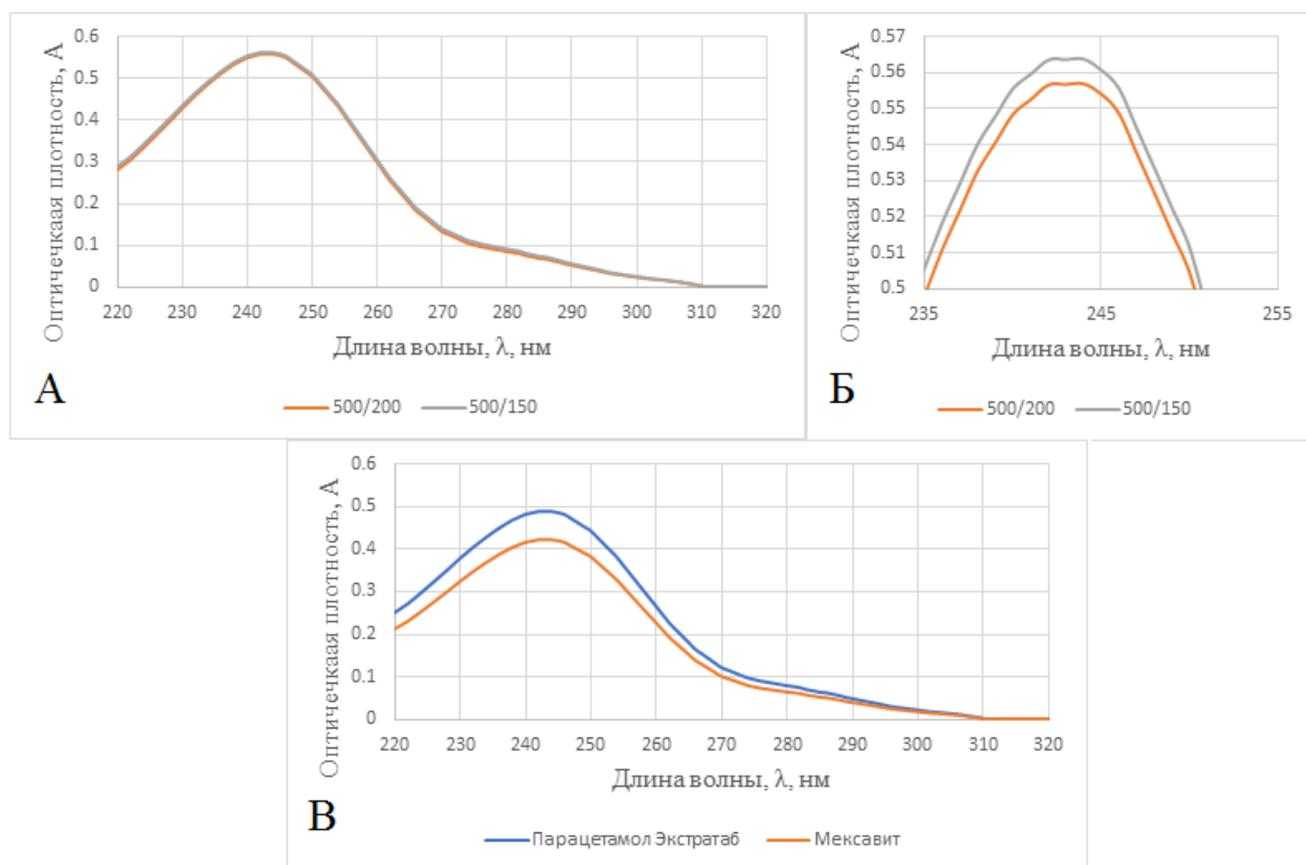


Рисунок 14. Спектры поглощения растворов в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты: модельных смесей парацетамола и аскорбиновой кислоты – А; Фрагменты спектров поглощения в интервале длин волн (235-255) нм – Б; Спектры поглощения растворов готовых лекарственных средств аналогичного состава – В.

По нашему мнению для повышения надёжности установления подлинности лекарственных средств, представляющих собой двухкомпонентные смеси фармацевтических субстанций, имеющих налагающиеся схожие полосы поглощения, необходимо использовать дополнительные характеристики суммарных УФ-спектров, такие как производные спектров (раздел 3.2), интегральная интенсивность (раздел 3.3) или другие способы их математической обработки.

### 3.1.4 Изучение возможности использования суммарных УФ-спектров для экспрессного установления подлинности субстанций в трехкомпонентных модельных смесях и готовых лекарственных средствах

Суммарные УФ-спектры предварительно изучали на модельных трёхкомпонентных смесях с соотношением АФС 0,33:0,33:0,33 и превалярованием одного из них 0,25:0,50:0,25; 0,20:0,60:0,20; 0,33:0,50:0,17; 0,17:0,50:0,33; 0,17:0,66:0,17. Затем анализировали ГЛС и модельные смеси, соответствующие им по качественному и количественному составу (рис. 15-16, Приложение Б, рис. 1Б, 2Б.).

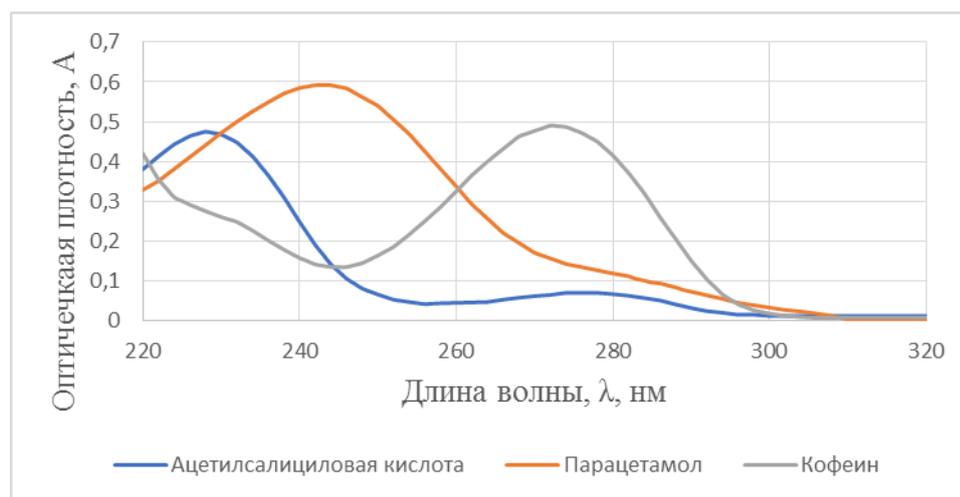


Рисунок 15. Спектры поглощения 0,001% растворов кофеина, парацетамола и ацетилсалициловой кислоты в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты.

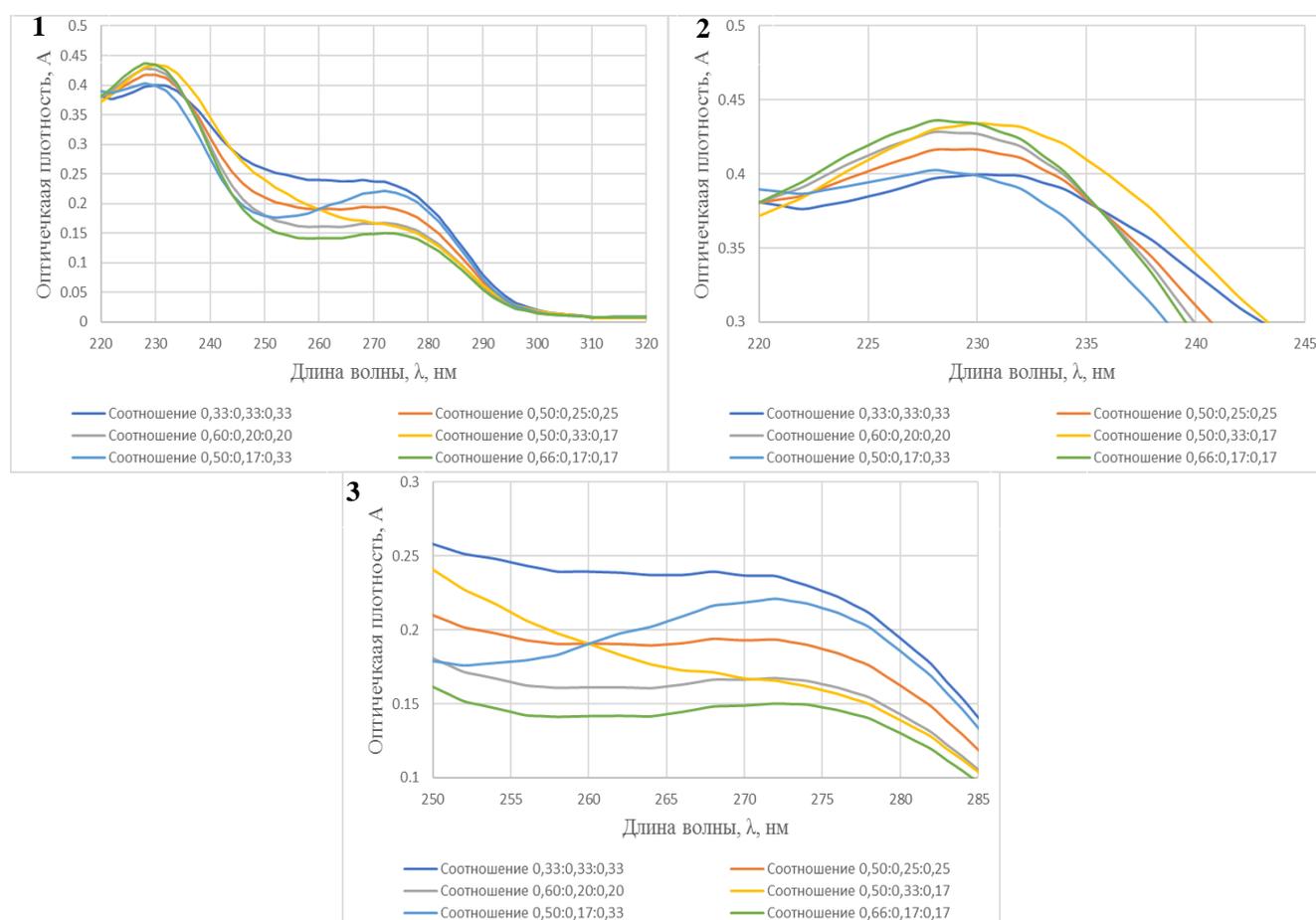


Рисунок 16. Спектры поглощения смесей 0,001% растворов ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты в объемных соотношениях 0,33:0,33:0,33; 0,25:0,50:0,25; 0,20:0,60:0,20; 0,33:0,50:0,17; 0,17:0,50:0,33; 0,17:0,66:0,17 (1); фрагменты спектров в интервале длин волн (220-245) нм (2) и (250-285) нм (3).

Анализ суммарных УФ-спектров модельных смесей, в которых преобладающим ингредиентом являлась ацетилсалициловая кислота (рис. 16.1), показал, что на всех спектрах в диапазоне (225-235) нм проявляется полоса поглощения как результат наложения полос

поглощения ацетилсалициловой кислоты и парацетамола. Одновременно в диапазоне (265-280) нм в виде отдельного максимума или плато проявляется полоса поглощения кофеина (рис. 16.1). В интервале (220-245) нм (рис. 16.2) максимум поглощения находится при  $(229 \pm 2)$  нм. При увеличении массовой доли одного из компонентов максимум поглощения на суммарном спектре смещается к максимуму поглощения преобладающего ингредиента.

В диапазоне (250-285) нм даже при низких значениях оптической плотности (0,1-0,3) (рис. 16.3) проявляется полоса поглощения кофеина при любом соотношении АФС, а при соотношениях (0,50:0,25:0,25) и (0,50:0,17:0,33) отчетливо прослеживается его максимум поглощения при  $(272 \pm 2)$  нм. При других соотношениях ингредиентов присутствие кофеина в смеси проявляется как нисходящее плато в интервале длин волн (260-280) нм.

Кроме максимума поглощения кофеина в интервале (270-280) нм находится максимум ацетилсалициловой кислоты, но он не оказывает заметного влияния на суммарный спектр из-за незначительной величины удельного показателя поглощения.

Изучение модельных смесей с мажорным ингредиентом парацетамолом показало (рис.1Б.1), что на всех суммарных УФ-спектрах проявляется максимум в диапазоне (230-240) нм как результат наложения полос поглощения ацетилсалициловой кислоты и парацетамола. Одновременно в диапазоне (260-290) нм в виде плато проявляется полоса поглощения кофеина (рис. 1Б). В диапазоне (220-245) нм при достаточно высоких значениях оптической плотности (0,3-0,5) (рис. 1Б.2) максимум поглощения находится при  $(236 \pm 4)$  нм. При увеличении массовой доли одного из компонентов максимум поглощения на суммарном спектре смещается к максимуму преобладающего ингредиента. Спектры поглощения с низким значением оптической плотности (0,1-0,3) (рис. 1Б.3) в диапазоне (250-285) нм отражают наличие кофеина только в виде плавно уменьшающегося плато.

Изучение спектров поглощения модельных смесей с преобладанием кофеина (рис. 2Б) показало, что при всех соотношениях ингредиентов, кроме (0,33:0,33:0,33), на спектрах проявляется полоса поглощения кофеина с максимумом в диапазоне (270-275) нм (рис.2Б.1). Одновременно при (225-250) нм наблюдается уменьшающееся плато как результат наложения полос поглощения ацетилсалициловой кислоты и парацетамола.

При этом в диапазоне (220-245) нм и оптической плотности 0,2-0,45 (рис. 2Б.2) поглощение кофеина проявляется только при соотношении ингредиентов (0,33:0,33:0,33). Для других соотношений в данном диапазоне находится уменьшающееся плато.

На суммарных УФ-спектрах всех модельных смесей в интервале длин волн (260-280) нм и оптической плотности 0,2-0,4 (рис. 2Б.3) присутствие кофеина проявляется как в виде отдельного максимума при  $(272 \pm 2)$  нм, так и в виде плавно уменьшающегося плато при соотношении (0,33:0,33:0,33).

Характеристики суммарных УФ-спектров некоторых трехкомпонентных модельных смесей лекарственных веществ

№	Ацетилсалициловая кислота	Кофеин	Парацетамол	$\lambda_{\max}$ , нм	$\lambda_{\min}$ , нм	Плато, нм	Отношение оптических плотностей ( $\lambda_{\max} / \lambda_{\min}$ ; $\lambda_{\max} / \lambda_{\text{плато}}$ )	Величина оптической плотности при $\lambda_{\max}$
	массовые части							
1	0,33	0,33	0,33	230±2	–	260-275	1,75-1,65	0,392-0,408
2	0,50	0,25	0,25	230±2	–	255-275	2,15-2,25	0,410-0,426
3	0,60	0,20	0,20	228±2	–	255-275	2,60	0,420-0,437
4	0,50	0,33	0,17	228±2; 272±2	252±2	–	2,30; 1,30	0,395-0,411; 0,217-0,225
5	0,50	0,17	0,33	230±2	–	265-275	2,50-2,75	0,426-0,444
6	0,66	0,17	0,17	230±2	–	255-275	3,00-2,90	0,425-0,443
7	0,25	0,50	0,25	272±2	250±2	225-240	1,30	0,294-0,306
8	0,20	0,60	0,20	272±2	248±2	225-240	1,50	0,331-0,345
9	0,33	0,50	0,17	272±2	250±2	225-240	1,50	0,286-0,304
10	0,17	0,50	0,33	272±2	250±2	225-240	1,10	0,302-0,314
11	0,17	0,66	0,17	272±2	246±2	225-240	1,75	0,356-0,370
12	0,25	0,25	0,50	232±2	–	260-280	1,60-2,40	0,416-0,432
13	0,20	0,20	0,60	234±2	–	260-280	1,60-2,70	0,435-0,453
14	0,33	0,17	0,50	232±2	–	260-280	1,85-3,00	0,432-0,450
15	0,17	0,33	0,50	234±2	–	260-280	1,40-2,00	0,401-0,417
16	0,17	0,17	0,66	238±2	–	260-280	1,60-3,00	0,454-0,472

Результаты идентификации АФС в некоторых трёхкомпонентных модельных смесях с помощью суммарных УФ-спектров обобщены в таблице 12. Проведённые испытания показали, что каждому рассматриваемому соотношению АФС в трёхкомпонентных модельных смесях соответствует индивидуальный суммарный УФ-спектр. При этом для смесей с преобладанием кофеина его присутствие проявляется на суммарном УФ-спектре как максимумом, так и минимумом поглощения. Два других компонента в данных смесях проявляются только в виде уменьшающегося плато. Для модельных смесей, в которых преобладают ацетилсалициловая кислота или парацетамол, суммарный спектр поглощения характеризуется одним максимумом, который нельзя идентифицировать как принадлежащий ацетилсалициловой кислоте или парацетамолу, но при изменении в их содержании максимум смещается в сторону преобладающего ингредиента. При этом кофеин на спектре проявляется плавно уменьшающимся плато.

Для подтверждения полученных результатов и сделанных выводов нами проанализированы как ГЛС, содержащие рассматриваемые индивидуальные АФС, так и модельные смеси, соответствующие по качественному и количественному составу некоторым серийно выпускаемым таблеткам (таблица 13).

Таблица 13

## Состав исследуемых готовых лекарственных средств (таблеток)

№ п/п	Серийно выпускаемое лекарственное средство	Ацетилсалициловая кислота, мг	Парацетамол, мг	Кофеин, мг	Средняя масса таблетки, мг
1	Цитрамон-ЛекТ	240	180	27,5	550
2	Кофицил®-плюс	300	100	50	600
3	Аскофен-П®	200	200	40	495
4	Цитрамон-Боримед	220	200	27	550
5	Цитрамон П – ТХФЗ	240	180	27,5	530
6	Цитрамон П – Биосинтез	240	180	27,5	550
7	Цитрамон П – Фармстандарт – Лексредства	240	180	27,5	535
8	Цитрамон П Медисорб	240	180	27,45	530
9	Цитрамон П Форте	320	240	40	690
10	Цитрамон Ультра	240	180	27,3	760
11	Мигренол® Экстра	250	250	65	630

Изучение суммарных УФ-спектров ГЛС и аналогичных по составу ГЛС модельных смесей ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина без вспомогательных веществ (рис. 17.1, табл. 13) показало, что они имеют схожий внешний вид. Максимум поглощения суммарного спектра модельной смеси находится при длине волны ( $230 \pm 2$ ) нм (рис. 17.2) и является результатом наложения полос поглощения ацетилсалициловой кислоты и

парацетамола. При увеличении массовой доли одного из указанных компонентов максимум на суммарном спектре смещается к максимуму поглощения превалирующего ингредиента. Присутствие кофеина в смеси прослеживается в области (270-280) нм как плато, так как в этой области находится максимум поглощения кофеина (рис. 17.3). При этом с увеличением массовой доли кофеина в смеси оптическая плотность в этой области увеличивается. В диапазоне длин волн (240-270) нм оптическая плотность суммарного спектра обусловлена содержанием парацетамола (рисунок 17.3). Это подтверждают УФ-спектры смеси с соотношением ингредиентов 300/100/50 (массовая доля парацетамола 22,2%) и суммарные спектры смесей, в которых количество парацетамола колеблется от 40 до 45%.

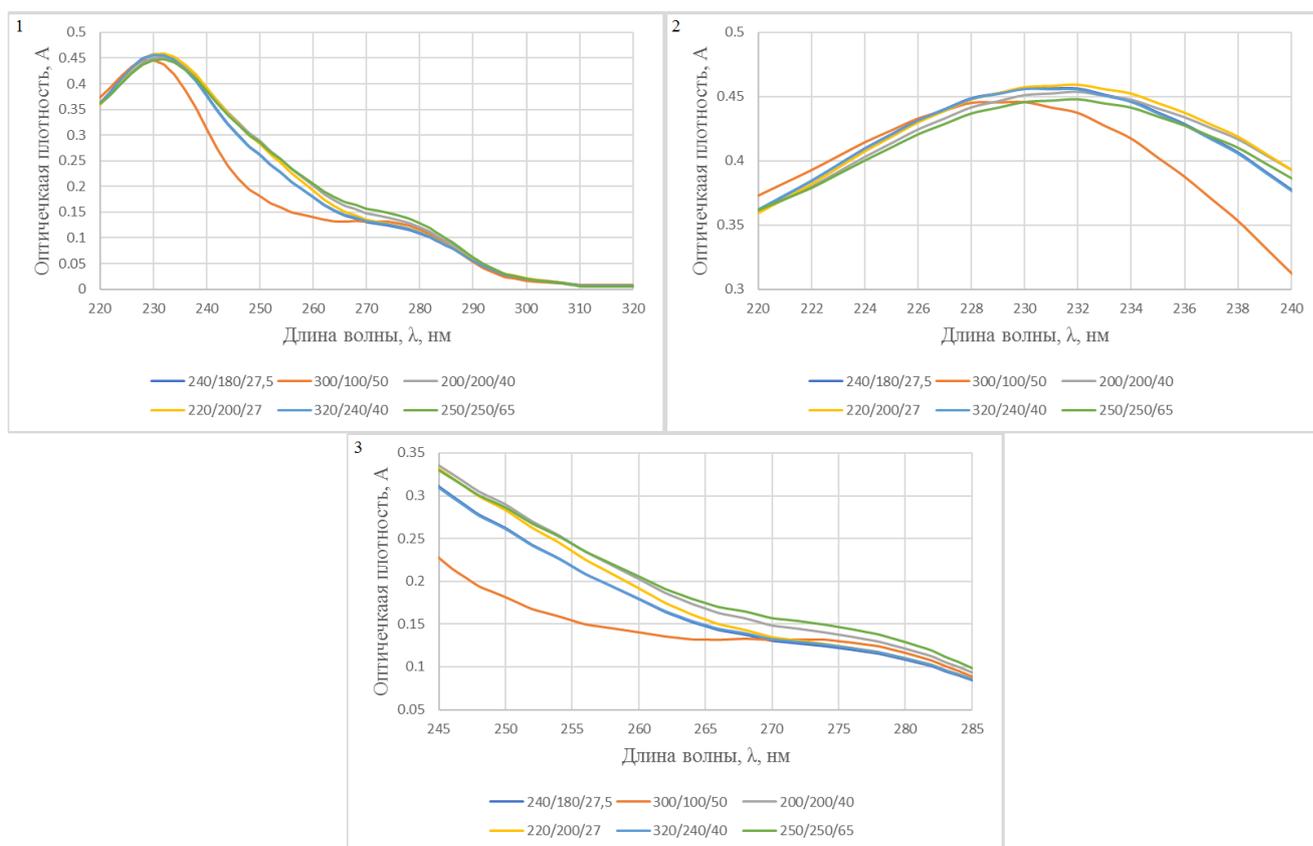


Рисунок 17. Спектры поглощения модельных смесей в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина (1), фрагменты спектров в интервале длин волн (220-240) нм (2) и (245-285) нм (3).

Дальнейшие исследования проверены на ГЛС, в состав которых входят ацетилсалициловая кислота, кофеин и парацетамол (рис.18, Приложение Б – рис. 3Б).

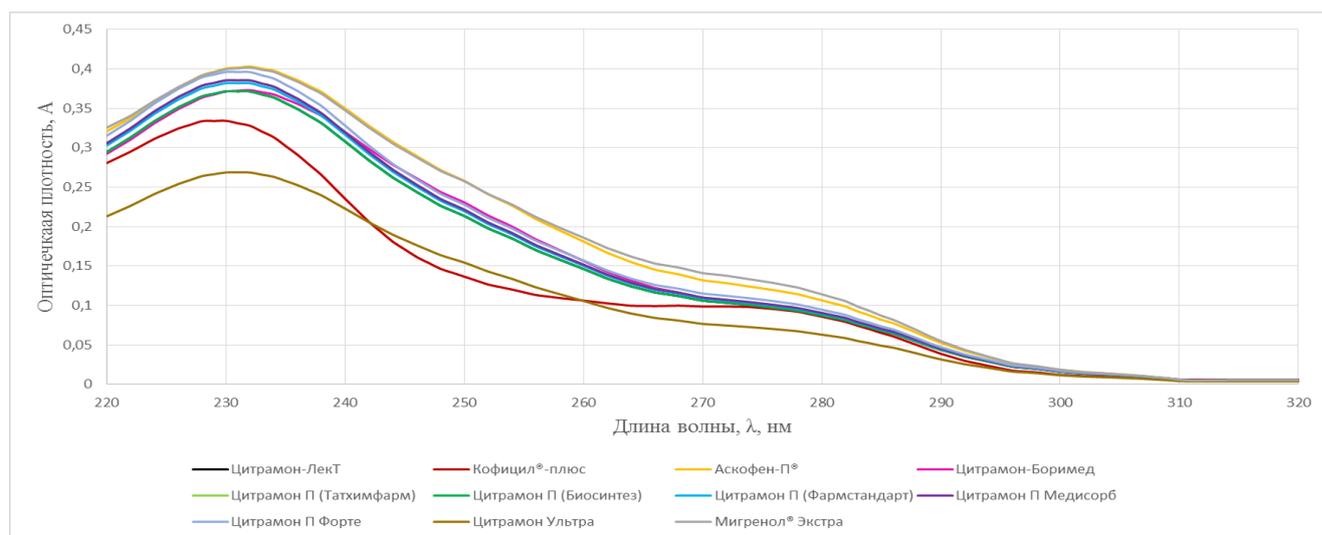


Рисунок 18. Спектры поглощения растворов готовых лекарственных средств в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты, в состав которых входят ацетилсалициловая кислота, кофеин и парацетамол.

Изучение суммарных УФ-спектров (рис.18, 3Б) показало, что по общей форме от всех остальных отличаются суммарные спектры извлечений из таблеток «Цитрамон Ультра» за счет меньшей массовой доли всех активных фармацевтических субстанций в таблетке и «Кофицил – плюс» за счет меньшей массовой доли парацетамола (табл. 13).

Суммарные УФ-спектры извлечений из таблеток «Аскофен-П» и «Мигренол Экстра» из-за более высокой массовой доли действующих веществ в препарате и увеличенного количества парацетамола имеют в диапазоне (235-290) нм более высокое значение оптической плотности.

Изучение диапазона (220-250) нм и оптической плотности 0,20-0,45 (рис. 3Б.1) показало, что максимум поглощения находится при длине волны (230±3) нм. На рисунке 3Б.1 отчетливо проявляется влияние массовой доли АФС в таблетках «Цитрамон Ультра» и «Кофицил-плюс», за счет чего их максимумы поглощения на суммарных спектрах значительно ниже остальных исследуемых образцов.

При рассмотрении спектров поглощения в интервале (260-290) нм и оптической плотности 0,0-0,2 (рис. 3Б.2) установлено, что кофеин проявляется в данных модельных смесях только в виде плавно уменьшающегося плато.

Большая часть суммарных УФ-спектров исследованных ГЛС имеет практически сходные формы из-за одинакового качественного и количественного состава АФС и их массовой доли в лекарственном средстве в зависимости от содержания наполнителей и вспомогательных веществ. По нашему мнению, для повышения надёжности установления подлинности ингредиентов ГЛС, представляющих собой трёхкомпонентные смеси АФС, имеющих налагающиеся полосы поглощения, необходимо вводить дополнительные характеристики суммарных УФ-спектров, такие как производные спектров (раздел 3.2), интегральная интенсивность (раздел 3.3) или другие способы математической обработки.

### **3.2 Производная от суммарного УФ-спектра поглощения как дополнительный показатель подлинности лекарственных средств**

Несмотря на то, что суммарные УФ-спектры в ряде случаев могут служить первичной скрининговой характеристикой ГЛС, этот способ не является достаточно надежным, т.к. полосы поглощения некоторых АФС перекрываются другими более интенсивными полосами поглощения АФС, сопутствующих и вспомогательных веществ. В таких случаях повысить надежность установления подлинности может преобразование исходного суммарного спектра ГЛС. С этой целью нами изучены возможности метода производной спектрофотометрии, рекомендованного действующей ГФ в качестве одного из способов установления подлинности и количественного определения АФС в многокомпонентных лекарственных средствах [1].

Для расчёта производных от спектров поглощения используют разные методы. Для сравнения нами рассчитаны вторые производные с помощью программы «Сканирование для СФ-2000» и полинома по методу наименьших квадратов техникой «подвижной полосы» [6]. По этому способу полосу поглощения разделяли на несколько частей, обозначая точки  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$  и т.д. В точках деления измеряли оптическую плотность анализируемого раствора ( $A_1, A_2, A_3, A_4, A_5$  и т.д.). Полученные значения оптической плотности умножали на коэффициенты  $K_1, K_2, K_3, K_4, K_5$  (для выбранного полинома они равны 2, -1, -2, -1, 2) [103]. Алгебраическая сумма произведений равна второй производной для длины волны  $\lambda_3$ . Для получения второй производной для точки  $\lambda_4$  расчет повторяется с использованием оптических плотностей при  $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5, \lambda_6$ .

#### **3.2.1 Изучение вторых производных от УФ-спектров поглощения фармацевтических субстанций, входящих в состав объектов исследования**

Для выявления возможности установления подлинности ГЛС методом производной спектрофотометрии первоначально были изучены производные УФ-спектров поглощения индивидуальных АФС, входящих в состав исследуемых ГЛС. На выбор интервала деления влияет полуширина полосы поглощения АФС. Сравнение значений полуширины поглощения исследуемых АФС (таблица 5) показало, что она разнообразна, но в основном кратна 4 нм. Поэтому в качестве оптимального для деления полосы поглощения и расчета производного спектра всех исследуемых АФС выбран одинаковый интервал деления, равный 4 нм [104] (рис. 19).

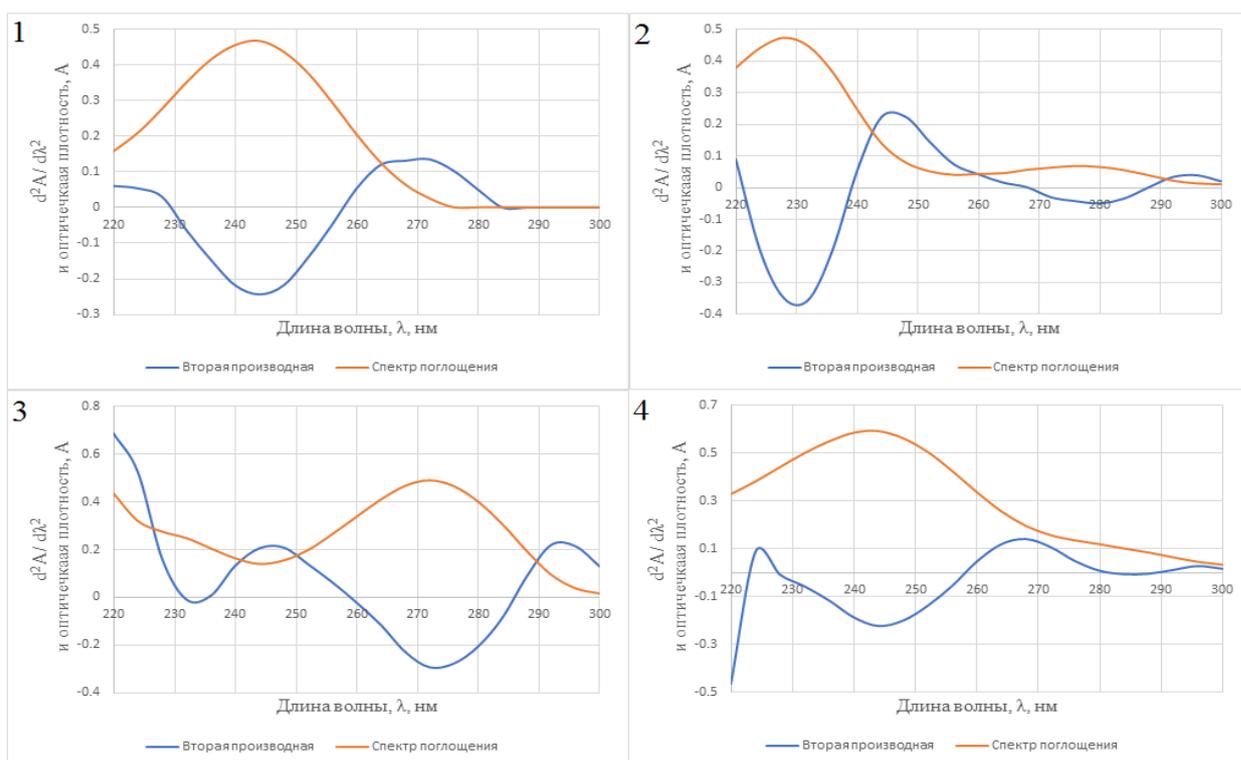


Рисунок 19. УФ-спектры поглощения и их вторые производные для 0,001% растворов аскорбиновой кислоты (1), ацетилсалициловой кислоты (2), кофеина (3), парацетамола (4) в 0.1 М растворе хлористоводородной кислоты.

Из приведенного рисунка (рис. 19) следует, что вторая производная, рассчитанная с интервалом разделения 4 нм, по общей форме близка к исходному спектру и практически не подвержена влиянию ошибок измерения оптической плотности и проявления шумов. Максимуму поглощения АФС соответствует минимум на второй производной, что позволяет сопоставить кривые и быстро их интерпретировать. Следует подчеркнуть, что положение минимума на графике второй производной определяется приблизительно и может изменяться в зависимости от использованного растворителя и интервала разделения полосы поглощения.

Характеристики спектров поглощения АФС, входящих в состав исследуемых ГЛС, найденные по спектрам поглощения и производным спектрам, полученным методами компьютерной обработки и расчетным способом, приведены в таблице 14.

Таблица 14

Характеристики спектров поглощения растворов исследуемых фармацевтических субстанций в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты

Фармацевтическая субстанция	Полуширина поглощения, нм	λ Мах субстанции, нм		
		на спектре поглощения	на второй производной	
			Способ 1*	Способ 2*
Кофеин	30±2	272±2	232, 272	232, 272
Ацетилсалициловая кислота	26±2	228±2, 276±2	232, 280	232, 280
Парацетамол	46±2	244±2	244; 284	244, 284
Аскорбиновая кислота	24±2	245±2	244	244

Примечание: способ 1\* – метод компьютерной обработки; способ 2\* – расчётный техникой «подвижной полосы».

Из данных таблицы 14 следует, что использованные нами для расчета второй производной способы компьютерного дифференцирования (способ 1) и расчётный техникой «подвижной полосы» (способ 2) дают сходимые результаты. Оба способа позволяют определить положения максимума поглощения с достаточной точностью.

Кроме того, из полученных данных следует, что:

- Вторые производные от спектров поглощения полностью характеризуют исходные спектры поглощения АФС, так как все максимумы исходного спектра соответствуют максимумам, найденным компьютерным дифференцированием и расчетным методом (минимумам на производном спектре).
- Метод производной спектрофотометрии позволяет также выявить скрытые максимумы поглощения, что может служить дополнительной характеристикой при установлении подлинности, как АФС, так и ГЛС на их основе.

### 3.2.2 Изучение возможности установления подлинности субстанций в двухкомпонентных модельных смесях и лекарственных средствах методом производной спектрофотометрии

Объектами исследования служили двухкомпонентные модельные смеси, содержащие аскорбиновую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, парацетамол и кофеин с соотношением ингредиентов (0,5:0,5), (0,33:0,66), (0,25:0,75).

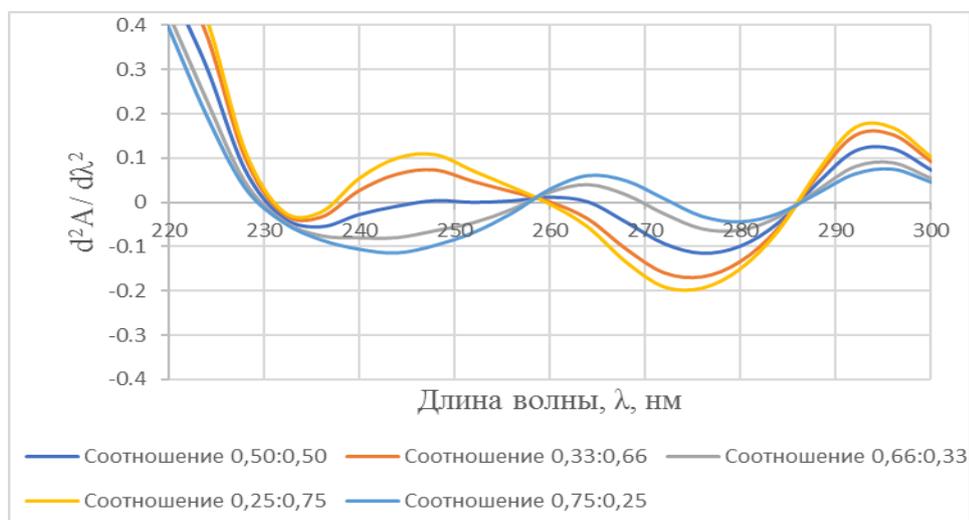


Рисунок 20. Вторые производные суммарных УФ-спектров модельных смесей 0,001% растворов кофеина и парацетамола в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты в объемных соотношениях 0,50:0,50, 0,33:0,66, 0,66:0,33, 0,25:0,75, 0,75:0,25.

Из приведенного рисунка следует, что на вторых производных от суммарных спектров поглощения модельных смесей кофеина и парацетамола при всех соотношениях наблюдаются 2 максимума в области 236-240 нм и 276-280 нм, являющиеся результатом наложения полос поглощения индивидуальных субстанций (рис. 8А).

При преобладании кофеина в модельной смеси (при соотношении АФС 0,50:0,50, 0,66:0,33, 0,75:0,25) максимумы поглощения располагаются при длинах волн 236 и 276 нм. При

увеличении в смеси массовой доли парацетамола максимумы поглощения несколько смещаются: при соотношении (0,66:0,33) соответственно располагаются при 240 нм и 280 нм, а при соотношении (0,75:0,25) – при 244 нм и 280 нм.

Одновременно отмечено, что увеличение массовой доли парацетамола повышает интенсивность поглощения в максимуме при 240 нм и уменьшает при (276-280) нм. Увеличение массовой доли кофеина отражает противоположную тенденцию. Указанный характер поглощения суммарного спектра обусловлен не только соотношением ингредиентов в смеси, но и значением удельных показателей обоих ингредиентов в максимумах поглощения друг друга.

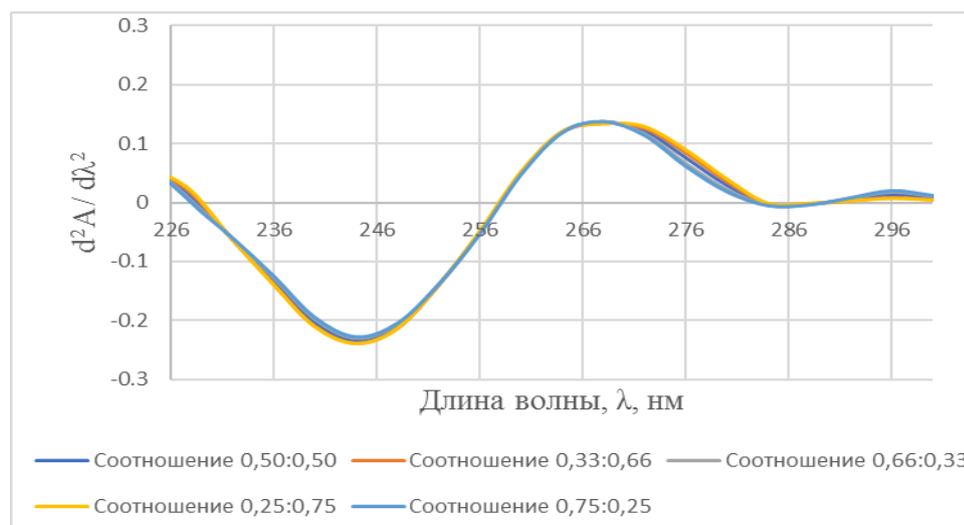


Рисунок 21. Вторые производные суммарных УФ-спектров модельных смесей 0,001% растворов парацетамола и аскорбиновой кислоты в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты в объемных соотношениях 0,50:0,50, 0,33:0,66, 0,66:0,33, 0,25:0,75, 0,75:0,25.

При любом соотношении ингредиентов смеси парацетамол – аскорбиновая кислота график второй производной остается почти неизменным с максимумами поглощения при 244 нм и 284 нм. Это обусловлено тем, что УФ-спектры поглощения обеих АФС практически идентичны (рис 9А). Максимум при 244 нм является результатом наложения вторых производных парацетамола и аскорбиновой кислоты, а максимум при 284 нм – скрытым максимумом парацетамола.

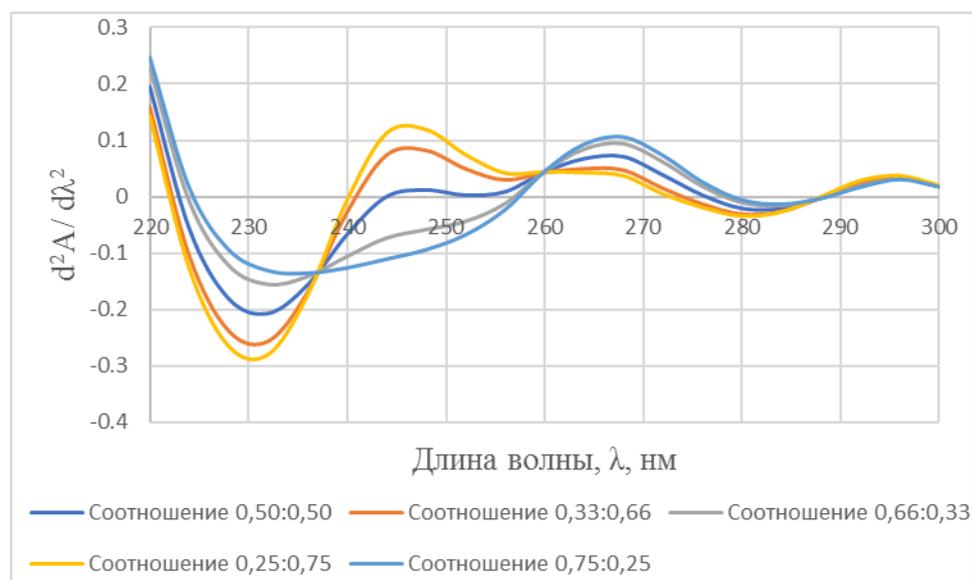


Рисунок 22. Вторые производные суммарных УФ-спектров модельных смесей 0,001% растворов парацетамола и ацетилсалициловой кислоты в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты в объемных соотношениях 0,50:0,50, 0,33:0,66, 0,66:0,33, 0,25:0,75, 0,75:0,25.

На графике вторых производных модельных смесей парацетамола и ацетилсалициловой кислоты проявляются два или три максимума поглощения. Первый располагается при 232 нм для всех соотношений кроме 0,25:0,75, у которого максимум поглощения находится при 236 нм. Это обусловлено увеличением массовой доли парацетамола. Второй максимум находится при 280 нм для соотношений 0,50:0,50, 0,66:0,33, 0,75:0,25 и при 284 нм – для соотношений 0,33:0,66, 0,25:0,75. Второй максимум является наложением максимумов индивидуальных АФС (280 нм – для ацетилсалициловой кислоты и 284 нм – для парацетамола).

При увеличении массовой доли одной из АФС положение максимума на второй производной стремится к её максимуму. Третий максимум располагается при 260 нм для соотношения 0,50:0,50 и 256 нм для соотношения 0,33:0,66 и 0,25:0,75. Он является скрытым максимумом для этих соотношений и может служить в дальнейшем дополнительным признаком для установления подлинности данного состава лекарственной смеси. Так же на графике заметно, что с увеличением массовой доли парацетамола интенсивность спектра поглощения уменьшается, а при увеличении ацетилсалициловой кислоты – возрастает.

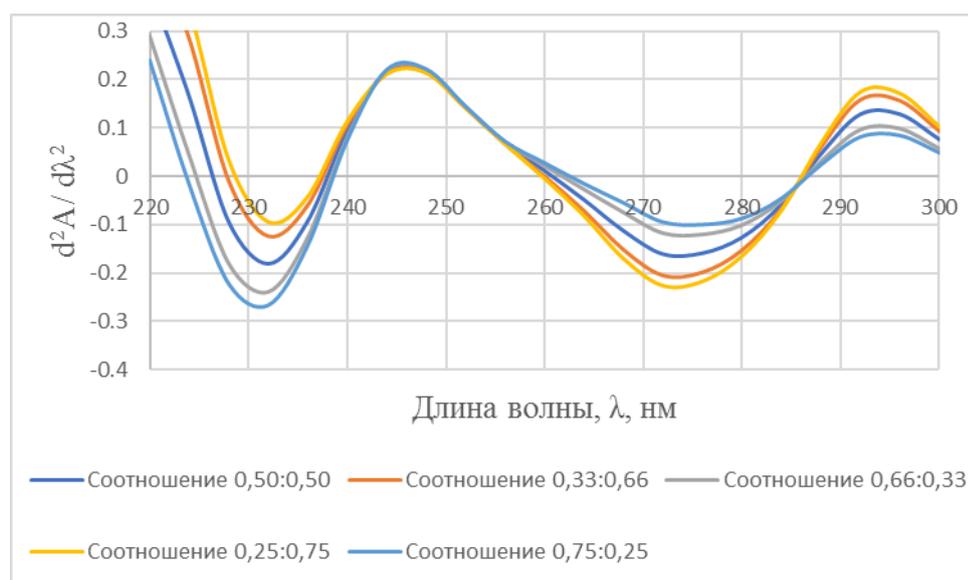


Рисунок 23. Вторые производные суммарных УФ-спектров модельных смесей 0,001% растворов кофеина и ацетилсалициловой кислоты в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты в объемных соотношениях 0,50:0,50, 0,33:0,66, 0,66:0,33, 0,25:0,75, 0,75:0,25.

На графиках вторых производных модельных смесей ацетилсалициловой кислоты и кофеина (рис. 23) проявляются два максимума поглощения при 232 нм и 272-276 нм, принадлежащие обеим субстанциям. С увеличением массовой доли ацетилсалициловой кислоты интенсивность максимума поглощения при 232 нм увеличивается в числовом выражении, а при 272-276 нм – уменьшается. С увеличением массовой доли кофеина в смеси наблюдается обратная закономерность. Возможно, это обусловлено тем, что максимум при 232 нм в основном принадлежит ацетилсалициловой кислоте, а для кофеина является скрытым. Максимум при длине волны (272-276) нм принадлежит по большей части кофеину (рис. 11). По этой причине с увеличением массовой доли кофеина в смеси увеличивается интенсивность его поглощения при 272 нм. С увеличением массовой доли ацетилсалициловой кислоты максимум смещается до 276 нм и его интенсивность снижается. На модельных смесях, соответствующих по качественному и количественному составу некоторым серийно выпускаемым таблеткам без вспомогательных веществ и наполнителей, проверены положения максимумов полос поглощения на суммарных УФ-спектрах и производных спектрах (таблица 15).

Таблица 15

Характеристики вторых производных от суммарных УФ-спектров некоторых модельных двухкомпонентных смесей лекарственных веществ

Модельная смесь	Соотношение	$\lambda_{\max}$ (нм) на спектре	
		второй производной	исходный УФ-спектр
Кофеин – парацетамол	0,50:0,50	236, 276	238±2
	0,33:0,66	240, 280	240±2
	0,66:0,33	236, 276	272±2
	0,25:0,75	244, 280	242±2
	0,75:0,25	236, 276	272±2

Модельная смесь	Соотношение	$\lambda_{\max}$ (нм) на спектре	
		второй производной	исходный УФ-спектр
Аскорбиновая кислота – парацетамол	0,50:0,50	244, 284	244±2
	0,33:0,66	244, 284	244±2
	0,66:0,33	244, 284	244±2
	0,25:0,75	244, 284	244±2
	0,75:0,25	244, 284	244±2
Ацетилсалициловая кислота – парацетамол	0,50:0,50	232, 260, 280	232±2
	0,33:0,66	232, 284	234±2
	0,66:0,33	232, 256, 280	230±2
	0,25:0,75	236, 284	238±2
	0,75:0,25	232, 256, 280	230±2
Ацетилсалициловая кислота – кофеин	0,50:0,50	232, 272	272±2, плато 225-230
	0,33:0,66	232, 272	272±2, плато 225-230
	0,66:0,33	232, 276	228±2, 272±2
	0,25:0,75	232, 272	272±2, плато 225-230
	0,75:0,25	232, 276	228±2, 272±2

Сравнение исходных суммарных УФ-спектров и спектров второй производной (табл. 15) показало, что положение некоторых максимумов на производном спектре на (2-4) нм отличается от максимумов исходного суммарного спектра. Это вполне допустимо [1]. В то же время проявляются некоторые скрытые максимумы, присущие как индивидуальным веществам, так и обусловленные соотношением индивидуальных веществ в смеси.

Так для отдельных смесей, например, кофеина и ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина, содержание каждого АФС проявляется на второй производной от суммарного спектра в виде достаточно чётко выраженных максимумов поглощения, которые могут смещаться в пределах (4-6) нм в зависимости от массовой доли индивидуальных веществ.

Для некоторых сочетаний АФС в смесях, например, аскорбиновой кислоты и парацетамола, вторая производная не позволяет чётко идентифицировать оба компонента, так как их максимумы поглощения находятся в непосредственной близости друг от друга.

Для других комбинаций АФС в смесях, например, ацетилсалициловой кислоты и парацетамола, на второй производной суммарного УФ-спектра могут проявляться два или три максимума поглощения. Два из них обусловлены наложением полос поглощения индивидуальных АФС, а третий появляется только при определенных соотношениях АФС.

Одновременно установлено, что в ряде случаев ни суммарные спектры, ни вторые производные от спектров не позволяют однозначно идентифицировать АФС и сами ГЛП (рисунки 24 и 25).

Сравнение исходных суммарных УФ-спектров и производных от них (рис. 24 и рис. 25) показало, что максимум поглощения при 244 нм проявляется на исходных суммарных спектрах для всех исследованных лекарственных смесей. Вторым максимумом поглощения при 280 нм или 284 нм проявляется только на графике второй производной, так как является скрытым. Помимо этого он является результатом наложением максимумов парацетамола и кофеина и

парацетамола и аскорбиновой кислоты. При этом за счет большей массовой доли парацетамола максимум на производных спектрах располагается ближе к его максимуму.

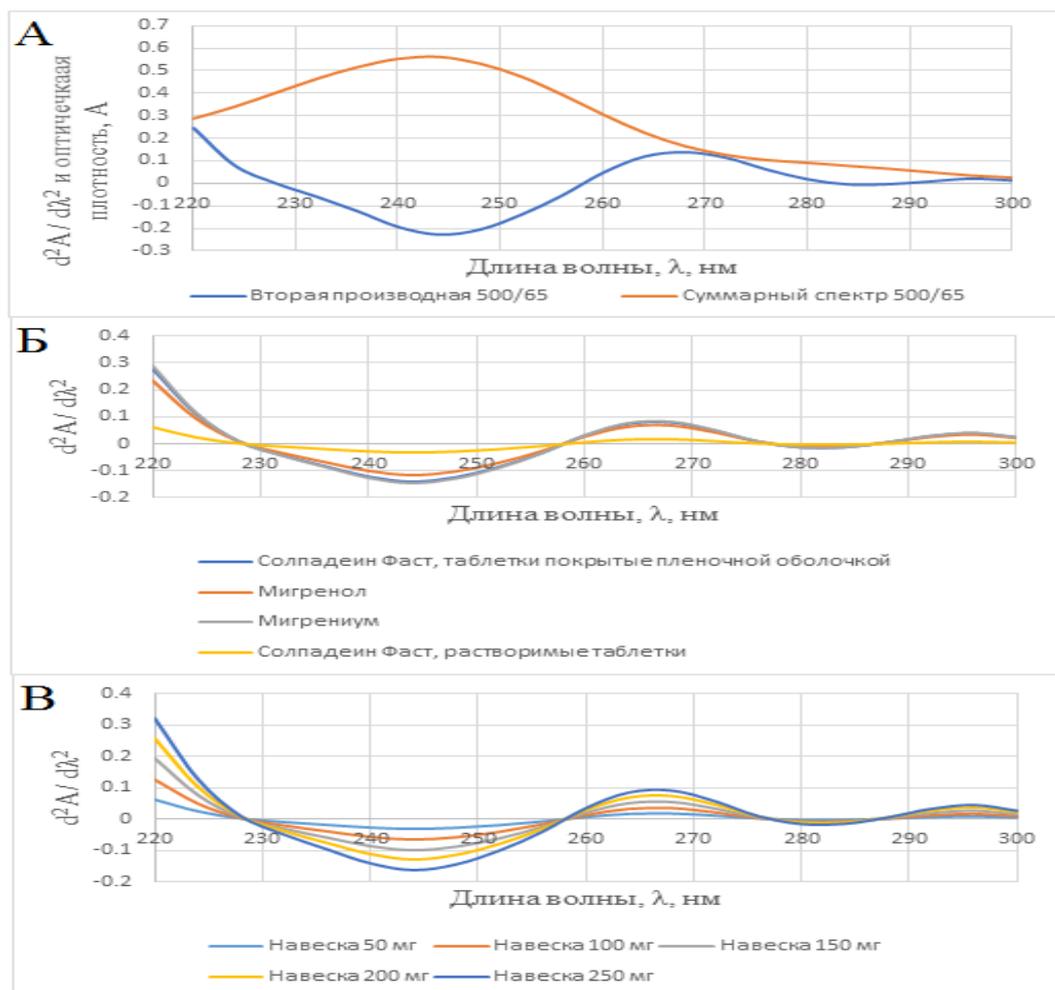


Рисунок 24. А – Спектр поглощения и вторая производная спектра поглощения раствора модельной смеси в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты, содержащей парацетамол и кофеин, Б – вторая производная спектра поглощения растворов готовых лекарственных средств на их основе, В – влияние навески на интенсивность второй производной на примере «Солпадеин Фаст» таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

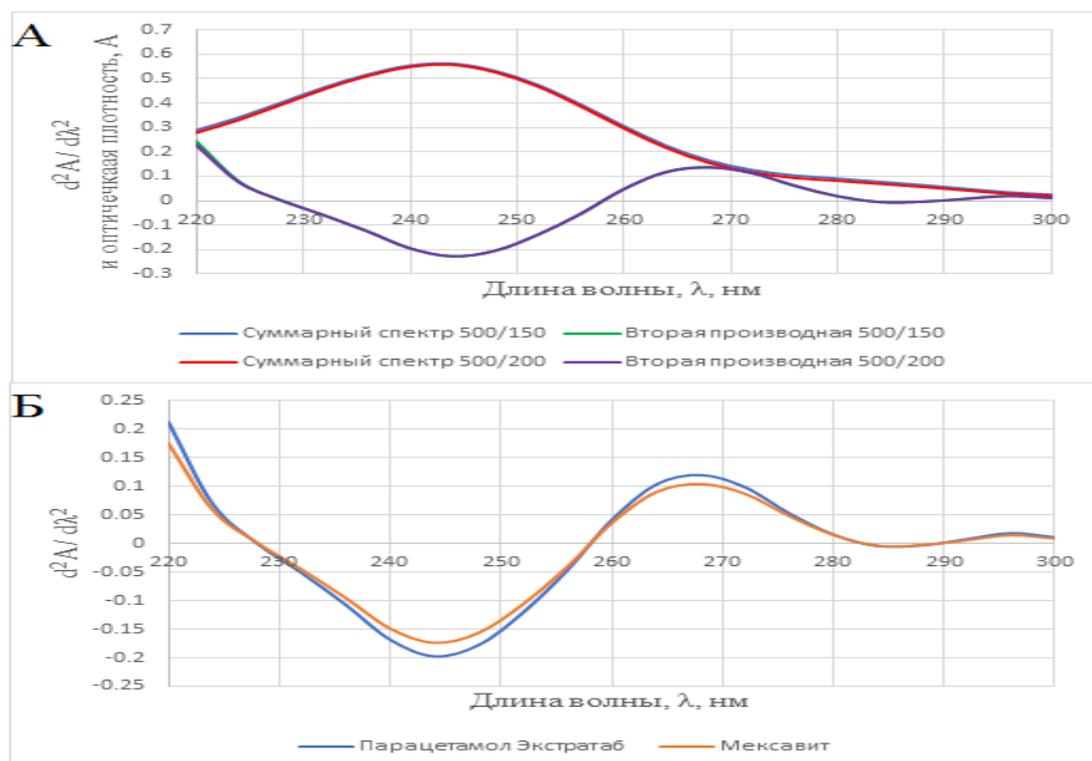


Рисунок 25. А – Спектр поглощения и вторая производная спектра поглощения раствора модельной смеси в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты, содержащей парацетамол и аскорбиновую кислоту, Б – вторая производная спектра поглощения растворов готовых лекарственных средств на их основе.

Вторые производные суммарных спектров ГЛС (рис. 24Б, рис. 25Б) также отличаются между собой только интенсивностью за счет разной массовой доли АФС. При этом, как и для модельной смеси, имеют два максимума поглощения соответственно при 244 нм и 280 нм (рис. 24) и 244 нм и 284 нм (рис. 25). Указанные примеры характеризуют ограничения использования как суммарных УФ-спектров, так и производных от них для установления подлинности ГЛС сложного состава, содержащих сочетания АФС с близко расположенными максимумами поглощения примерно одинаковой интенсивности.

### 3.2.3 Изучение возможности установления подлинности субстанций в трехкомпонентных модельных смесях и лекарственных средствах методом производной спектрофотометрии

Следующим этапом было изучение УФ-спектров трехкомпонентных модельных смесей. Рассмотрены соотношения 0,33:0,33:0,33, 0,25:0,50:0,25, 0,20:0,60:0,20, 0,33:0,50:0,17, 0,17:0,50:0,33, 0,17:0,66:0,17. При этом один ингредиент превалировал.

Первоначально изучены модельные смеси, в которых превалирующим ингредиентом является ацетилсалициловая кислота (рис. 26).

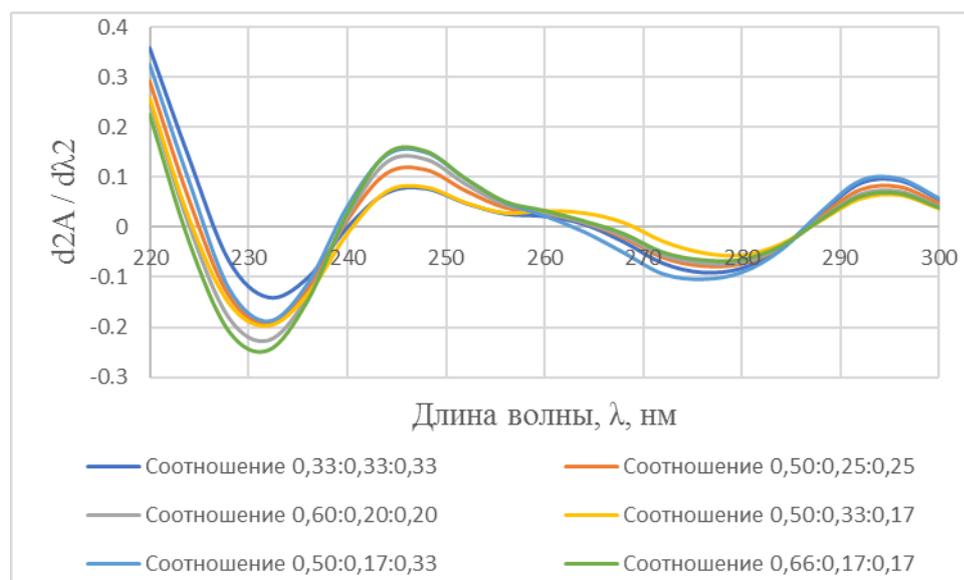


Рисунок 26. Вторые производные суммарных УФ-спектров 0,001% модельных растворов ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина в 0,1 М растворе HCl в объемных соотношениях 0,33:0,33:0,33, 0,25:0,50:0,25, 0,20:0,60:0,20, 0,33:0,50:0,17, 0,17:0,50:0,33, 0,17:0,66:0,17.

Изучение вторых производных суммарных УФ-спектров этих смесей показало, что при всех соотношениях первый максимум находится при 232 нм (рис. 26). Он является результатом наложения максимумов поглощения ацетилсалициловой кислоты и парацетамола. Вторым максимумом находится при 280 нм для соотношения ингредиентов 0,50:0,33:0,17 за счет увеличенной массовой доли парацетамола в модельной смеси. Для остальных соотношений он располагается при 276 нм. Помимо этого, при соотношении 0,50:0,33:0,17 проявляется третий максимум при 256 нм, который является скрытым для этого соотношения веществ.

Исследование вторых производных УФ-спектров модельных смесей с мажорным ингредиентом парацетамолом (Приложение Б - рис. 4Б) показало, что первый максимум поглощения располагается при 232 нм или 236 нм у модельных смесей с соотношением ингредиентов 0,20:0,60:0,20 и 0,17:0,66:0,17, в которых парацетамол сильно превалирует над другими ингредиентами. По этой причине первый максимум, который обусловлен наложением полос поглощения ацетилсалициловой кислоты и парацетамола, смещен в сторону парацетамола. Вторым максимумом находится при 276 нм для соотношения 0,33:0,33:0,33 из-за отсутствия доминирующего ингредиента и для соотношения 0,17:0,50:0,33 за счет увеличенной массовой доли кофеина. Для остальных соотношений действующих веществ максимум поглощения локализуется при 280 нм. Третий максимум поглощения проявляется только при соотношениях 0,33:0,50:0,17 и 0,17:0,50:0,33 при 252 нм как скрытый для этих модельных смесей.

При анализе вторых производных модельных смесей, в которых преобладает кофеин, установлено, что максимумы поглощения при всех соотношениях ингредиентов постоянно

проявляются при одних и тех же длинах волн – 232 и 276 нм (Приложение Б – рис.5Б). Первый максимум является результатом наложения истинного максимума ацетилсалициловой кислоты и скрытого максимума кофеина. Второй максимум поглощения по большей части принадлежит кофеину, максимум поглощения которого находится при 272 нм. Однако он немного смещен за счет наличия в смеси парацетамола с максимумом при длине волны 284 нм и ацетилсалициловой кислоты – при 280 нм.

Характеристики вторых производных от суммарных УФ-спектров исследуемых модельных трехкомпонентных смесей АФС представлены в таблице 16.

Таблица 16

Характеристики вторых производных от суммарных УФ-спектров некоторых модельных трёхкомпонентных смесей лекарственных веществ

№	Ацетилсалициловая кислота, массовых частей	Кофеин, массовых частей	Парацетамол, массовых частей	$\lambda_{\max}$ , нм	
				на второй производной	На спектре поглощения
1	0,33	0,33	0,33	232, 276	230±2
2	0,50	0,25	0,25	232, 276	230±2
3	0,60	0,20	0,20	232, 276	228±2
4	0,50	0,33	0,17	232, 256, 276	228±2, 272±2
5	0,50	0,17	0,33	232, 280	230±2
6	0,66	0,17	0,17	232, 276	230±2
7	0,25	0,50	0,25	232, 276	272±2
8	0,20	0,60	0,20	232, 276	272±2
9	0,33	0,50	0,17	232, 276	272±2
10	0,17	0,50	0,33	232, 276	272±2
11	0,17	0,66	0,17	232, 276	272±2
12	0,25	0,25	0,50	232, 280	232±2
13	0,20	0,20	0,60	236, 280	234±2
14	0,33	0,17	0,50	232, 252, 280	232±2
15	0,17	0,33	0,50	232, 252, 276	234±2
16	0,17	0,17	0,66	236,280	238±2

На основании проведенных испытаний установлено, что положения максимумов поглощения, найденные по графику второй производной, отличаются на (2-4) нм от положения максимумов на исходном суммарном УФ-спектре. Некоторые дополнительно выявленные максимумы являются скрытыми, присущими как индивидуальным АФС, так и обусловлены их соотношением в смеси.

При изучении смесей, в которых превалирует кофеин, максимумы поглощения на вторых производных при любом соотношении ингредиентов находятся при одной и той же длине волны. При этом на второй производной, в отличие от суммарных спектров, проявляется скрытый максимум кофеина.

При анализе других соотношений, в которых мажорным компонентом являются ацетилсалициловая кислота или парацетамол, один максимум поглощения может перемещаться

в зависимости от преобладающего ингредиента, а второй – проявляться на месте минорного компонента, в данном случае кофеина.

Для третьих сочетаний АФС в смесях, например, 0,50:0,33:0,17; 0,33:0,17:0,50 и 0,17:0,33:0,50, помимо двух основных максимумов, которые можно отнести к конкретному АФС, проявляется скрытый максимум, который присущ только данному соотношению АФС между собой.

Для подтверждения полученных результатов и сделанных выводов нами проанализированы как модельные смеси, соответствующие по качественному и количественному составу некоторым серийно выпускаемым таблеткам, без добавления вспомогательных веществ, так и ГЛС, содержащие рассматриваемые АФС.

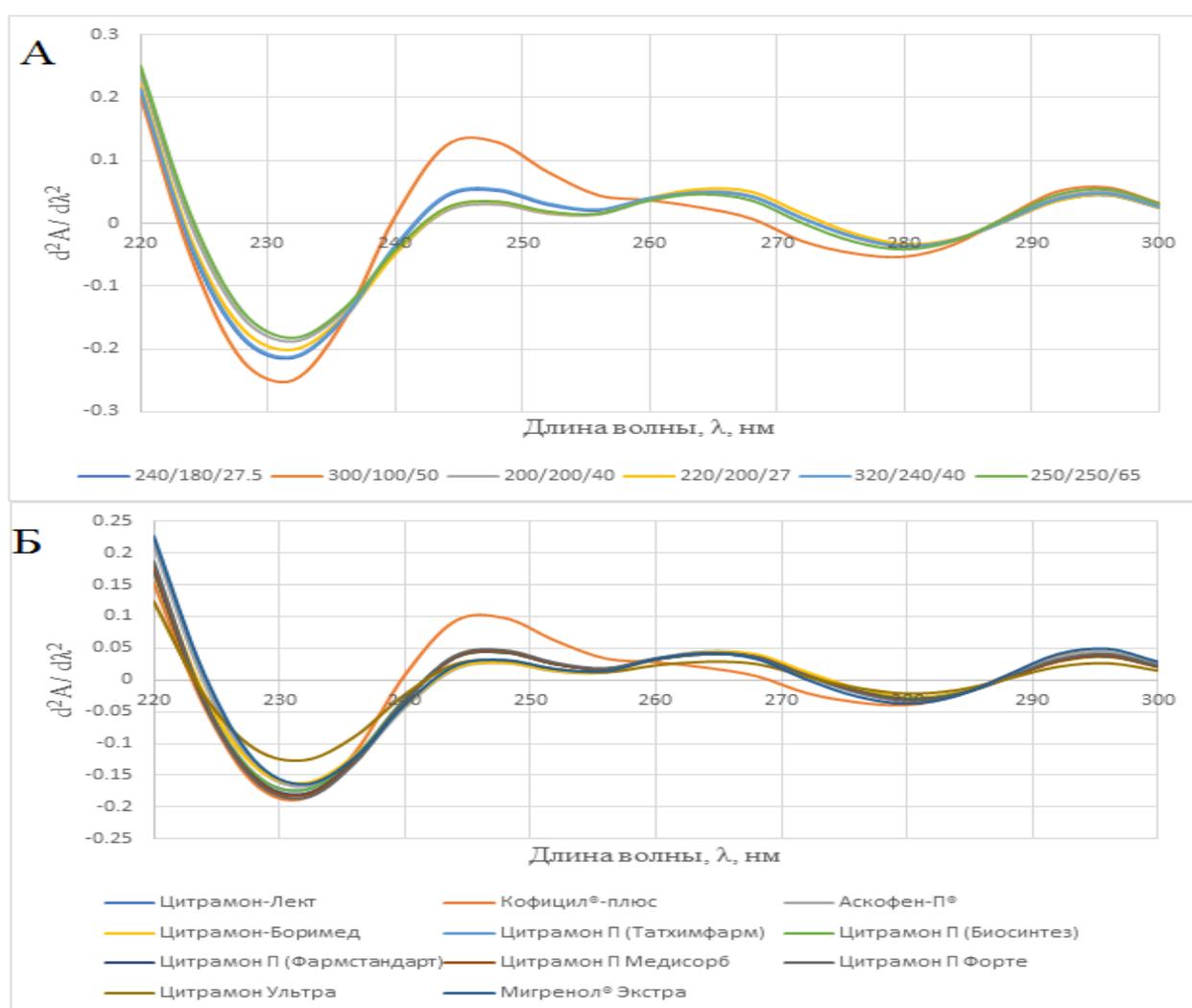


Рисунок 27. Вторые производные суммарных спектров: А – модельных смесей, содержащих ацетилсалициловую кислоту, парацетамол и кофеин; Б – суммарных спектров готовых лекарственных средств на их основе.

Сравнение суммарных УФ-спектров (рис. 18) и второй производной суммарных УФ-спектров растворов модельных смесей (рис. 27А) показало, что максимум поглощения при 232 нм совпадает с максимумом на второй производной, который является наложением полос

поглощения ацетилсалициловой кислоты и парацетамола. Помимо этого на второй производной наблюдается максимум при 280 нм как резульат наложения полос поглощения сразу трех ингредиентов (272 нм – кофеина, 280 нм – ацетилсалициловой кислоты, 284 нм – парацетамола), но за счет меньшей массовой доли кофеина его максимум наиболее удален от максимума индивидуальной субстанции. Третий скрытый максимум проявляется при 256 нм при всех соотношениях, кроме 300/100/50.

При рассмотрении вторых производных суммарных спектров некоторых ГЛС (рис. 27Б) установлено, что они мало отличаются друг от друга по своей форме и имеют от двух (Кофицил®-плюс) до трех максимумов (все оставшиеся лекарственные средства). Первый максимум располагается при 232 нм, второй – при 280 нм и третий – при 256 нм.

### **3.3 Определение подлинности многокомпонентных лекарственных средств по величине интегральной интенсивности**

В разделах 3.1, 3.2 приведены результаты использования для предварительного установления подлинности многокомпонентных ГЛС суммарных УФ-спектров и производных спектров. Однако для некоторых ГЛС, имеющих одинаковый качественный состав, но отличающихся количественным содержанием АФС, суммарные УФ-спектры могут иметь сходный характер.

По нашему мнению, в этом случае решить вопрос о подлинности ГЛС позволит использование величины интегральной интенсивности площади под кривой суммарного УФ-спектра поглощения. Эта характеристика должна повысить надёжность установления подлинности ГЛС по суммарному спектру, т.к. дополнительно отразит его количественные характеристики.

Интегральная интенсивность суммирует светопоглощение всех поглощающих УФ-излучение компонентов ГЛС, включая действующие и вспомогательные, вещества. Поэтому, по нашему мнению, она имеет более индивидуальный и объективный характер.

При этом, в отличие от других методов ультрафиолетовой спектроскопии, интегральную интенсивность как дополнительный показатель подлинности или количественного определения можно рассчитать для любого участка спектра, даже при отсутствии ярко выраженных максимумов поглощения или при незначительном смещении максимумов.

Для расчёта интегральной интенсивности полосу поглощения, характеризующую суммарный УФ-спектр, разбивали на ряд равных отрезков таким образом, чтобы заменить спектральную кривую на дугу графика полиинтегральной функции  $y = f(x)$  в виде стягивающей ее хорды (рис. 28). Это позволило рассматривать площадь под кривой спектра поглощения как сумму площадей ряда геометрических фигур, образованных на отрезках с равным шагом

деления оси абсцисс и ординат. В качестве шага разделения полосы поглощения спектральной кривой использована величина в 5 нм.

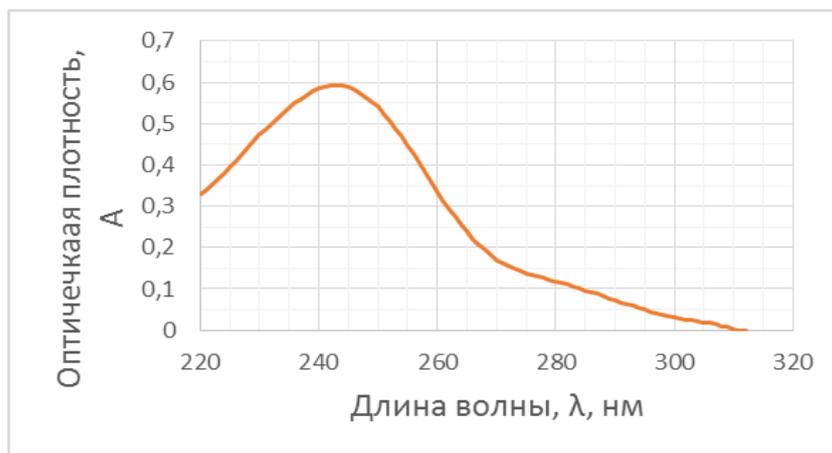


Рисунок 28. Разбивка УФ-спектра поглощения 0,001 % раствора парацетамола в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты с шагом деления оси абсцисс 5 нм.

Для каждой «геометрической фигуры» вычисляли примерное значение площади. В качестве величины основания использовали отрезок Δx (рис.28), высоты – значение функции (оптической плотности) в начале и конце соответствующего отрезка разбивки.

Общую площадь под кривой спектра поглощения (интегральную интенсивность) находили как сумму по формуле [105]:

$$\int_a^b f(x)dx \approx \left\{ \frac{h}{2} (y_0 + 2(y_1 + y_2 + y_3 + \dots + y_{(n-1)}) + y_n) \right\},$$

где: h – шаг разбивки полосы поглощения (5 нм);  $y_i$  – значения оптической плотности в точках разбивки полосы поглощения.

### 3.3.1 Интегральная интенсивность под кривой УФ-спектра как дополнительный показатель качества

Предварительно проведена валидационная оценка методики расчёта и значений интегральной интенсивности индивидуальных АФС, входящих в состав исследуемых ГЛС: аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, кофеина и парацетамола.

Для величины интегральной интенсивности как показателя качества, отражающего количественное содержание ингредиентов, валидационными характеристиками выбраны: специфичность, прецизионность, линейность, правильность [106-111]. Исследуемые растворы готовили согласно пункту 2.3.2.1.

#### 3.3.1.1 Оценка специфичности значений интегральной интенсивности

Критерий специфичности методик выражался в совпадении максимумов УФ-спектров поглощения 0.001% раствора стандартных образцов и АФС. В таблице 17 указаны характеристики специфичности для каждой субстанции. Так же должно отсутствовать поглощение при данных длинах волн в спектрах поглощения растворителя (этиловый спирт

95% и 0.1M раствора HCl соответственно), в качестве раствора сравнения использовали 0,1 M раствор HCl.

Таблица 17

Характеристики стандартных образцов и индивидуальных фармацевтических субстанций

Субстанция	Стандартный образец		Фармацевтическая субстанция	
	$\lambda_{\max}$ , нм	$\lambda_{\min}$ , нм	$\lambda_{\max}$ , нм	$\lambda_{\min}$ , нм
Кофеин	272	244	272	244
Ацетилсалициловая кислота	228, 276	256	228, 276	256
Парацетамол	245	–	245	–
Аскорбиновая кислота	244	–	244	–

Результаты определения специфичности аналитических методик приведены на рисунке 29.

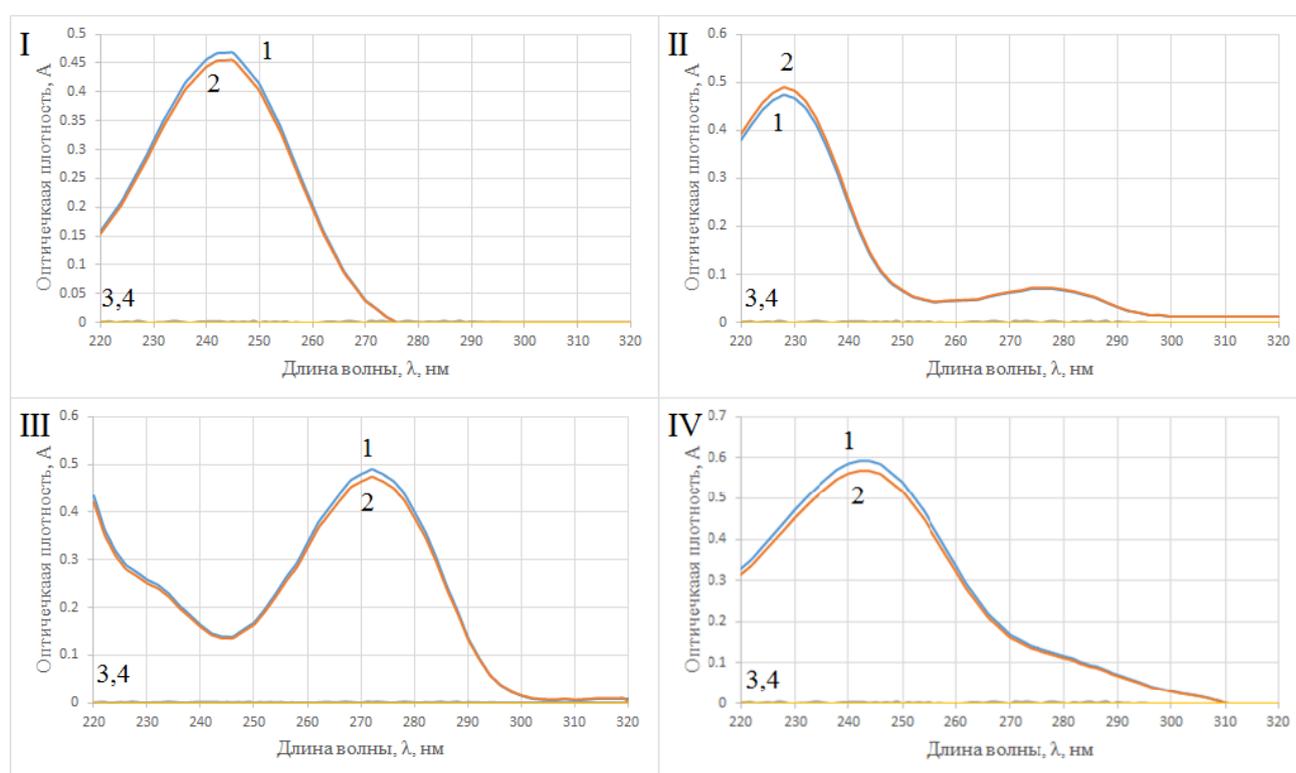


Рисунок 29. Спектры поглощения аскорбиновой кислоты (I), ацетилсалициловой кислоты (II), кофеина (III), парацетамола (IV). Под цифрой 1 указан спектр поглощения стандартного образца, 2 – испытуемый образец, 3 – этиловый спирт 95%, 4 – раствор 0,1M HCl.

Из рисунков 29 и таблицы 17 следует, что критерии приемлемости соблюдаются, поэтому разработанные аналитические методики можно считать специфичными.

### 3.3.1.2 Оценка линейности, правильности значений интегральной интенсивности

Для оценки линейности, правильности исследовали значения интегральной интенсивности 5 различных концентраций в диапазоне от 80,0% до 120,0 % (от количества действующего ингредиента) (рис. 30). Критерием приемлемости параметра «Линейность» является коэффициент корреляции (r), который должен быть не ниже 0,99 [1].

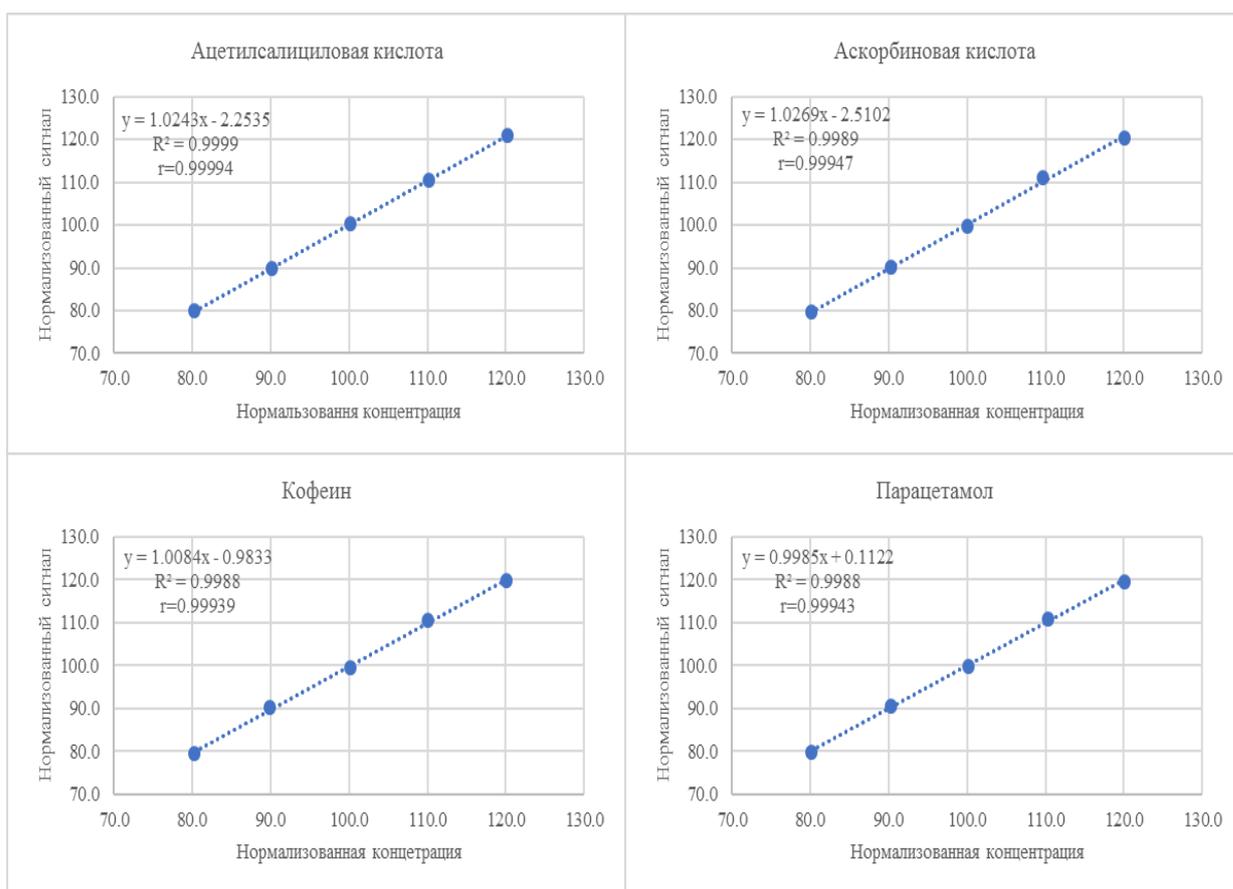


Рисунок 30 – Графики зависимости интегральной интенсивности от содержания аскорбиновой кислоты (1), ацетилсалициловой кислоты (2), кофеина (3) и парацетамола (4) в растворе.

Из рис. 30 следует, что графики зависимости интегральной интенсивности от количественного содержания АФС отражают линейный характер.

При этом коэффициент корреляции в эксперименте составил 0,99947 для аскорбиновой кислоты; 0,99994 – для ацетилсалициловой кислоты; 0,99939 – для кофеина; 0,99943 – для парацетамола. Полученные коэффициенты ниже практического коэффициента корреляции равного 0,99907 для указанных диапазонов определения.

Следовательно, указанный способ расчёта интегральной интенсивности АФС и их суммы можно использовать для анализа в данном диапазоне концентраций. Результаты по линейности, правильности для веществ указаны в таблице 18 (Приложение Г – продолжение таблицы 18).

Результаты оценки линейности, правильности интегральной интенсивности аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, кофеина и парацетамола.

Аскорбиновая кислота										
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Xi ср	Yi ср	Zi ср
1	80	0,0402	1218,13	1210	80,40	80,26	99,82	80,1	79,7	99,6
		0,0401	1200,28		80,20	79,08	98,60			
		0,0398	1211,20		79,60	79,80	100,25			
2	90	0,0448	1382,69	1370	89,60	91,10	101,67	90,3	90,3	100,0
		0,0452	1357,28		90,40	89,42	98,92			
		0,0455	1371,62		91,00	90,37	99,31			
3	100	0,0503	1529,64	1514	100,60	100,78	100,18	100,1	99,7	99,7
		0,0497	1500,95		99,40	98,89	99,49			
		0,0501	1511,12		100,20	99,56	99,36			
4	110	0,0548	1664,74	1684	109,60	109,68	100,07	109,7	110,9	101,2
		0,0551	1698,63		110,20	111,91	101,56			
		0,0546	1688,28		109,20	111,23	101,86			
5	120	0,0603	1831,20	1828	120,60	120,65	100,04	120,1	120,4	100,3
		0,0596	1816,62		119,20	119,69	100,41			
		0,0602	1834,84		120,40	120,89	100,41			

По данным таблицы 18 стандартное отклонение полученной регрессионной зависимости ( $\sigma$ ) составляет 0,6051; максимально допустимая систематическая погрешность ( $\max u$ ) – 0,1282 %; односторонний доверительный интервал ( $u_z$ ) – 1,3709 %. Полученные данные не превышают критериев приемлемости ( $\sigma_{\text{теор}} = 0,6800$ ;  $\max_{\text{теор}} = 0,5120$  %;  $u_{As} = 1,6000$  %).

### 3.3.1.3 Оценка прецизионности значений интегральной интенсивности

При изучении прецизионности проводили 12 определений при концентрации 100,0 % в разные дни, вычисленные значения представлены в таблице 19 (Приложение Г – продолжение таблицы 19).

По данным таблицы 19 доверительный интервал ( $u_z$ ) составляет 1,18; значение критерия Фишера ( $F_{\text{прак}}$ ) – 1,66; значение критерия Стьюдента ( $t_{\text{прак}}$ ) – 0,554. Полученные данные не превышают критериев приемлемости ( $u_{As} = 1,6000$  %;  $F_{\text{теор}} (P=95.0 \%) = 4,28$ ;  $t_{\text{теор}} (P=95.0 \%) = 1,796$ ).

Таким образом, результаты валидационной оценки показали, что величина интегральной интенсивности является устойчивой и воспроизводимой характеристикой и может быть пригодной для использования в аналитических лабораториях для оценки качества ГЛС.

Результаты оценки прецизионности интегральной интенсивности аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, кофеина и парацетамола.

Аскорбиновая кислота														
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	$X_i$	$Y_i$	$Z_i$	$Z_{ср}$	$ZD_{ср}$	$\sigma z$	$\sigma D_z$	$u_z$	$F_{прак}$	$t_{прак}$
1	100	0,0503	1529,64	1515	100,60	100,78	100,18	99,9	99,9	0,620	0,537	1,18	1,66	0,554
		0,0497	1500,95		99,40	98,89	99,49							
		0,0501	1511,12		100,20	99,56	99,36							
		0,0502	1536,32		100,40	101,22	100,82							
		0,0497	1510,51		99,40	99,52	100,12							
		0,0499	1502,47		99,80	98,99	99,19							
2	100	0,0503	1520,08	1518	100,60	100,15	99,55	100,0	99,9	0,481	0,537	1,18	1,66	0,554
		0,0505	1526,00		101,00	100,54	99,54							
		0,0495	1510,82		99,00	99,54	100,55							
		0,0498	1507,48		99,60	99,32	99,72							
		0,0500	1521,90		100,00	100,27	100,27							
		0,0498	1520,08		99,60	100,15	100,55							

### 3.3.1.4 Проверка возможности использования интегральной интенсивности как показателя количественного содержания действующих веществ на однокомпонентных готовых лекарственных средствах

Методика апробирована на серийно выпускаемых таблетках «Парацетамол» и «Аспирин» (таблица 20), для которых тем же способом приближенного интегрирования рассчитаны значения интегральных интенсивностей.

Расчет % содержания в таблетках проводился по формуле:

$$X, \% = \frac{S * a_0 * P * G}{S_0 * a * L},$$

где:

- S – значение интегральной интенсивности испытуемого образца;
- S<sub>0</sub> – значение интегральной интенсивности стандартного образца;
- a – навеска испытуемого образца, мг;
- a<sub>0</sub> – навеска стандартного образца, мг;
- P – содержание активной субстанции в стандартном образце, %;
- G – средняя масса таблетки, мг;
- L – содержание активной субстанции в таблетке по прописи, мг.

Таблица 20

Серийно выпускаемые однокомпонентные ГЛС (таблетки), использованные для анализа

Лекарственное средство и производитель	Серия	Содержание АФС, мг	Средняя масса таблетки, мг
Аспирин ОАО "ДАЛЬХИМ ФАРМ"	40719	500	600
	840918		
	90318		
Аспирин ОАО «Уралбиофарм»	520518	500	600
	500518		
	570618		
Аспирин ОАО «Фармстандарт – Лексредства»	2761019	500	600
	3161218		
	2130919		
Парацетамол ОАО «Уралбиофарм»	491118	500	550
	481118		
	330319		
Парацетамол ОАО «Фармстандарт – Лексредства»	2571119	500	550
	2250919		
	1640819		

Таблица 21

Результаты количественного определения ингредиентов однокомпонентных ГЛС

Лекарственное средство	Серия	S <sub>0</sub>	S <sub>i</sub> (n=3)	Содержание, %	Допустимые пределы по площади
Аспирин ОАО "ДАЛЬХИМФАРМ"	40719	1213,3	1005,4	99,74	910,0 - 1112,2
	840918		1049,7	104,34	
	90318		984,6	97,67	

Лекарственное средство	Серия	So	Si (n=3)	Содержание, %	Допустимые пределы по площади
Аспирин ОАО «Уралбиофарм»	520518	1213,3	1032,9	101,85	910,0 - 1112,2
	500518		992,5	97,67	
	570618		997,5	98,56	
Аспирин ОАО «Фармстандарт – Лексредства»	2761019		988,3	96,68	
	3161218		1013,5	99,34	
	2130919		1008,2	98,82	
Парацетамол ОАО «Уралбиофарм»	491118	2502,5	2351,5	103,47	2047,5 - 2502,4
	481118		2289,6	100,95	
	330319		2311,1	101,69	
Парацетамол ОАО «Фармстандарт – Лексредства»	2571119		2250,3	98,42	
	2250919		2237,9	97,68	
	1640819		2285,7	100,17	

Полученные результаты (таблица 21) показывают, что количественное содержание лекарственных веществ находится в пределах нормы  $100,0 \pm 10,0\%$  [3, 112]. Из этого следует, что методика может использоваться для анализа однокомпонентных лекарственных средств как показатель подлинности и одновременно – количественного определения.

### 3.3.2 Проверка аддитивности оптической плотности смесей исследуемых фармацевтических субстанций

Для использования суммарных УФ-спектров и значений интегральной интенсивности готовых многокомпонентных лекарственных средств для аналитических целей необходимо установить аддитивность указанных характеристик, то есть, отсутствие химических взаимодействий между ингредиентами. С этой целью была проверена аддитивность интегральных интенсивностей АФС некоторых модельных двухкомпонентных смесей (в качестве примера приводим результаты на примере кофеина и парацетамола). Исследуемые растворы готовили согласно методике, указанной в пункте 2.3.2.2. Соблюдение аддитивности проверено на 5 концентрациях АФС в соотношениях 0,50:0,50, 0,33:0,66, 0,25:0,75, 0,66:0,33, 0,75:0,25 (Таблица 22).

Сравнительная оценка теоретических и практических значений интегральной интенсивности

Соотношение	Объем раствора кофеина, мкл	Объем раствора парацетамола, мкл	Вместимость мерных колб, мл	Интегральная интенсивность УФ-спектра раствора кофеина	Интегральная интенсивность УФ-спектра раствора парацетамола	Теоретическая интегральная интенсивность УФ-спектра раствора смеси	Практическая интегральная интенсивность УФ-спектра раствора смеси	Абсолютное отклонение, %
Кофеин – парацетамол 0,50:0,50	25,0	25,0	100,0	1084,4	1251,2	2335,6	2355,0	0,83 %
Кофеин – парацетамол 0,33:0,66	16,7	33,3		722,9	1668,3	2391,2	2409,4	0,76 %
Кофеин – парацетамол 0,25:0,75	12,5	37,5		542,2	1876,8	2419,0	2403,3	0,65 %
Кофеин – парацетамол 0,66:0,33	33,3	16,7		1445,8	834,1	2279,9	2291,1	0,49 %
Кофеин – парацетамол 0,75:0,25	37,5	12,5		1626,5	625,6	2252,1	2237,9	0,63 %

Сравнение значений интегральной интенсивности, полученных расчётным способом и практическим путём, показало их сходимость (разница между ними составила менее 1%) и аддитивность.

### 3.3.3 Валидационная оценка методики расчёта показателя интегральной интенсивности УФ-спектров некоторых модельных смесей фармацевтических субстанций

Результаты валидационной оценки способа расчёта интегральной интенсивности приведены на примере двухкомпонентных модельных смесей кофеина и парацетамола в соотношениях 0,50:0,50, 0,33:0,66, 0,25:0,75, 0,66:0,33, 0,75:0,25. Исследуемые растворы готовили согласно пункту 2.3.2.1. При этом в суммарных УФ-спектрах поглощения смесей в аналитической области должно отсутствовать поглощение растворителя (спирт 95% и 0.1М HCl соответственно). Валидационная оценка интегральных интенсивностей суммарных УФ-спектров поглощения указанных двухкомпонентных модельных смесей проведена по тем же показателям, что и для индивидуальных АФС.

#### 3.3.3.1 Оценка специфичности значений интегральной интенсивности

Результаты определения специфичности суммарных УФ-спектров и значений интегральной интенсивности каждой модельной смеси показали их уникальность и зависимость от количественного соотношения ингредиентов в смеси (рисунок 31).

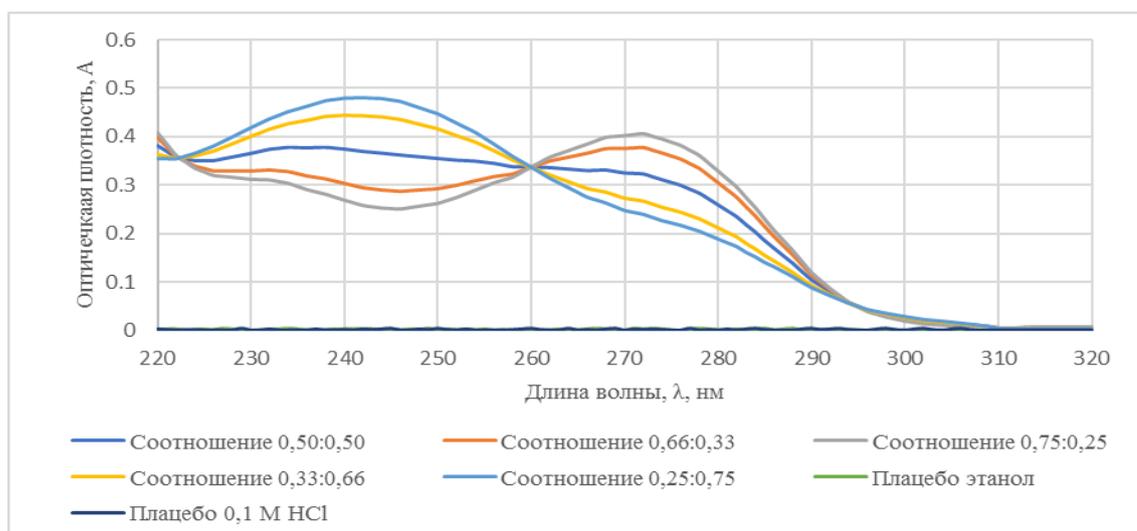


Рисунок 31. Спектры поглощения модельных смесей кофеин – парацетамол, плацебо этилового спирта 95% и плацебо раствора 0,1М HCl.

В таблице 10 обобщены характеристики специфичности суммарных УФ-спектров исследуемых модельных смесей.

### 3.3.3.2 Оценка линейности, правильности значений интегральной интенсивности

Для оценки линейности, правильности исследовали значения интегральной интенсивности 5 различных концентраций в диапазоне от 80,0% до 120,0 % от количества АФС в смеси (рис.32, Приложение Б – рис. 6Б). Критерием приемлемости параметра «Линейность» является коэффициент корреляции (R), который должен быть не ниже 0,99 [1].

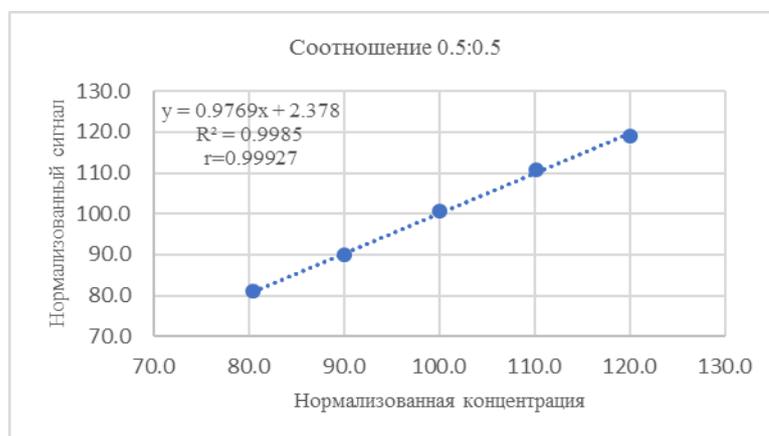


Рисунок 32 – Графики зависимости интегральной интенсивности от содержания смеси кофеин: парацетамол в соотношении 0,50:0,50 в растворе.

Из рис. 32, 6Б следует, что графики зависимости интегральной интенсивности от количественного содержания АФС отражают линейный характер. При этом коэффициент корреляции в эксперименте составил 0,99927 для соотношения 0,50:0,50; 0,99990 для соотношения 0,33:0,66; 0,99923 для соотношения 0,25:0,75; 0,99921 для соотношения 0,66:0,33, 0,99983 для соотношения 0,75:0,25. Полученные коэффициенты ниже практического коэффициента корреляции, равного 0,99623 для указанных диапазонов определения.

Следовательно, использованный способ расчёта интегральной интенсивности индивидуальных АФС и их смесей пригоден для анализа в данном диапазоне концентраций.

Результаты оценки линейности и правильности интегральной интенсивности растворов смеси кофеин: парацетамол в различных соотношениях указаны в таблице 23 (Приложение Г – продолжение таблицы 23).

Таблица 23

Результаты оценки линейности, правильности интегральной интенсивности растворов смеси кофеин: парацетамол в соотношениях 0,50:0,50, 0,33:0,66, 0,25:0,75, 0,66:0,33, 0,75:0,25

Соотношение 0,50:0,50										
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	$X_i$ ср	$Y_i$ ср	$Z_i$ ср
1	80	0,0400	1897,82	1891	80,00	81,26	101,57	80,5	80,9	100,6
		0,0405	1839,89		81,00	78,78	97,25			
		0,0402	1933,88		80,40	82,80	102,99			
2	90	0,0450	2153,12	2098	90,00	92,19	102,43	90,1	89,8	99,7
		0,0449	2049,91		89,80	87,77	97,74			
		0,0452	2090,48		90,40	89,51	99,01			
3	100	0,0502	2387,92	2351	100,40	102,24	101,83	100,0	100,7	100,7
		0,0500	2362,46		100,00	101,15	101,15			
		0,0498	2302,67		99,60	98,59	98,99			
4	110	0,0553	2632,10	2584	110,60	112,70	101,89	110,2	110,6	100,4
		0,0555	2596,14		111,00	111,16	100,14			
		0,0545	2523,69		109,00	108,05	99,13			
5	120	0,0602	2728,45	2781	120,40	116,82	97,03	120,1	119,1	99,2
		0,0604	2773,29		120,80	118,74	98,29			
		0,0595	2840,56		119,00	121,62	102,20			

Из данных таблицы 23 следует, что стандартное отклонение полученной регрессионной зависимости ( $\sigma$ ) составляет 0,6792; максимально допустимая систематическая погрешность ( $\max u$ ) – 0,1070 %; односторонний доверительный интервал ( $u_z$ ) – 1,3749 %. Полученные данные не превышают критериев приемлемости ( $\sigma_{\text{теор}} = 1,3600$ ;  $\max u_{\text{теор}} = 1,0240$  %;  $u_{As} = 3,2000$  %).

### 3.3.3.2 Оценка прецизионности значений интегральной интенсивности

Прецизионность значений интегральной интенсивности определяли в разные дни при 100,0% суммарной концентрации. Вычисленные значения представлены в таблице 24 (Приложение Г – продолжение таблицы 24).

По данным таблицы 24, доверительный интервал ( $u_z$ ) составляет 2,35; значение критерия Фишера ( $F_{\text{прак}}$ ) – 0,82; значение критерия Стьюдента ( $t_{\text{прак}}$ ) – 0,075. Полученные данные не превышают критериев приемлемости ( $u_{As} = 3,2000$  %;  $F_{\text{теор}} (P=95.0 \%) = 4,28$ ;  $t_{\text{теор}} (P=95.0 \%) = 1,796$ ).

Результаты валидационной оценки показали, что величина интегральной интенсивности является устойчивой и воспроизводимой характеристикой и может быть пригодной для использования в аналитических лабораториях для оценки качества лекарственных средств.

Результаты оценки прецизионности интегральной интенсивности смеси кофеин: парацетамол в соотношениях 0,50:0,50, 0,33:0,66, 0,25:0,75, 0,66:0,33, 0,75:0,25 в растворе

Соотношение 0,50:0,50														
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Z <sub>ср</sub>	ZD <sub>ср</sub>	σ z	σ Dz	Uz	F <sub>прак</sub>	t <sub>прак</sub>
1	100	0,0502	2387,92	2344	100,40	102,24	101,83	100,4	100,4	1,174	1,067	2,35	1,23	0,075
		0,0500	2362,46		100,00	101,15	101,15							
		0,0498	2302,67		99,60	98,59	98,99							
		0,0501	2339,10		100,20	100,15	99,95							
		0,0500	2362,46		100,00	101,15	101,15							
		0,0498	2306,87		99,60	98,77	99,17							
2	100	0,0497	2352,88	2341	99,40	100,74	101,35	100,4	100,4	1,061	1,067	2,35	1,23	0,075
		0,0502	2340,50		100,40	100,21	99,81							
		0,0505	2327,43		101,00	99,65	98,66							
		0,0498	2332,56		99,60	99,87	100,27							
		0,0495	2343,54		99,00	100,34	101,35							
		0,0498	2351,01		99,60	100,66	101,06							

### 3.3.3.6 Проверка возможности использования интегральной интенсивности для оценки качества лекарственных средств

Использование показателя интегральной интенсивности для установления подлинности апробировано на серийно выпускаемых таблетках «Мигрениум» и «Мигренол» (таблица 25), для которых способом приближенного интегрирования рассчитаны значения интегральных интенсивностей.

Расчет % содержания в таблетках проводился по формуле:

$$X, \% = \frac{S * a_0 * G * 100}{S_0 * a * L},$$

где:

- S – значение интегральной интенсивности испытуемого образца;
- S<sub>0</sub> – значение интегральной интенсивности стандартного образца;
- a – навеска испытуемого образца, мг;
- a<sub>0</sub> – навеска стандартного образца, мг;
- 100 – перевод конечного значения в %;
- G – средняя масса таблетки, мг;
- L – содержание активной субстанции в таблетках по прописи, мг.

Таблица 25

Характеристики некоторых исследуемых серийно выпускаемых двухкомпонентных ГЛС

Лекарственное средство и производитель	Серия	Содержание, мг		Средняя масса таблетки, мг
		парацетамол	кофеин	
Мигрениум ОАО "БИОХИМИК"	021015	500	65	675
	1470917			
	1171118			
Мигренол® «Four Ventures Enterprises»	17C065	500	65	835

Предварительно исследования были проведены на модельных смесях, в которых содержание действующих АФС варьировалось в пределах нормы. Одновременно исследованы значения интегральной интенсивности при разных диапазонах дин волн (таблица 26).

Таблица 26

Значения интегральных интенсивностей на нижнем и верхнем пределах содержания активных фармацевтических субстанций в модельных смесях

№	Кофеин, мг	Парацетамол, мг	Вспомогательные вещества, мг	Интегральная интенсивность	
				значение	% от нормы
Диапазон 220-320 нм					
1	282,5	282,5	100,0	1984,4±19,8	100,00
2	282,5	268,4 (-5,0 %)	114,1	1931,3±19,3	97,32
3	268,4 (-5,0 %)	282,5	114,1	1938,4±19,4	97,68
4	268,4 (-5,0 %)	268,4 (-5,0 %)	128,2	1885,3±18,9	95,01
5	296,6 (+5,0 %)	296,6 (+5,0 %)	71,8	2083,4±20,8	104,99
6	282,5	296,6 (+5,0 %)	85,9	2037,4±20,4	102,67
7	296,6 (+5,0 %)	282,5	85,9	2030,3±20,3	102,31

№	Кофеин, мг	Парацетамол, мг	Вспомогательные вещества, мг	Интегральная интенсивность	
				значение	% от нормы
Диапазон 264-280 нм					
1	282,5	282,5	100,0	435,6±4,4	100,00
2	282,5	268,4 (-5,0 %)	114,1	429,8±4,3	98,67
3	268,4 (-5,0 %)	282,5	114,1	419,6±4,2	96,33
4	268,4 (-5,0 %)	268,4 (-5,0 %)	128,2	413,8±4,1	95,00
5	296,6 (+5,0 %)	296,6 (+5,0 %)	71,8	457,3±4,6	104,98
6	282,5	296,6 (+5,0 %)	85,9	441,3±4,4	101,31
7	296,6 (+5,0 %)	282,5	85,9	451,5±4,5	103,65
Диапазон 237-251 нм					
1	282,5	282,5	100,0	450,5±4,5	100,00
2	282,5	268,4 (-5,0 %)	114,1	432,9±4,3	96,09
3	268,4 (-5,0 %)	282,5	114,1	445,6±4,5	98,91
4	268,4 (-5,0 %)	268,4 (-5,0 %)	128,2	428,0±4,3	95,00
5	296,6 (+5,0 %)	296,6 (+5,0 %)	71,8	473,0±4,7	105,00
6	282,5	296,6 (+5,0 %)	85,9	468,4±4,7	103,97
7	296,6 (+5,0 %)	282,5	85,9	455,4±4,6	101,09
Диапазон 220-320 нм					
1	65,0	500,0	100,0	2093,5±20,9	100,00
2	65,0	475,0 (-5,0 %)	125,0	1999,4±20,0	95,51
3	60,1 (- 7,5 %)	500,0	104,9	2077,6±20,8	99,24
4	60,1 (- 7,5 %)	475,0 (-5,0 %)	129,9	1983,5±19,8	94,75
5	69,9 (+ 7,5 %)	525,0 (+5,0 %)	70,1	2203,5±22,0	105,25
6	65,0	525,0 (+5,0 %)	75,0	2187,6±21,9	104,50
7	69,9 (+ 7,5 %)	500,0	95,1	2109,5±21,1	100,76
Диапазон 264-280 нм					
1	65,0	500,0	100,0	278,1±2,8	100,00
2	65,0	475,0 (-5,0 %)	125,0	267,9±2,7	96,33
3	60,1 (- 7,5 %)	500,0	104,9	272,6±2,7	98,00
4	60,1 (- 7,5 %)	475,0 (-5,0 %)	129,9	262,3±2,6	94,32
5	69,9 (+ 7,5 %)	525,0 (+5,0 %)	70,1	293,8±2,9	105,65
6	65,0	525,0 (+5,0 %)	75,0	288,3±2,9	103,67
7	69,9 (+ 7,5 %)	500,0	95,1	283,6±2,8	101,98
Диапазон 237-251 нм					
1	65,0	500,0	100,0	646,5±6,5	100,00
2	65,0	475,0 (-5,0 %)	125,0	615,3±6,2	95,17
3	60,1 (- 7,5 %)	500,0	104,9	644,8±6,4	99,74
4	60,1 (- 7,5 %)	475,0 (-5,0 %)	129,9	613,6±6,1	94,91
5	69,9 (+ 7,5 %)	525,0 (+5,0 %)	70,1	679,4±6,8	105,09
6	65,0	525,0 (+5,0 %)	75,0	677,7±6,8	104,83
7	69,9 (+ 7,5 %)	500,0	95,1	648,2±6,5	100,26

Приведенные результаты (таблица 26) показывают, что при равном содержании обоих ингредиентов в смеси интегральная интенсивность, рассчитанная для всего диапазона длин волн (220-320) нм и для диапазонов, соответствующих максимумам поглощения каждого компонента, адекватно отражает изменение в их дозировках. При существенной разнице в содержании ингредиентов для предварительной оценки их количественного содержания в смеси оптимальным является расчет интегральной интенсивности в области максимального

поглощения для каждого компонента. Независимо от диапазона длин волн, использованного для расчёта интегральной интенсивности, результаты количественного содержания укладываются в  $(100,0 \pm 5,0) \%$ .

Результаты анализа некоторых серийно выпускаемых ГЛС (таблеток) по величине интегральной интенсивности представлены в таблице 27.

Таблица 27

Результаты анализа некоторых двухкомпонентных готовых лекарственных средств (таблеток)

Лекарственное средство и производитель	Серия	So	Si (n=3)	Содержание, %	Допустимые пределы по площади
Мигрениум ОАО "БИОХИМИК"	021015	2464,1	2017,37	97,81	1856,3 – 2411,7
	1470917		2049,76	99,38	
	1171118		2109,98	102,3	
Мигренол® «Four Ventures Enterprises»	17C065		1635,1	98,07	1500,6 – 1834,0

Полученные результаты показывают, что количественное содержание лекарственных веществ находится в пределах нормы  $100,0 \pm 10,0\%$  [3]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что значение интегральной интенсивности может использоваться для анализа двухкомпонентных лекарственных средств как показатель подлинности и предварительного характеристики количественного содержания.

Таким образом, на основании проведённых исследований некоторых модельных смесей, содержащих аскорбиновую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, кофеин и парацетамол, установлено, что суммарные УФ-спектры представляют собой аддитивные кривые полос поглощения с миграцией максимумов поглощения в зависимости от соотношения входящих ингредиентов, появлением плато, плеч или перегибов в различных интервалах длин волн.

При этом они носят индивидуальный (уникальный) характер, отражая изменение формы, положения максимумов и интенсивности поглощения в зависимости от соотношения АФС. Из этого следует, что суммарные УФ-спектры вполне могут служить показателем подлинности лекарственного средства.

На основании проведённых исследований предлагаем устанавливать подлинность ГЛС сложного состава сравнением характеристик суммарных УФ-спектров анализируемых многокомпонентных ГЛС с УФ-спектрами многокомпонентных стандартных образцов состава. Указанные многокомпонентные стандартные образцы должны содержать нормативные количества всех АФС, вспомогательных веществ и наполнителей, входящих в состав исследуемого ГЛС. Использование многокомпонентных стандартных образцов для оценки

чистоты описано в некоторых НД, например, фармакопейная статья на «Спирт этиловый 95, 96 %» ФС.2.1.0036.15.

Для установления подлинности исследуемого ГЛС по суммарному УФ-спектру в нормативном документе необходимо приводить УФ-спектр соответствующего стандартного образца состава. Одновременно в НД следует приводить методику приготовления анализируемого раствора с указанием навески, растворителя, разведения и интервалов аналитических длин волн.

Указанный подход позволит значительно упростить определение подлинности ГЛС сложного состава и сократить длительность анализа за счёт исключения операций по разделению ингредиентов.

### Выводы по главе 3

1. Экспериментально подтверждено, что суммарные УФ-спектры двух- и трёхкомпонентных смесей АФС являются объективной характеристикой, отражающей особенности поглощения ингредиентов. Это позволяет использовать суммарный УФ-спектр в качестве характеристики подлинности ГЛС наряду с другими способами идентификации. При этом суммарный УФ-спектр поглощения как результат наложения полос поглощения входящих АФС зависит от расстояния между их максимумами поглощения, удельного показателя поглощения и массовых долей в смеси.

2. Для использования суммарных УФ-спектров для установления подлинности многокомпонентных ГЛС важен подбор растворителя, позволяющего исключить непостоянство суммарного спектра из-за взаимного влияния кислотно-основных свойств АФС на характер поглощения друг друга. Установлено, что при анализе извлечений из твердых ГЛС сложного состава поглощением сопутствующих веществ можно пренебречь, так как оптическая плотность вспомогательных веществ в исследуемой области достаточно низка даже при концентрации 0,001% и практически не сказывается на суммарном спектре.

3. Установлено, что максимумы основных полос поглощения АФС на вторых производных от суммарных УФ-спектров проявляются при тех же длинах волн, что и на исходных спектрах. При этом абсолютное значение оптической плотности в максимумах поглощения возрастает или уменьшается как на суммарных спектрах, так и на производных спектров в зависимости от массовых долей ингредиентов в смеси. При некоторых соотношениях ингредиентов на производных спектрах проявляются скрытые максимумы, отсутствующие на УФ-спектрах индивидуальных АФС, что может служить дополнительной характеристикой их подлинности и качественного состава лекарственных средств.

4. Проведена валидационная оценка методики количественного определения с помощью интегральной интенсивности для индивидуальных субстанций аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, кофеина и парацетамола, а также для модельных смесей кофеина и парацетамола при 5 разных концентрациях. Установлено, что величина интегральной интенсивности смеси является аддитивной как результат суммирования значений интегральных интенсивностей индивидуальных веществ (отличается от аналогичного показателя, рассчитанного на примере модельных смесей, менее чем на 1%). Валидационной оценкой подтверждено, что интегральная интенсивность является устойчивой и воспроизводимой характеристикой и может быть пригодной для использования в аналитических лабораториях для оценки качества одно- и двухкомпонентных ГЛС.

5. На примере некоторых серийно выпускаемых однокомпонентных («Парацетамол» и «Ацетилсалициловая кислота») и двухкомпонентных («Мигренол» и «Мигрениум») таблетках

показана применимость величины интегральной интенсивности для оценки качества ГЛС по подлинности и количественному содержанию АФС. При анализе двухкомпонентных таблеток нужно учитывать, что минорный компонент не вносит ощутимого вклада в значение интегральной интенсивности. Поэтому при существенном различии в количественном содержании ингредиентов метод установления подлинности двухкомпонентных ЛС по величине интегральной интенсивности может использоваться как предварительный.

6. Экспериментально установлено, что при использовании для анализа растворов исследуемых образцов с концентрацией 0,001% чувствительность определения минорных ингредиентов составила 20%.

7. Возможными ограничениями использования суммарных УФ-спектров для установления подлинности многокомпонентных готовых лекарственных средств могут быть нарушения аддитивности светопоглощения и интегральной интенсивности вследствие химического взаимодействия ингредиентов, существенной разницы в значениях показателей поглощения АФС при малом содержании отдельных ингредиентов, близости максимумов поглощения отдельных АФС.

8. Разработаны методические указания по идентификации состава некоторых многокомпонентных твердых ГЛС с помощью суммарных УФ-спектров и результатов их математической обработки путём сравнения соответствующих спектральных характеристик испытуемых лекарственных средств и многокомпонентных стандартных образцов (Приложение Е).

## **ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ УСТАНОВЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ**

В фармацевтическом анализе для установления подлинности, оценки чистоты и количественного определения АФС широко применяются различные варианты взаимодействия лекарственных веществ с электромагнитным излучением [1-5, 113]. Нами проведены исследования по установлению подлинности ингредиентов в некоторых ГЛС сложного состава с помощью суммарных ИК-спектров.

Инфракрасная область (ИК-область) охватывает электромагнитное излучение в диапазоне длин волн (0,78-400) мкм. Она подразделяется на ближнюю (от 780 нм до 2500 нм или от 0,78 до 2,5 мкм); среднюю (от 4000 до 400 см<sup>-1</sup> или от 2,5 мкм до 25 мкм) и дальнюю (от 25 мкм до 400 мкм) ИК-области. Нами для анализа использована средняя ИК-область.

Каждое вещество имеет характерный ИК-спектр, особенно в области «отпечатков пальцев». В НД описаны методики установления подлинности АФС в монопрепаратах методом ИК-спектроскопии, не требующие сложной предварительной пробоподготовки, если сопутствующие вещества не имеют полос поглощения в используемой ИК-области. Однако ИК-спектры многокомпонентных ГЛС являются результатом наложения полос поглощения отдельных ингредиентов. В таких случаях в НД приведены варианты пробоподготовки исследуемых ГЛС для выделения АФС и последующей идентификации методом ИК-спектроскопии [1-3].

Нами предпринята попытка использовать суммарный ИК-спектр как показатель подлинности ГЛС без разделения ингредиентов для возможного включения в фармакопейную статью или первичный скрининговый тест при сомнении в качестве лекарственного средства.

Основой послужила предпосылка, что состав и соотношение компонентов лекарственного средства влияют на профиль суммарного ИК-спектра. При стандартном составе и технологии профиль должен быть примерно одинаковым для различных серий препарата одного производителя. В то же время профиль ИК-спектров ГЛС того же состава, но разных производителей может иметь некоторые индивидуальные особенности.

### **4.1 Изучение ИК-спектров поглощения действующих веществ объектов исследования**

Предварительно для изучения возможности установления подлинности действующих веществ некоторых твердых ГЛС были получены ИК-спектры в области (4000-400) см<sup>-1</sup> в дисках калия бромида следующих АФС: аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, кофеина, парацетамола, соответствующих требованиям НД (рис. 33-36).

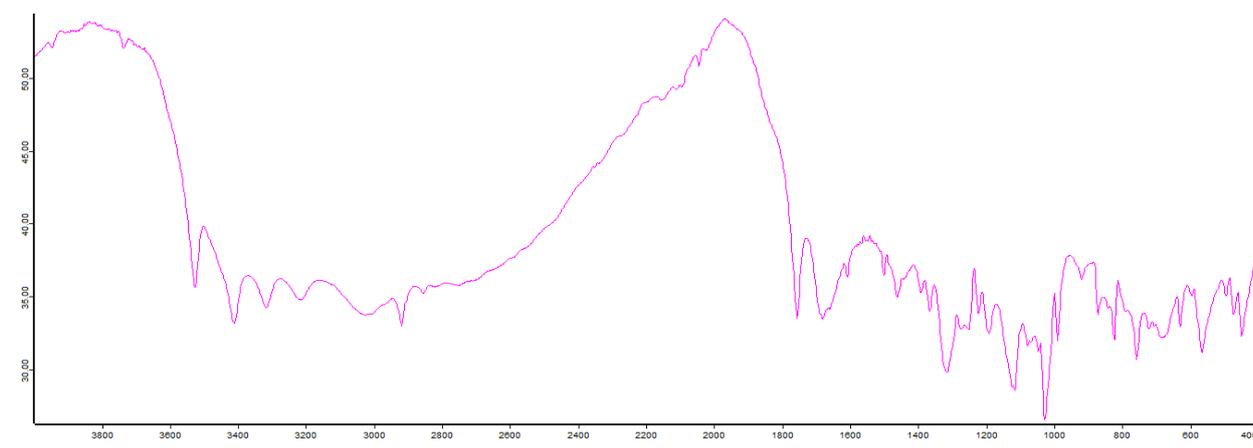


Рисунок 33. ИК-спектр аскорбиновой кислоты в диске калия бромида.

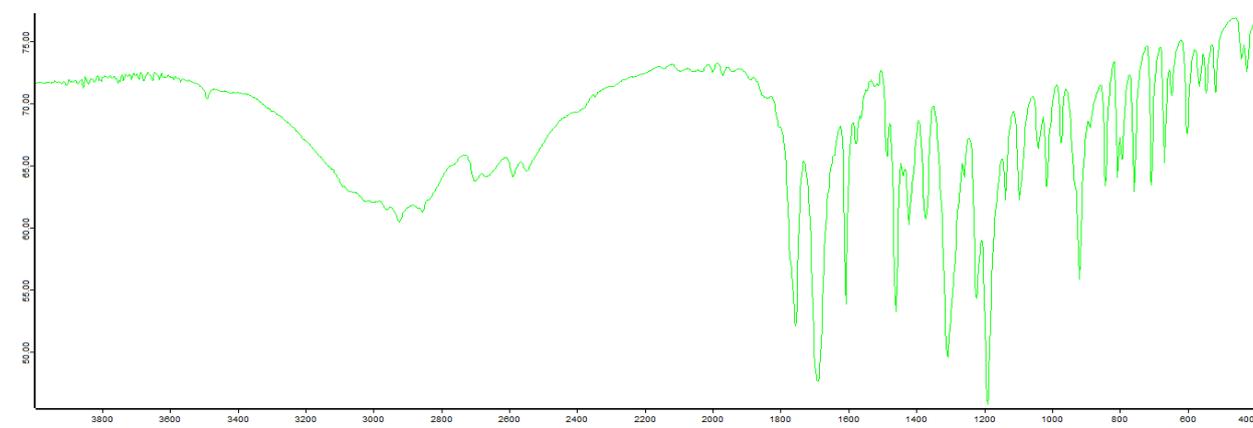


Рисунок 34. ИК-спектр ацетилсалициловой кислоты в диске калия бромида.

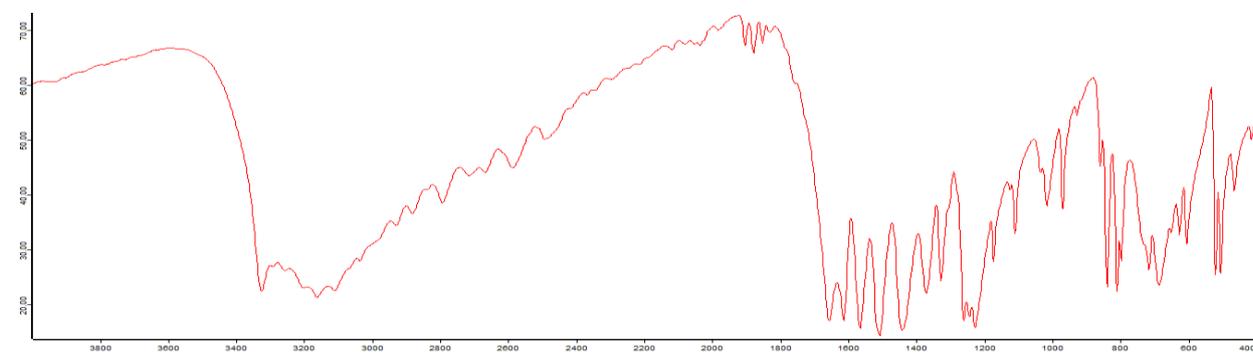


Рисунок 35. ИК-спектр парацетамола в диске калия бромида.

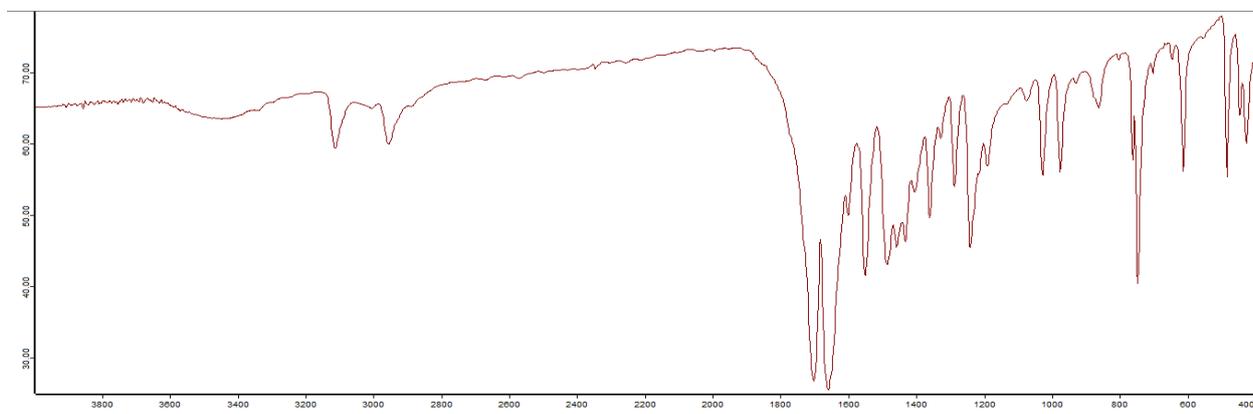


Рисунок 36. ИК-спектр кофеина в диске калия бромида.

Критерием подлинности служило совпадение полос поглощения ИК-спектров стандартных образцов и АФС по положению и относительным интенсивностям. Характеристики специфичности АФС приведены в таблице 28.

Таблица 28

## Максимумы поглощения фармацевтических субстанций

Фармацевтическая субстанция	Максимумы поглощения $\lambda$ , $\text{см}^{-1}$
Аскорбиновая кислота	3736, 3526, 3410, 3316, 3216, 3027, 2918, 2854, 2043, 1754, 1679, 1658, 1606, 1499, 1460, 1390, 1364, 1314, 1274, 1249, 1221, 1189, 1121, 1113, 1076, 1044, 1026, 988, 917, 869, 840, 821, 790, 755, 720, 703, 682, 628, 593, 563, 492, 470, 448
Ацетилсалициловая кислота	3490, 2922, 2854, 2834, 2699, 2668, 2587, 2547, 2141, 2095, 2058, 2031, 1998, 1968, 1939, 1838, 1754, 1689, 1605, 1575, 1519, 1484, 1458, 1438, 1419, 1370, 1306, 1256, 1220, 1187, 1135, 1094, 1038, 1012, 970, 916, 885, 840, 803, 790, 755, 704, 666, 644, 598, 562, 542, 515, 438, 423
Кофеин	3449, 3112, 2955, 1700, 1656, 1599, 1549, 1484, 1456, 1430, 1402, 1358, 1326, 1286, 1239, 1188, 1072, 1025, 973, 926, 860, 800, 759, 745, 700, 644, 610, 481, 444, 424
Парацетамол	3325, 3290, 3257, 3202, 3161, 3110, 3034, 2930, 2880, 2793, 2714, 2666, 2585, 2493, 2035, 1902, 1877, 1851, 1829, 1654, 1612, 1563, 1506, 1440, 1369, 1326, 1259, 1242, 1225, 1171, 1123, 1107, 1032, 1016, 968, 925, 857, 837, 808, 796, 713, 684, 648, 624, 603, 518, 503, 463, 413

Из таблицы 28 следует, что ИК-спектры аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, кофеина и парацетамола характеризует набор полос поглощения, определенным образом расположенных при всех длинах волн и, особенно, в области «отпечатков пальцев» (от  $2000 \text{ см}^{-1}$  до  $400 \text{ см}^{-1}$ ). Эти индивидуальные особенности ИК-спектров были использованы для обнаружения фармацевтических субстанций в объектах исследования.

Интерпретация основных максимумов поглощения ИК-спектров по функциональным группам представлена в таблице 29 [114].

Таблица 29

Интерпретация полос поглощения ИК-спектров аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, кофеина, парацетамола.

№ п/п	Субстанция	Тип колебания	Значения частот полос поглощения, см <sup>-1</sup>	
			Табличные значения	Найдены в ИК-спектре
1	<i>Аскорбиновая кислота</i>	<b><u>Лактонное кольцо</u></b>		
		$\nu$ C = O ( $\alpha, \beta$ -ненасыщенный лактон);	1760-1740	1750
		$\nu$ C = C (алкен в лактонном кольце);	1680-1620	1680
		$\nu$ C–H (алифатическая)	2962-2853	2900
		$\delta$ CH – (алифатическая) асимметричная	1485-1430	1450
		$\delta$ CH – (алифатическая) симметричная	1380-1340	1380
		$\nu$ C – O – H (в лактонном кольце) асимметричная	1320-1211	1320
		$\nu$ C – O – H (в лактонном кольце) симметричная	1150-1060	1100
		= C – OH (в лактонном кольце) валентная	3500-3100	3526
		= C – OH (в лактонном кольце) деформационная	1050-1100	1174
		<b><u>Спиртовый гидроксил</u></b>		
		$\nu$ OH (свободные)	3600-3200	3540; 3420; 3340; 3220
		$\nu$ OH (связанная)	3550-3200	3550
		$\delta$ OH	1420-1340	1340
		<b><u>Алифатический спирт</u></b>		
		$\nu$ C – O (первичная)	1050-1010	1050
$\delta$ C – O (первичная)	1350-1260	1280		
$\nu$ C – O (вторичная)	1150-1080	1150		
$\delta$ C – O (вторичная)	1350-1260	1280		
$\nu$ CH (алифатическая)	2860-3000	2910		
$\delta$ CH (алифатическая)	1485-1430	1480		
2	<i>Ацетилсалициловая кислота</i>	<b><u>Ароматическое кольцо</u></b>		
		$\nu$ C–H (ароматическая)	3000-3100	3000
		$\nu$ – C=C– (скелетного кольца)	1600-1580	1600
		$\delta$ C–H (ароматическая ортодизамещённая)	770-735	750
		<b><u>Карбоксильная группа</u></b>		
		$\nu$ C=O (в COOH)	1900-1600	1700
		$\nu$ C– O – (в COOH)	1320-1211	1200
		$\nu$ OH – (в COOH; наложение)	2700– 2500	2700
<b><u>Сложноэфирная группа</u></b>				
$\nu$ C– O – (сложноэфирной группы)	1320-1210	1300		
$\nu$ CO – O – (сложноэфирная группа)	1750-1730	1750		

№ п/п	Субстанция	Тип колебания	Значения частот полос поглощения, см <sup>-1</sup>	
			Табличные значения	Найдены в ИК-спектре
2	<b>Ацетилсалициловая кислота (продолжение)</b>	<b><u>Алифатическая группа</u></b> ν СН – (в группе СН <sub>3</sub> ) δ С–Н – (группе СН <sub>3</sub> ) симметричная; δ С–Н – (группе СН <sub>3</sub> ) асимметричная	2960-2870 1400-1350 1460-1440	2850 1380 1450
3	<b>Кофеин</b>	<b><u>Ароматическое кольцо пурина</u></b> ν С–Н (ароматическая) ν колебания кольца δ С–Н (ароматическая) ν С=C (сопряжённая с С=О) ν С=О ν О=C–N= (третичный амид) ν –N= (ароматический амин) <b><u>Алифатические С–Н (СН<sub>3</sub>)</u></b> ν С–Н (алифатическая) δ С–Н (алифатическая) симметричная δ С–Н (алифатическая) асимметричная	~ 3030 1580-1520 875-775 ~ 1625 1690-1660 1670-1630 1360-1310 2960-2870 1400-1350 1460-1440	3100 1580 750 1650 1700 1660 1280 2900 1350 1420
4	<b>Парацетамол</b>	<b><u>Фенольный гидроксил</u></b> ν О–Н (свободная) ν О–Н (связанная) ν С–О δ (О–Н) <b><u>Амидная группировка</u></b> ν С = О (I амидная полоса); ν NH (свободная); ν NH (связанная); δ NH (II амидная полоса) <b><u>Алкильный радикал</u></b> ν СН (алифатическая) δ СН (алифатическая) асимметричная δ СН (алифатическая) симметричная <b><u>Ароматическое кольцо</u></b> ν С–Н (ароматическая) ν С=C (ароматическое кольцо) δ С–Н (ароматическая) п-дизамещённая	3700-3600 (узкая) 3500 – 3200 (широкая) 1200-1150 1410-1310 1700 – 1630 3500 – 3400 3350 – 3140 1620-1510 2860-3000 1485-1430 1380-1340 3100-3000 1610-1590; 1500-1450 840-810	3300 3100 1250 1440 1660 – 3150 1620 3040 1380 1350 3100 1580 800; 830

По нашему мнению, полосы поглощения вспомогательных веществ могут проявляться на суммарном ИК-спектре и затруднять их интерпретацию. Изучение ИК-спектров вспомогательных веществ анализируемых нами ГЛС: лимонной кислоты, порошка какао-бобов и др. (рис. 37, Приложение В – рис. 1В-17В) показало, что они также имеют определённый набор полос поглощения при всех длинах волн, в том числе и в области «отпечатков пальцев» (от 2000 до 400  $\text{см}^{-1}$ ) АФС (табл. 30). Поэтому их присутствие необходимо учитывать при интерпретации суммарных ИК-спектров объектов исследования.

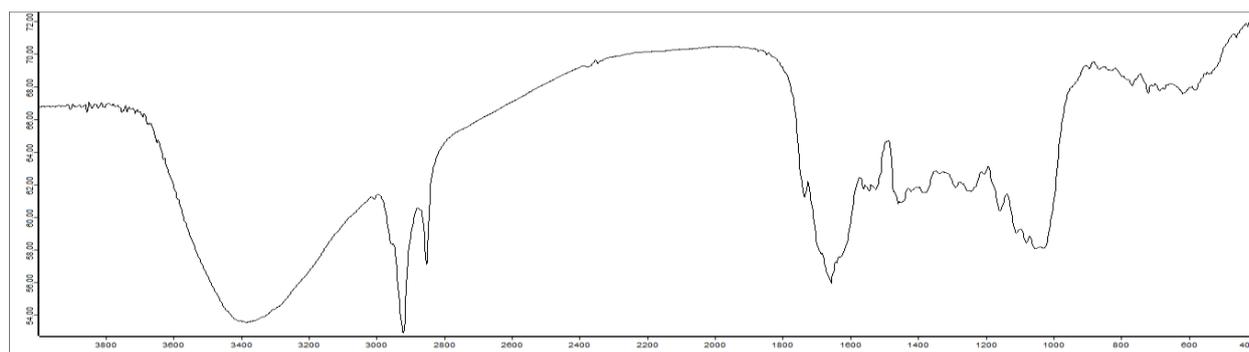


Рисунок 37. ИК-спектр порошка какао-бобов в диске калия бромиде.

Таблица 30

Характеристики ИК-спектров вспомогательных веществ  
(в диске калия бромиде и между дисками калия бромиде)

Вспомогательное вещество	Максимумы поглощения $\lambda$ , $\text{см}^{-1}$
Порошок какао-бобов	3385, 2919, 2851, 1734, 1655, 1560, 1542, 1522, 1457, 1420, 1376, 1286, 1240, 1200, 1156, 1108, 1077, 1050, 890, 862, 764, 718, 684, 616
Лимонная кислота	3497, 3449, 3291, 2994, 2980, 2960, 2923, 2771, 2643, 2564, 1754, 1746, 1705, 1430, 1392, 1360, 1340, 1320, 1308, 1293, 1242, 1217, 1197, 1177, 1142, 1081, 1053, 944, 904, 881, 820, 782, 695, 641, 600, 549, 506, 425
Полисорбат 80	3451, 2924, 2861, 1959, 1736, 1647, 1459, 1350, 1324, 1298, 1249, 1111, 996, 950, 884, 848, 724, 525
Пропиленгликоль	3357, 2971, 2930, 2879, 2080, 1655, 1459, 1412, 1378, 1333, 1290, 1232, 1138, 1079, 1044, 991, 924, 839, 803, 659, 524, 479
Кальция стеарат	3444, 2956, 2917, 2850, 1576, 1542, 1471, 1434, 1113, 720
Магния стеарат	3449, 2957, 2917, 2850, 1579, 1466, 1114, 879, 722
Стеариновая кислота	3423, 2956, 2918, 2849, 1703, 1472, 1464, 1432, 1411, 1347, 1330, 1312, 1296, 1249, 1227, 1206, 1187, 1100, 934, 720, 689, 547, 438
Повидон	2923, 1656, 1547, 1493, 1461, 1422, 1374, 1316, 1287, 1228, 1168, 1073, 1020, 933, 895, 845, 735, 649, 573, 473
Кроссповидон	2923, 1656, 1547, 1493, 1461, 1422, 1374, 1316, 1287, 1228, 1168, 1073, 1020, 933, 895, 845, 735, 649, 573, 473
Крахмал картофельный	3422, 2930, 1652, 1459, 1421, 1370, 1242, 1159, 1082, 1016, 995, 929, 860, 764, 709, 605, 574, 526, 437
Крахмал кукурузный	3421, 2928, 1648, 1459, 1420, 1368, 1242, 1159, 1082, 1015, 994, 928, 860, 764, 708, 605, 574, 525, 437
Полиэтиленгликоль 6000	3474, 2947, 2887, 2741, 2695, 2508, 2385, 2348, 2238, 2166, 2099, 1996, 1795, 1579, 1468, 1413, 1360, 1343, 1281, 1149, 1108, 1060, 962, 948, 842, 580, 529, 509

Вспомогательное вещество	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>
Микрокристаллическая целлюлоза	3411, 2900, 2139, 1638, 1431, 1372, 1338, 1319, 1282, 1235, 1165, 1113, 1059, 1032, 897, 669, 612, 559, 434
Гидроксипропил метил целлюлоза	3457, 2981, 2891, 1637, 1466, 1378, 1342, 1319, 1281, 1149, 1112, 1061, 946, 841, 818, 569, 473
Кроскармеллоза	3424, 2920, 1179, 1609, 1508, 1421, 1375, 1327, 1266, 1240, 1054, 1019, 897, 704, 669, 577
Тальк	3677, 3661, 3582, 3423, 1918, 1813, 1671, 1018, 670, 465
Колликут МАЕ 30ДП	2979, 2929, 1731, 1469, 1451, 1383, 1351, 1257, 1178, 1161, 1128, 1022, 949, 852, 815, 523

#### 4.2 Использование суммарных ИК-спектров для установления подлинности ингредиентов двухкомпонентных лекарственных средств

Для изучения возможности идентификации многокомпонентных ГЛС по суммарным ИК-спектрам были приготовлены модельные смеси парацетамола и кофеина, аскорбиновой кислоты и парацетамола в соотношениях 0,50:0,50, 0,33:0,66, 0,25:0,75, 0,66:0,33, 0,75:0,25. Для указанных сочетаний предварительно выявлены полосы поглощения индивидуальных АФС, свободные от наложения поглощения сопутствующих ингредиентов (табл. 31).

Таблица 31

##### Характеристика ИК-спектров некоторых фармацевтических субстанций

Сочетание	АФС	Свободные полосы поглощения (от второго компонента) $\lambda$ , см <sup>-1</sup>
Кофеин – парацетамол	Кофеин	2955, 1700, 1599, 1549, 1484, 1456, 1430, 1402, 1358, 1286, 1188, 1072, 1025, 926, 860, 800, 759, 745, 700, 610, 481, 444, 424.
	Парацетамол	3325, 3290, 3257, 3202, 3161, 2930, 2880, 2793, 2714, 2666, 2585, 2493, 2035, 1902, 1877, 1851, 1829, 1612, 1563, 1506, 1440, 1369, 1259, 1225, 1171, 1123, 1107, 1032, 1014, 925, 857, 837, 808, 796, 713, 684, 624, 603, 518, 503, 463, 413.
Аскорбиновая кислота – парацетамол	Аскорбиновая кислота	3736, 3526, 3410, 3316, 3216, 2854, 1754, 1679, 1460, 1390, 1314, 1274, 1249, 1189, 1076, 1044, 1026, 988, 869, 821, 790, 755, 703, 593, 563, 492, 446.
	Парацетамол	3325, 3290, 3257, 3202, 3161, 3110, 2880, 2793, 2714, 2666, 2585, 2493, 1902, 1877, 1851, 1829, 1563, 1440, 1326, 1259, 1242, 1171, 1032, 1014, 968, 857, 808, 648, 603, 518, 503, 413.

Результаты определения подлинности АФС по свободным полосам поглощения на суммарных ИК-спектрах представлены на примере некоторых модельных смесей (рис. 32, Приложение В – рис. 18В-26В) и обобщены в таблице 32 (Приложение 2 – продолжение таблицы 32). Установлено, что для каждого сочетания АФС в модельной смеси на суммарных ИК-спектрах стабильно проявляются полосы отдельных АФС, свободные от наложения поглощения сопутствующих ингредиентов. При этом разрешение отдельных полос поглощения существенно зависит от соотношения ингредиентов в смеси (таблица 32).

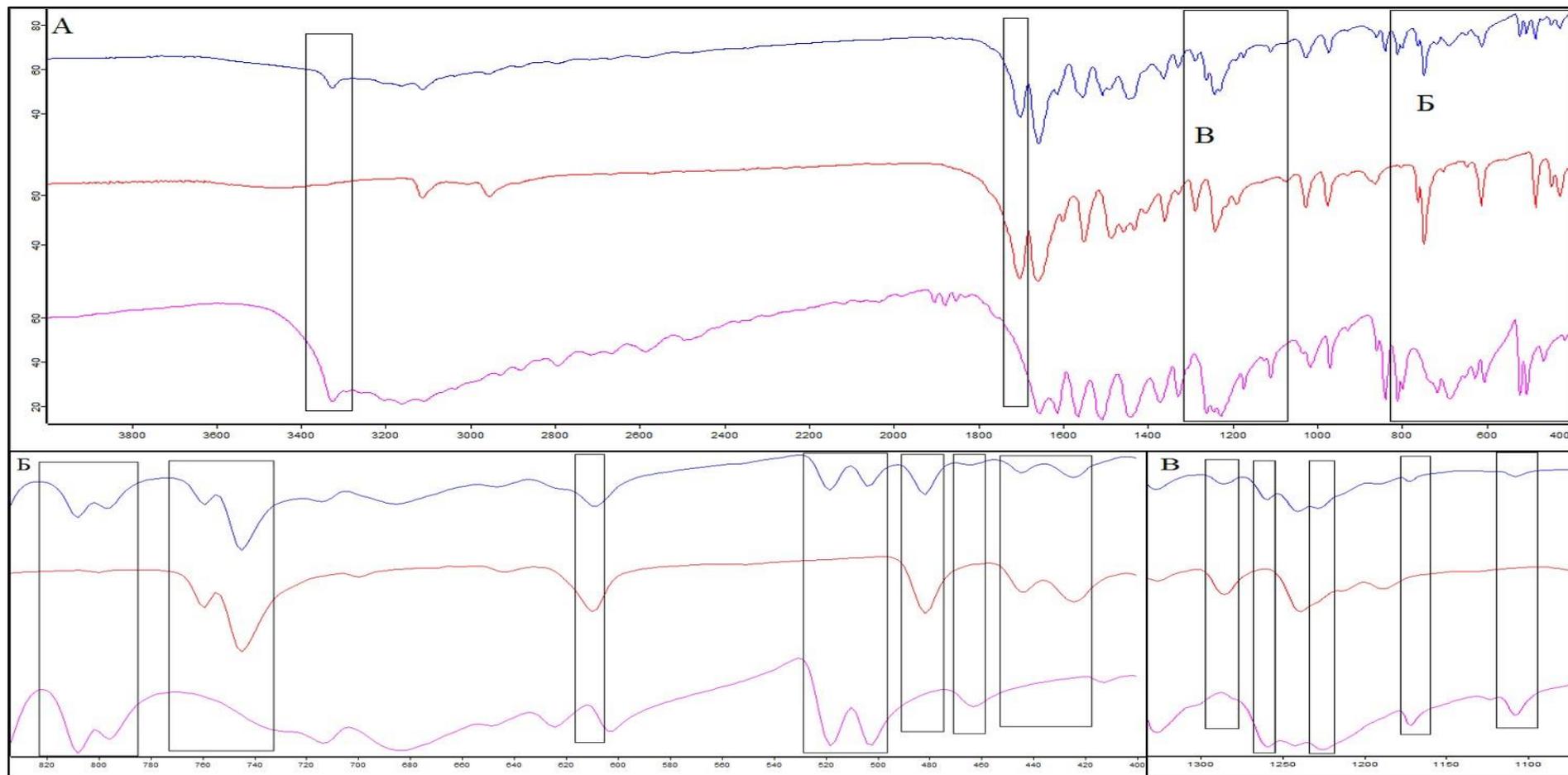


Рисунок 38. ИК-спектры модельной смеси кофеин-парацетамол 0,50:0,50 (синий), кофеина (красный), парацетамола (розовый): А – интервал (4000-400) см<sup>-1</sup>, Б – увеличенный участок (820-400) см<sup>-1</sup>, В – увеличенный участок (1350-1050) см<sup>-1</sup>.

Полосы поглощения ИК-спектров модельных смесей и соотношение их с полосами поглощения действующих веществ

	Соотношение	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотношение полос поглощения	
Кофеин – Парацетамол	0,50:0,50	3326, 3290, 3257, 3202, 3162, 3112, 3034, 2957, 2880, 2794, 2716, 2667, 2586, 2495, 1904, 1877, 1853, 1699, 1655, 1612, 1552, 1506, 1487, 1442, 1360, 1327, 1285, 1260, 1240, 1228, 1191, 1172, 1107, 1025, 971, 926, 858, 837, 808, 797, 759, 745, 714, 686, 647, 609, 518, 503, 482, 464, 444, 424	2957, 1699, 1552, 1487, 1360, 1285, 1191, 1025, 759, 745, 609, 482, 444, 424	Кофеин
			3326, 3290, 3257, 3202, 3162, 3034, 2880, 2794, 2716, 2667, 2586, 2495, 1904, 1877, 1853, 1612, 1506, 1442, 1327, 1260, 1228, 1172, 1107, 837, 808, 714, 686, 518, 503, 464	Парацетамол
	0,33:0,66	3325, 3290, 3257, 3201, 3162, 3112, 3033, 2957, 2882, 2794, 2716, 2667, 2586, 2494, 1903, 1877, 1851, 1700, 1655, 1611, 1563, 1506, 1441, 1362, 1327, 1285, 1259, 1241, 1227, 1172, 1125, 1108, 1024, 970, 926, 857, 837, 808, 796, 759, 745, 714, 686, 648, 624, 607, 518, 503, 482, 464, 444, 425	2957, 1700, 1362, 1285, 1024, 759, 745, 482, 444, 425	Кофеин
				3325, 3290, 3257, 3201, 3162, 3033, 2882, 2794, 2716, 2667, 2586, 2494, 1903, 1877, 1851, 1611, 1563, 1506, 1441, 1327, 1259, 1227, 1172, 1125, 1108, 837, 808, 714, 686, 624, 518, 503, 464
	0,25:0,75	3325, 3291, 3257, 3202, 3162, 3111, 3034, 2930, 2881, 2794, 2715, 2667, 2586, 2493, 1902, 1877, 1851, 1699, 1655, 1611, 1563, 1506, 1441, 1368, 1327, 1283, 1259, 1242, 1227, 1172, 1124, 1108, 1016, 969, 925, 857, 837, 808, 796, 759, 744, 714, 686, 649, 625, 605, 518, 503, 482, 463, 445, 425	1699, 1283, 759, 744, 482, 445, 425	Кофеин
				3325, 3291, 3257, 3202, 3162, 3034, 2930, 2881, 2794, 2715, 2667, 2586, 2493, 1902, 1877, 1851, 1611, 1563, 1506, 1441, 1368, 1327, 1259, 1227, 1172, 1124, 1108, 1016, 837, 808, 714, 686, 625, 605, 518, 503, 463
	0,66:0,33	3326, 3293, 3257, 3162, 3112, 3035, 2956, 2882, 2795, 2716, 2668, 2583, 2495, 1700, 1656, 1612, 1550, 1506, 1487, 1432, 1405, 1360, 1327, 1286, 1259, 1240, 1190, 1172, 1108, 1073, 1025, 972, 926, 858, 837, 808, 796, 759, 745, 715, 686, 645, 610, 518, 503, 482, 463, 444, 425	2956, 1700, 1550, 1487, 1432, 1405, 1360, 1286, 1240, 1190, 1073, 1025, 759, 745, 610, 482, 444, 425	Кофеин
				3326, 3293, 3257, 3162, 3035, 2882, 2795, 2716, 2668, 2583, 2495, 1612, 1506, 1259, 1172, 1108, 837, 808, 715, 686, 518, 503, 463
	0,75:0,25	3327, 3112, 2955, 2885, 1700, 1656, 1600, 1550, 1486, 1454, 1431, 1403, 1359, 1327, 1286, 1261, 1239, 1189, 1107, 1072, 1025, 973, 928, 859, 837, 808, 759, 745, 699, 686, 645, 610, 518, 503, 492, 444, 424	2955, 1700, 1600, 1550, 1487, 1454, 1431, 1403, 1359, 1327, 1286, 1239, 1189, 1072, 1025, 759, 745, 699, 610, 492, 444, 424	Кофеин
				3327, 2885, 1261, 1107, 837, 808, 686, 518, 503

Установлено, что для всех использованных сочетаний и соотношений веществ на суммарных ИК-спектрах имеются полосы, свободные от наложения поглощения сопутствующих ингредиентов. При этом на разрешение отдельных полос поглощения существенно влияет соотношение ингредиентов в смеси (таблица 32).

При соотношениях ингредиентов 0,50:0,50 на суммарных ИК-спектрах всех модельных смесей отчётливо прослеживаются полосы поглощения каждого ингредиента (рис. 38, 22В). При соотношениях ингредиентов 0,33:0,66 (рис. 18В, 20В, 23В, 25В) и 0,25:0,75 (рис. 19В, 21В, 24В, 26В) суммарные ИК-спектры имеют форму превалирующего ингредиента, но на нём все еще четко видны отдельные свободные полосы поглощения второго компонента.

В ряде случаев даже при большой разнице в массовой доле ингредиентов в смеси суммарный ИК-спектр имеет черты обоих ингредиентов. Так в ИК-спектре модельной смеси аскорбиновая кислота – парацетамол при соотношении 0,75:0,25 проявляется большое количество полос поглощения парацетамола (рис. 26В), несмотря на значительно меньшую массовую долю. Следовательно, разрешение полос поглощения отдельных ингредиентов на суммарном ИК-спектре зависит не только от качественного состава смеси, но и от количественного (массовой доли), а также от величины пропускания каждого ингредиента.

В целом на примере суммарных ИК-спектров модельных двухкомпонентных смесей показано, что в качестве показателя подлинности можно использовать как весь суммарный спектр, так и его отдельные участки, на которых прослеживаются полосы фармацевтических субстанций, свободные от наложения поглощения сопутствующих ингредиентов.

Результаты апробированы на модельных смесях парацетамола и аскорбиновой кислоты, аналогичных по составу таблеткам «Парацетамол Экстратаб», и серийно выпускаемых таблетках «Парацетамол Экстратаб» (рис. 39 и табл. 33).

Таблица 33

Идентификация АФС в модельных смесях и таблетках «Парацетамол Экстратаб» по суммарным ИК-спектрам

Образец	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотнесение полос поглощения	
Модельная смесь без АФС	3422, 2918, 2852, 2166, 1968, 1701, 1655, 1609, 1559, 1543, 1512, 1466, 1361, 1343, 1281, 1243, 1147, 1109, 1060, 963, 841, 796, 761, 719, 670, 608, 577, 527, 505, 435, 420	2918, 2852, 1701, 719	Стеариновая кислота
		1243, 761, 608	Крахмал кукурузный
		2166, 1362, 1144, 963, 505	Макрогол 6000
		1144	Гипромеллоза
Модельная смесь без вспомогательных веществ	3526, 3408, 3325, 3203, 3162, 3111, 3035, 2881, 2794, 2715, 2587, 2494, 1902, 1877, 1851, 1754, 1654, 1611, 1564, 1506, 1441, 1370, 1327, 1260, 1243, 1226, 1172, 1142, 1124, 1108, 1078, 1027, 1016, 990, 969, 925, 857, 837, 808, 796, 714, 686, 650,	3526, 3408, 1754, 1078, 1027, 990, 449	Аскорбиновая кислота
		3325, 3203, 3162, 3111, 3035, 2881, 2794, 2715, 2587, 2494, 1902, 1877, 1851, 1654, 1611, 1563, 1506, 1441, 1370, 1327, 1260, 1243, 1226, 1172, 1108, 1016, 969, 925, 857, 808, 796,	Парацетамол

Образец	Максимумы поглощения $\lambda$ , $\text{см}^{-1}$	Соотнесение полос поглощения	
	626, 604, 518, 503, 464, 449, 413	714, 650, 604, 518, 503, 464, 413	
Таблетки (ГЛС)	3526, 3408, 3325, 3259, 3162, 3108, 3035, 2918, 2880, 2850, 2794, 2715, 2670, 2588, 2495, 1902, 1877, 1851, 1755, 1655, 1611, 1564, 1506, 1441, 1369, 1327, 1260, 1244, 1226, 1171, 1144, 1120, 1109, 1077, 1026, 989, 968, 857, 837, 808, 796, 714, 685, 650, 626, 603, 518, 503, 464, 449, 413	3526, 3408, 1755, 1077, 1026, 989, 449	Аскорбиновая кислота
		3325, 3259, 3162, 3035, 2880, 2794, 2715, 2670, 2588, 2495, 1902, 1877, 1851, 1506, 1441, 1327, 1260, 1171, 968, 857, 808, 714, 650, 603, 518, 464, 413	Парацетамол
		2918, 2850	Стеариновая кислота
		1144	Макрогол 6000, Гипромеллоза

Полученные результаты (рис. 39 и табл. 33) показали, что суммарный ИК-спектр модельной смеси без вспомогательных веществ в основном подобен ИК-спектру таблеток «Парацетамол Экстратаб» (рисунок 39А) по всему диапазону длин волн ( $4000-400$ )  $\text{см}^{-1}$  (рис. 39 А,В,Г), за исключением некоторых полос поглощения ( $2918, 2850, 1144$   $\text{см}^{-1}$ ) (рис. 39 Б, Г), принадлежащих вспомогательным веществам.

Наличие аскорбиновой кислоты проявляется на суммарном ИК-спектре как модельной смеси, так и ГЛС (таблетки «Парацетамол Экстратаб»), в виде нескольких полос поглощения даже при соотношении АФС (1:3,33). Некоторые незначительные по величине полосы поглощения АФС теряются на суммарном ИК-спектре из-за перекрывания более интенсивными полосами сопутствующих веществ (действующих и вспомогательных).

Аналогичные результаты вклада в суммарный ИК-спектр поглощения вспомогательных веществ даже при низкой концентрации получены при анализе ГЛС «Циклоферон», содержащего меглюмина акридонатацетат (смесь N-метилглюкамина и акридонуксусной кислоты). Соотнесение полос поглощения ИК-спектров ГЛС «Циклоферон», входящих в его состав АФС (акридонуксусная кислота и N-метилглюкамин), модельной смеси вспомогательных веществ (рис. 40 и табл. 34,35,36) показало, что ИК-спектр препарата отражает аддитивность полос поглощения индивидуальных АФС (в соотношении 0,50:0,50) и может быть использован в качестве показателя подлинности ГЛС.

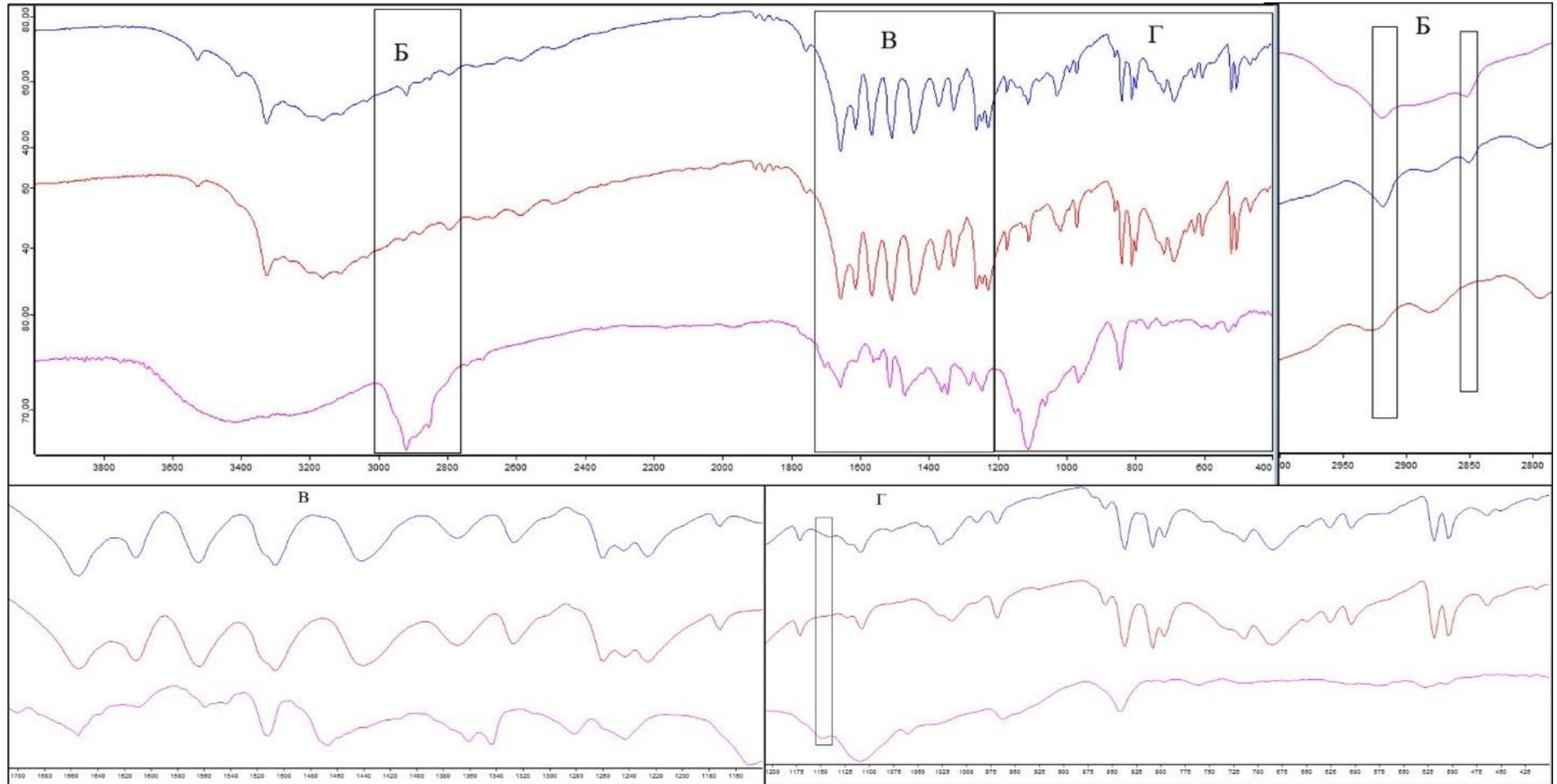


Рисунок 39. Инфракрасные спектры «Парацетамол Экстратаб» (синий), модельной смеси без ВВ (красный), модельной смеси без АФС (розовый). А – диапазон (4000-400)  $\text{см}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (3000-2800)  $\text{см}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1700-1200)  $\text{см}^{-1}$ , Г – увеличенный участок (1200-400)  $\text{см}^{-1}$ . Примечание: ВВ – вспомогательные вещества; АФС – активные фармацевтические субстанции.

## Характеристики ИК-спектров АФС, модельной смеси наполнителей и ГЛС «Циклоферон»

Испытуемый образец	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>
Акридонуксусная кислота	3433, 3002, 2790, 2706, 2589, 2505, 1963, 1758, 1724, 1609, 1589, 1558, 1500, 1462, 1414, 1380, 1351, 1317, 1291, 1278, 1217, 1203, 1184, 1141, 1110, 1068, 1044, 1001, 968, 938, 876, 812, 754, 670, 645, 624, 560, 544, 447, 408
N-метилглюкамин	3332, 3248, 2980, 2952, 2919, 2854, 2813, 2696, 1960, 1638, 1483, 1443, 1420, 1377, 1324, 1305, 1290, 1266, 1241, 1210, 1176, 1155, 1120, 1098, 1076, 1050, 1017, 972, 944, 909, 886, 866, 847, 775, 691, 651, 604, 518, 474, 407
«Циклоферон» (ГЛС)	3334, 3244, 2979, 2953, 2918, 2849, 2813, 2700, 1967, 1722, 1656, 1608, 1592, 1539, 1499, 1459, 1366, 1289, 1265, 1241, 1211, 1184, 1120, 1097, 1075, 1049, 1016, 972, 935, 910, 873, 848, 808, 755, 672, 643, 603, 571, 548, 518, 473, 406
Модельная смесь наполнителей (без АФС)	3443, 2956, 2918, 2850, 1700, 1654, 1577, 1560, 1543, 1507, 1491, 1465, 1437, 1375, 1320, 1288, 1261, 1240, 1110, 1022, 838, 809, 745, 670, 651, 610, 570, 519, 482

Таблица 35

## Соотнесение полос поглощения суммарного ИК-спектра модельной смеси вспомогательных веществ (без АФС)

Вспомогательное вещество	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>
Полисорбат 80	2918, 1654, 1465, 1320, 1110, 519
Пропиленгликоль	1654, 1465, 1373, 1288, 838, 809, 670, 519, 482
Кальция стеарат	3443, 2956, 2918, 2850, 1654, 1577, 1543, 1465, 1437, 1110
Повидон	2918, 1654, 1543, 1491, 1465, 1373, 1320, 1288, 1022, 745, 651, 570
Гидроксипропилметилцеллюлоза	1465, 1373, 1320, 1110, 838
Колликут МАЕ 30ДП	1469, 1261, 1022, 809, 519

Таблица 36

## Соотнесение полос поглощения суммарного ИК-спектра ГЛС «Циклоферон»

Компонент	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>
Акридонуксусная кислота	1967, 1722, 1608, 1592, 1499, 935, 873, 755, 643, 548
N-метилглюкамин	3334, 3242, 2979, 2813, 2700, 1211, 1120, 1097, 1075, 1016, 910, 848, 603, 473
Кальция стеарат	2850, 1539
Пропиленгликоль	1656
Повидон	1656, 1366, 570

В целом установлено, что суммарные ИК-спектры носят индивидуальный характер в зависимости от состава и соотношения ингредиентов и может использоваться как показатель подлинности ГЛС по содержанию АФС. Одновременно на суммарном ИК-спектре ГЛС проявляются полосы поглощения вспомогательных веществ даже при низкой массовой доле. Это обстоятельство может быть использовано для выявления фальсификации продукции как маркер подлинности ГЛС соответствующего производителя.

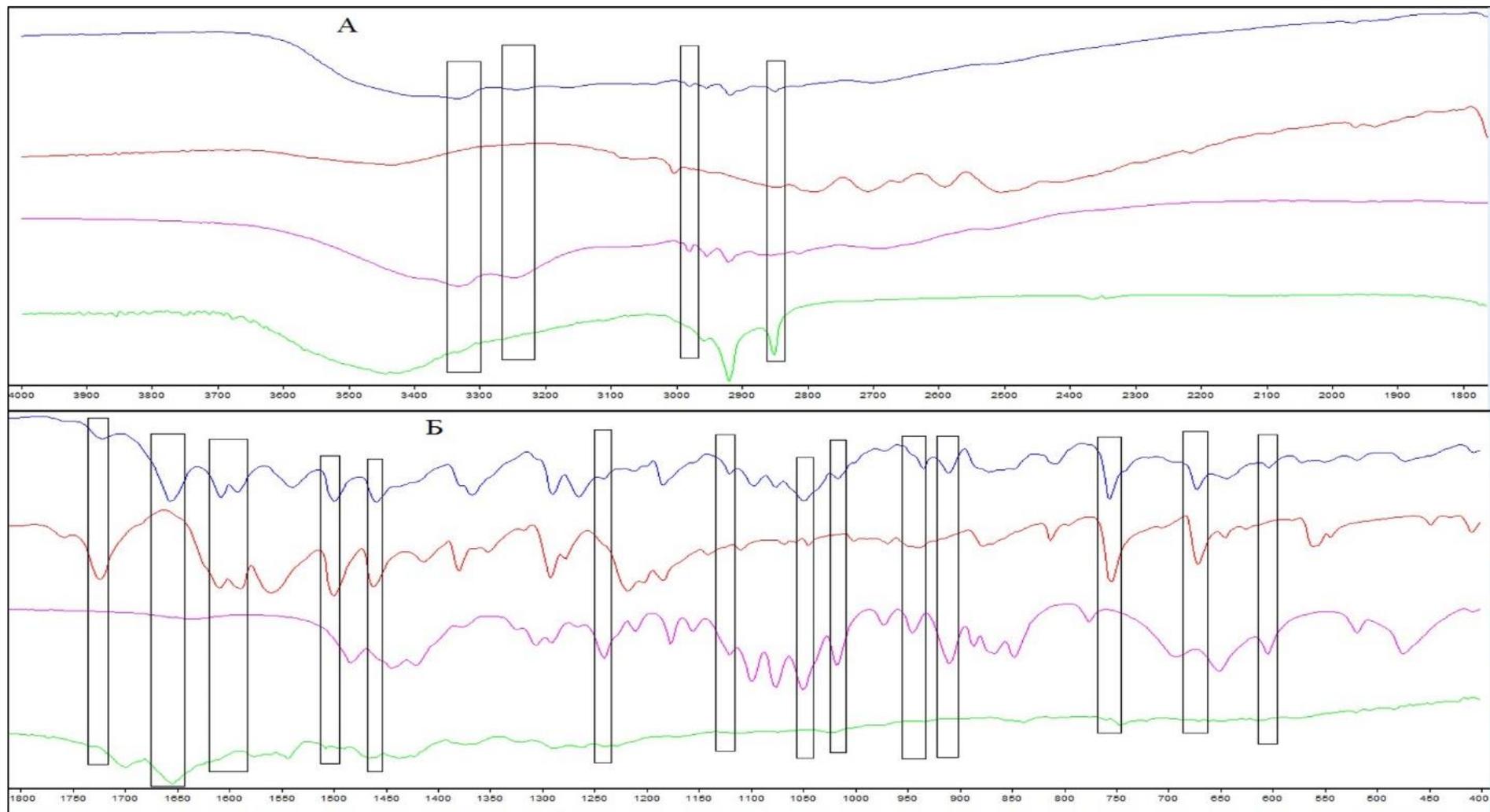


Рисунок 40. ИК-спектры лекарственного средства «Циклоферон» (синий), акридонуксусной кислоты (красный), N – метилглюкамина (розовый), модельной смеси без АФС (зеленый): А – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (1800-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

Для выявления отличий суммарных ИК-спектров двухкомпонентных ГЛС с идентичным составом АФС, но другим составом вспомогательных веществ были изучены ИК-спектры таблеток «Мигренол» и «Мигрениум», содержащих парацетамол и кофеин в соотношении 500/65. Суммарные ИК-спектры и их характеристики представлены на рис. 41 и в таблице 37. При соотнесении полос поглощения не учитывались вспомогательные вещества.

Таблица 37

## Характеристики ИК-спектров таблеток «Мигренол» и «Мигрениум»

Таблетки	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотнесение полос поглощения	
«Мигренол»	3325, 3259, 3162, 3108, 3035, 2919, 2882, 2850, 2794, 2715, 2670, 2587, 2494, 1902, 1877, 1851, 1654, 1611, 1564, 1506, 1441, 1370, 1327, 1280, 1259, 1242, 1226, 1171, 1123, 1108, 1072, 1030, 1015, 969, 926, 857, 837, 808, 796, 714, 685, 649, 625, 604, 518, 503, 482, 463, 413	1280, 482	Кофеин
		3325, 3258, 3162, 3035, 2882, 2794, 2715, 2670, 2587, 2494, 1902, 1877, 1851, 1611, 1564, 1506, 1441, 1370, 1327, 1259, 1242, 1226, 1171, 1123, 1108, 1015, 837, 808, 714, 685, 625, 518, 503, 463, 413	Парацетамол
«Мигрениум»	3325, 3258, 3162, 3109, 3035, 2921, 2880, 2850, 2794, 2715, 2668, 2586, 2493, 1902, 1877, 1851, 1699, 1654, 1611, 1564, 1506, 1441, 1370, 1327, 1280, 1259, 1242, 1226, 1171, 1122, 1107, 1058, 1030, 1015, 968, 926, 857, 837, 808, 796, 714, 685, 650, 625, 604, 518, 503, 483, 463, 414	1699, 1280, 483	Кофеин
		3325, 3259, 3162, 3035, 2880, 2794, 2715, 2668, 2586, 2493, 1902, 1877, 1851, 1611, 1564, 1506, 1441, 1370, 1327, 1259, 1242, 1226, 1171, 1122, 1107, 1015, 837, 808, 714, 685, 625, 518, 503, 463, 414	Парацетамол

Изучение ИК-спектров показало, что свободные полосы поглощения кофеина (выделены на рисунке 41) в таблетках «Мигрениум» проявляются ограниченно. В таблетках «Мигренол» из-за большего количества вспомогательных веществ полоса поглощения кофеина при 1699 см<sup>-1</sup> пропадает, что уменьшает возможность его идентификации (рисунок 41 и таблица 37).

Суммарные ИК-спектры таблеток «Мигренол» и «Мигрениум» практически не отличаются друг от друга за исключением некоторых участков спектров. Это свидетельствует о том, что ГЛС, близкие по качественному и количественному составу АФС, но отличающиеся качественным и количественным составом вспомогательных веществ, в некоторых случаях невозможно или затруднительно отличить друг от друга по суммарным ИК-спектрам.

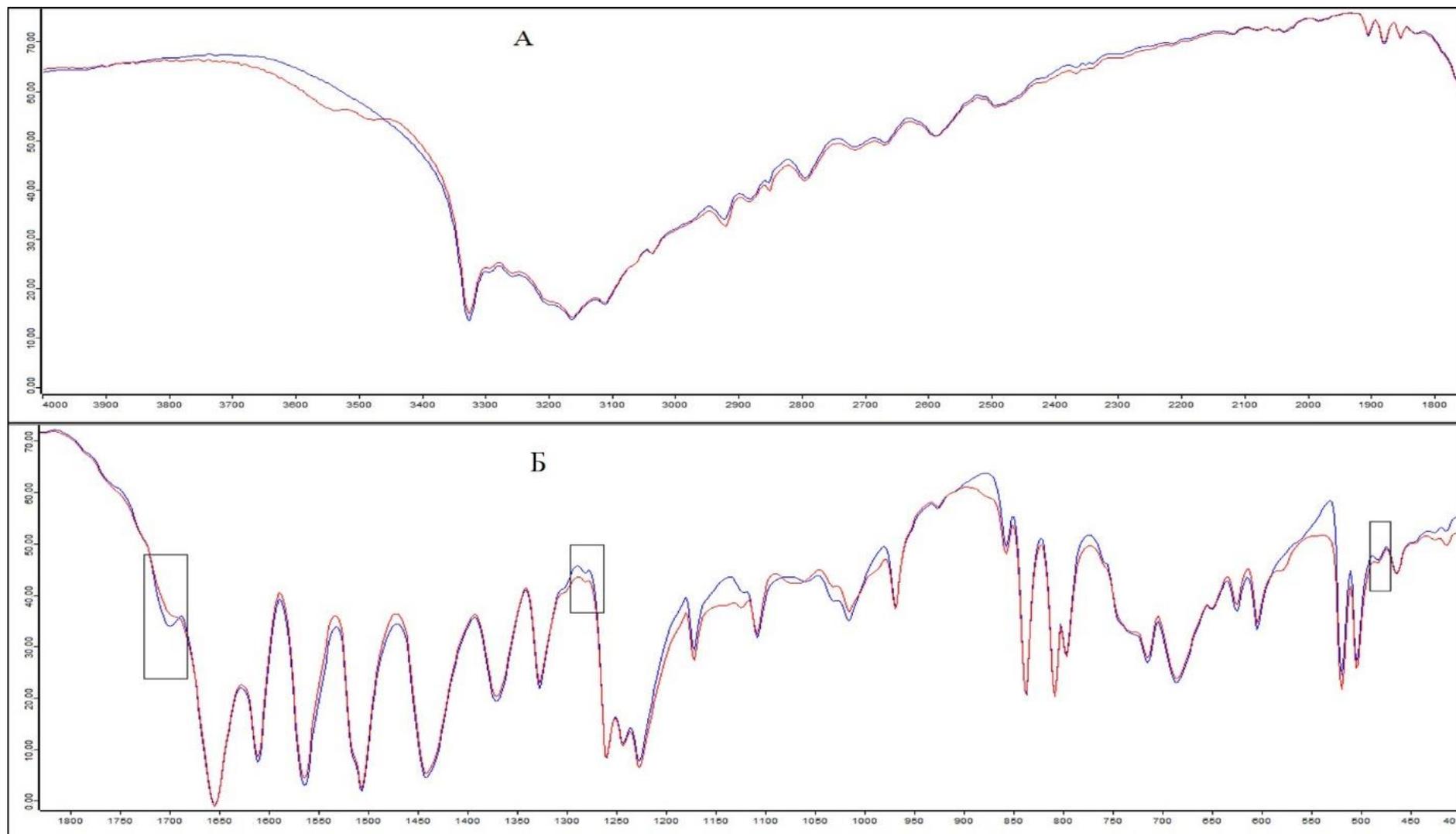


Рисунок 41. ИК-спектры таблеток «Мигрениум» (синий), «Мигренол» (красный): А – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (1800-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

Дополнительно подтверждена пригодность метода идентификации по суммарным ИК-спектрам на примере ГЛП: «Паноксен» (парацетамол, диклофенак натрия), «Анальгин-хинин» (анальгин, хинина гидрохлорид), «Юниспаз» (парацетамол, дротаверин), «Ибуклин», «Некст», «Нурофен лонг» (парацетамол, ибупрофен), «Винпотропил» (пирацетам, винпоцетин), «Мигренол ПМ» (парацетамол, димедрол) [115-120].

#### 4.3 Использование суммарных ИК-спектров для установления подлинности действующих веществ трехкомпонентных лекарственных средств

Для изучения возможности установления подлинности по суммарным ИК-спектрам АФС в трёхкомпонентных смесях были приготовлены модельные смеси парацетамола, кофеина и аскорбиновой кислоты в соотношениях 0,33:0,33:0,33; 0,25:0,50:0,25; 0,20:0,60:0,20; 0,33:0,50:0,17; 0,17:0,50:0,33; 0,17:0,66:0,17 с преобладанием одного из ингредиентов.

На полученных суммарных ИК-спектрах модельных смесей выявляли стабильно проявляющиеся полосы поглощения индивидуальных АФС, свободные от наложения поглощения сопутствующих ингредиентов (рис. 42, Приложение В – рис. 27В-41В и табл.38, Приложение Д – продолжение таблицы 38).

Таблица 38

Характеристики суммарных ИК-спектров модельных смесей ацетилсалициловой кислоты-кофеина-парацетамола

Соотношение	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотнесение полос поглощения	
0,33:0,33:0,33	3325, 3161, 3111, 3035, 2958, 2880, 2701, 2669, 2588, 1754, 1697, 1656, 1607, 1562, 1552, 1506, 1486, 1457, 1439, 1426, 1367, 1307, 1259, 1241, 1223, 1188, 1135, 1108, 1095, 1026, 1014, 971, 917, 885, 858, 839, 807, 796, 757, 745, 705, 687, 667, 646, 609, 564, 544, 518, 504, 482, 464, 443, 425	2701, 1754, 1307, 1135, 1095, 917, 885, 667, 564, 504	Ацетилсалициловая кислота
		2958, 1697, 1552, 1426, 1026, 745, 609, 482, 443	Кофеин
		3325, 3161, 3035, 2880, 1562, 1506, 1108, 687, 504, 464	Парацетамол

Изучение ИК-спектров модельных смесей (рис. 42, 27В-41В; таблица 38) показало, что для всех сочетаний и соотношений АФС выявлены полосы поглощения, свободные от наложения поглощения других ингредиентов. При отсутствии мажорного компонента или равном содержании (рис. 42, 27В, 32В, 37В), на суммарном ИК-спектре отчетливо прослеживаются отдельные полосы поглощения всех ингредиентов модельной смеси. В модельных смесях с существенным преобладанием одного компонента над другими (составляет 0,50-0,66, а остальные компоненты – по 0,17) (рис. 28В; 33В; 38В) суммарный ИК-спектр по форме приближается к ИК-спектру мажорной АФС. Практически полное совпадение по форме ИК-спектров ГЛС и мажорной АФС наблюдается, когда его значительно больше, чем остальных (0,66) (рис 31В, 36В, 41В). Но даже на этих суммарных ИК-спектрах проявляются отдельные свободные полосы поглощения остальных компонентов модельной смеси.

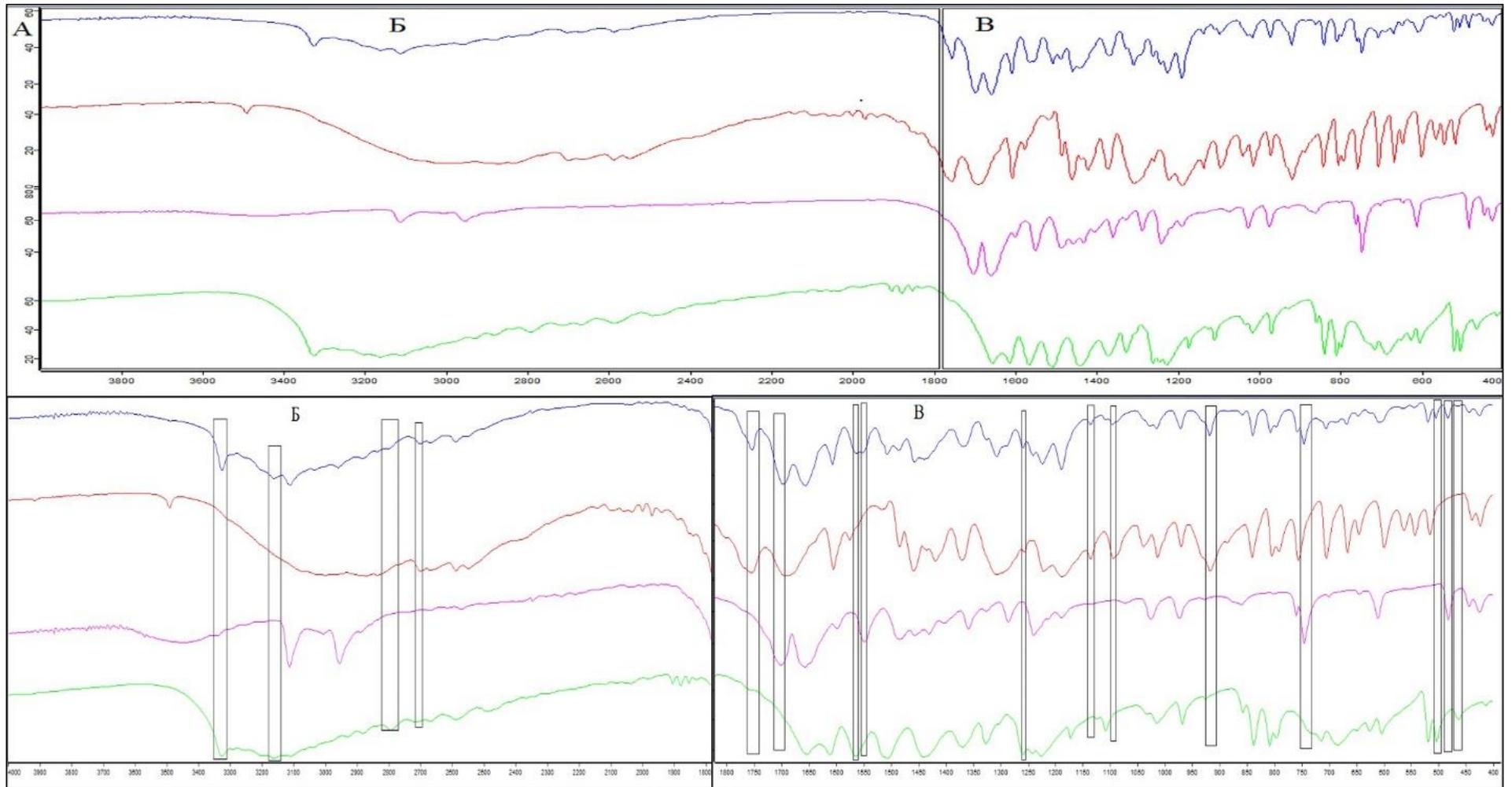


Рисунок 42. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,33:0,33:0,33 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{см}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{см}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{см}^{-1}$ .

При содержании в модельной смеси первого компонента в количестве 0,50, второго – 0,33, третьего – 0,17 (рис. 29В, 30В, 34В, 35В, 39В, 40В), на суммарном ИК-спектре отчетливо видны полосы поглощения первого компонента; у второго – присутствует часть полос поглощения, у третьего – их значительно меньше по сравнению с первыми двумя. В целом установлено, что для исследованных трехкомпонентных смесей в качестве показателя подлинности можно использовать как весь суммарный спектр, так и его отдельные участки, на которых присутствуют свободные от наложения полосы поглощения отдельных АФС.

Для доказательства возможности использования суммарного ИК-спектра для установления подлинности многокомпонентных ГЛС были изучены суммарные ИК-спектры модельных смесей, содержащих разные сочетания аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, кофеина и парацетамола (рис. 43, таблица 39).

Полученные результаты (рисунок 43 и таблица 39) показали, что суммарные ИК-спектры являются специфической характеристикой ЛС, так как имеют индивидуальный характер в зависимости от качественного состава трёхкомпонентных модельных смесей. Поэтому суммарные ИК-спектры могут быть использованы как первичный показатель скрининговой оценки подлинности многокомпонентного ГЛС. Для выявления специфичности суммарных ИК-спектров как показателя подлинности однотипных по качественному составу фармацевтических субстанций были изучены ИК-спектры модельных смесей ацетилсалициловой кислоты, кофеина и парацетамола, соответствующих по составу таблеткам «Цитрамон Атолл» и «Цитрамон Биосинтез», серийно выпускаемым фармацевтической промышленностью. Исследования проводили на модельных смесях 3 видов: соответствующих ГЛП, без действующих веществ и без вспомогательных веществ (таблица 40, Приложение Д – продолжение таблицы 40).

Сравнение суммарных ИК-спектров модельных смесей «Цитрамон Атолл» и «Цитрамон Биосинтез» без вспомогательных веществ и таблеток «Цитрамон Атолл» и «Цитрамон Биосинтез» (рисунок 44, 45, таблица 40) показало, что они почти полностью совпадают по всем полосам поглощения.

При этом на ИК-спектре ГЛС за счет меньшей массовой доли АФС (из-за влияния наполнителей) пропадает часть их полос поглощения. Одновременно на суммарных ИК-спектрах указанных ГЛС выявлены полосы поглощения при 2920, 2850 и 666 см<sup>-1</sup>, принадлежащие вспомогательным веществам и отсутствующие на ИК-спектрах модельных смесей без вспомогательных веществ. Следовательно, вспомогательные вещества, даже при низком содержании в ГЛС, вносят свой вклад, пусть и незначительный, в общий ИК-спектр. Отсюда можно сделать вывод, что вспомогательные вещества могут быть использованы как определённый маркер подлинности ГЛС соответствующего производителя.

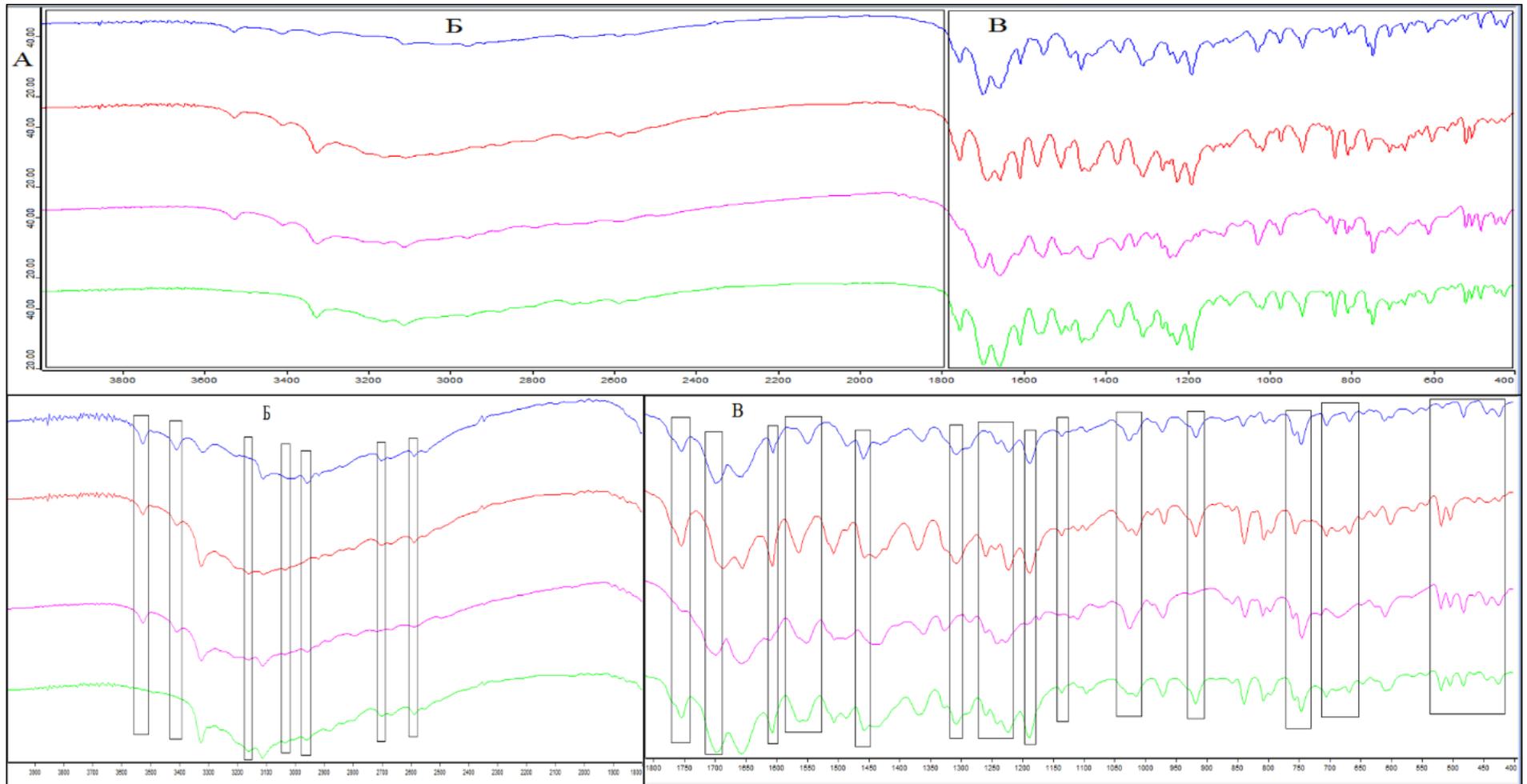


Рисунок 43. ИК-спектры модельных смесей: Ацетилсалициловая кислота-аскорбиновая кислота-кофеин (синий), Ацетилсалициловая кислота-аскорбиновая кислота-парацетамол (красный), Аскорбиновая кислота-кофеин-парацетамол (розовый), Ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол (зеленый): А – (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – участок (4000-1800)  $\text{cm}^{-1}$ , В – участок (1800-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

Характеристики суммарных ИК-спектров модельных трёхкомпонентных смесей

Соотношение	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотнесение полос поглощения	
Ацетилсалициловая кислота – кофеин – парацетамол	3325, 3161, 3111, 3035, 2958, 2880, 2701, 2669, 2588, 1754, 1697, 1656, 1607, 1562, 1552, 1506, 1486, 1457, 1439, 1426, 1367, 1307, 1259, 1241, 1223, 1188, 1135, 1108, 1095, 1026, 1014, 971, 917, 885, 858, 839, 807, 796, 757, 745, 705, 687, 667, 646, 609, 564, 544, 518, 504, 482, 464, 443, 425	2701, 1754, 1307, 1135, 1095, 917, 885, 667, 564, 504	Ацетилсалициловая кислота
		2958, 1697, 1552, 1426, 1026, 745, 609, 482, 443	Кофеин
		3325, 3161, 3035, 2880, 1562, 1506, 1108, 687, 504, 464	Парацетамол
Аскорбиновая кислота – ацетилсалициловая кислота – кофеин	3526, 3409, 3319, 2957, 2917, 2700, 2670, 2588, 2548, 2346, 1754, 1698, 1656, 1606, 1549, 1484, 1458, 1431, 1363, 1307, 1289, 1257, 1240, 1222, 1188, 1135, 1095, 1026, 988, 972, 917, 870, 840, 822, 804, 791, 757, 745, 704, 667, 645, 629, 609, 600, 564, 543, 516, 482, 444, 424	3526, 3409, 3319, 988, 870, 822, 629	Аскорбиновая кислота
		2700, 2670, 2588, 2548, 1307, 1257, 1135, 1095, 667, 600, 543, 516	Ацетилсалициловая кислота
		2957, 1698, 1549, 1431, 1289, 1240, 745, 609, 482	Кофеин
Аскорбиновая кислота – ацетилсалициловая кислота – парацетамол	3526, 3408, 3324, 3162, 3112, 3037, 2957, 2883, 2794, 2716, 2586, 1699, 1656, 1612, 1551, 1505, 1487, 1442, 1360, 1326, 1285, 1259, 1241, 1227, 1191, 1172, 1149, 1122, 1110, 1076, 1026, 989, 971, 926, 858, 837, 821, 808, 796, 759, 745, 715, 685, 647, 609, 566, 518, 503, 482, 463, 444, 425	3526, 3408, 1360, 1076, 1026, 989, 821, 444	Аскорбиновая кислота
		1487, 425	Ацетилсалициловая кислота
		3324, 3162, 3112, 3037, 3037, 2883, 2794, 2716, 1612, 1326, 1241, 1227, 1172, 962, 858, 503, 463	Парацетамол
Аскорбиновая кислота – кофеин – парацетамол	3325, 3161, 3111, 3035, 2958, 2880, 2701, 2669, 2588, 1754, 1697, 1656, 1607, 1562, 1552, 1506, 1486, 1457, 1439, 1426, 1367, 1307, 1259, 1241, 1223, 1188, 1135, 1108, 1095, 1026, 1014, 971, 917, 885, 858, 839, 807, 796, 757, 745, 705, 687, 667, 646, 609, 564, 544, 518, 504, 482, 464, 443, 425	1754, 1607, 917, 564,	Аскорбиновая кислота
		1697, 1552, 1486, 1426, 745, 482, 425	Кофеин
		3325, 3161, 3035, 2880, 2669, 2588, 1612, 1562, 1506, 1439, 1259, 1014, 807, 518, 503, 464	Парацетамол

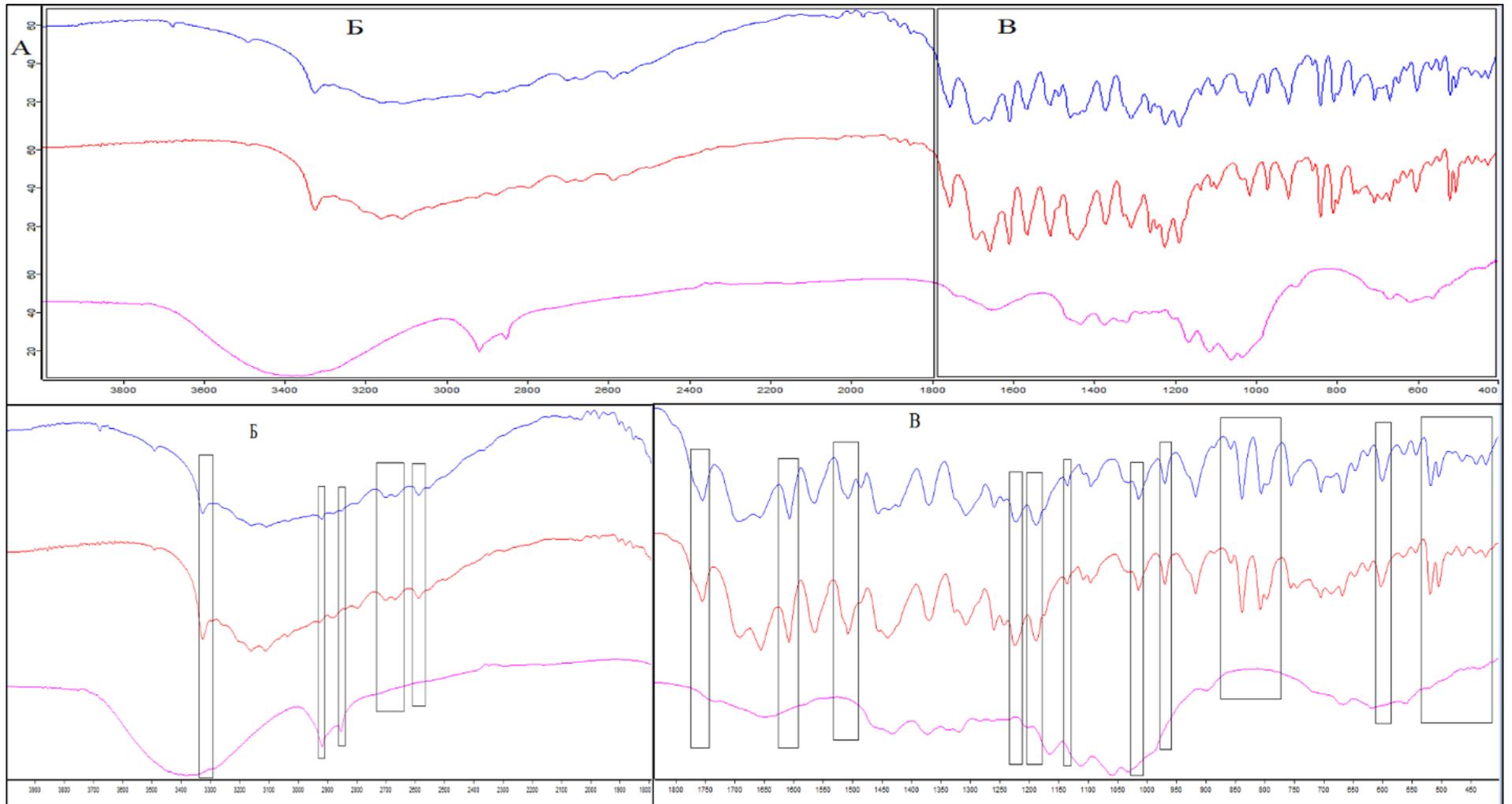


Рисунок 44. ИК-спектры «Цитрамон Атолл» (синий), модельной смеси без ВВ (красный), модельной смеси без АФС (розовый). А – диапазон (4000-400)  $\text{см}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{см}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{см}^{-1}$ .

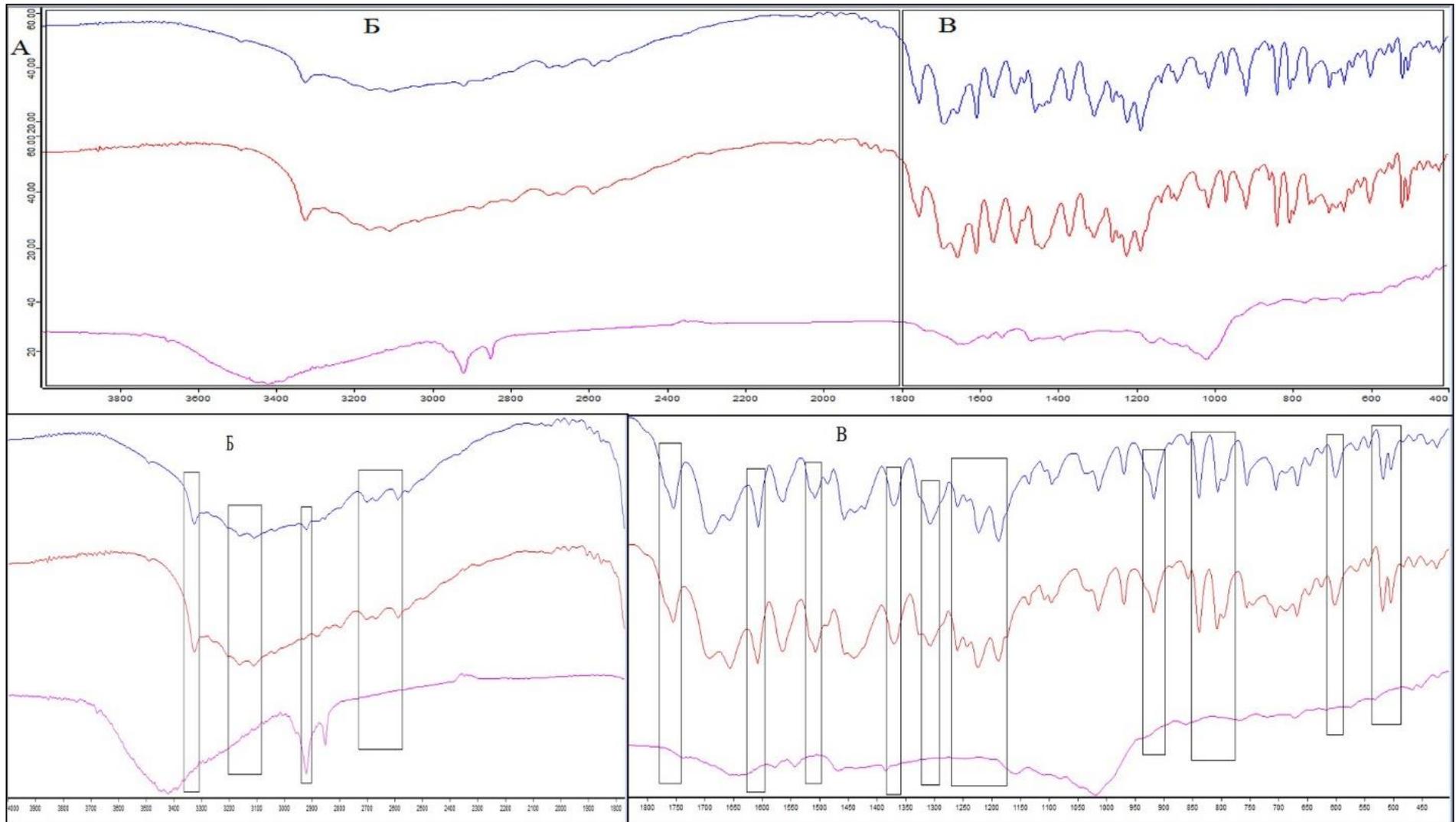


Рисунок 45. ИК-спектры «Цитрамон Биосинтез» (синий), модельной смеси без ВВ (красный), модельной смеси без АФС (розовый).

А – диапазон (4000-400) см<sup>-1</sup>, Б – увеличенный участок (4000-1800) см<sup>-1</sup>, В – увеличенный участок (1800-400) см<sup>-1</sup>.

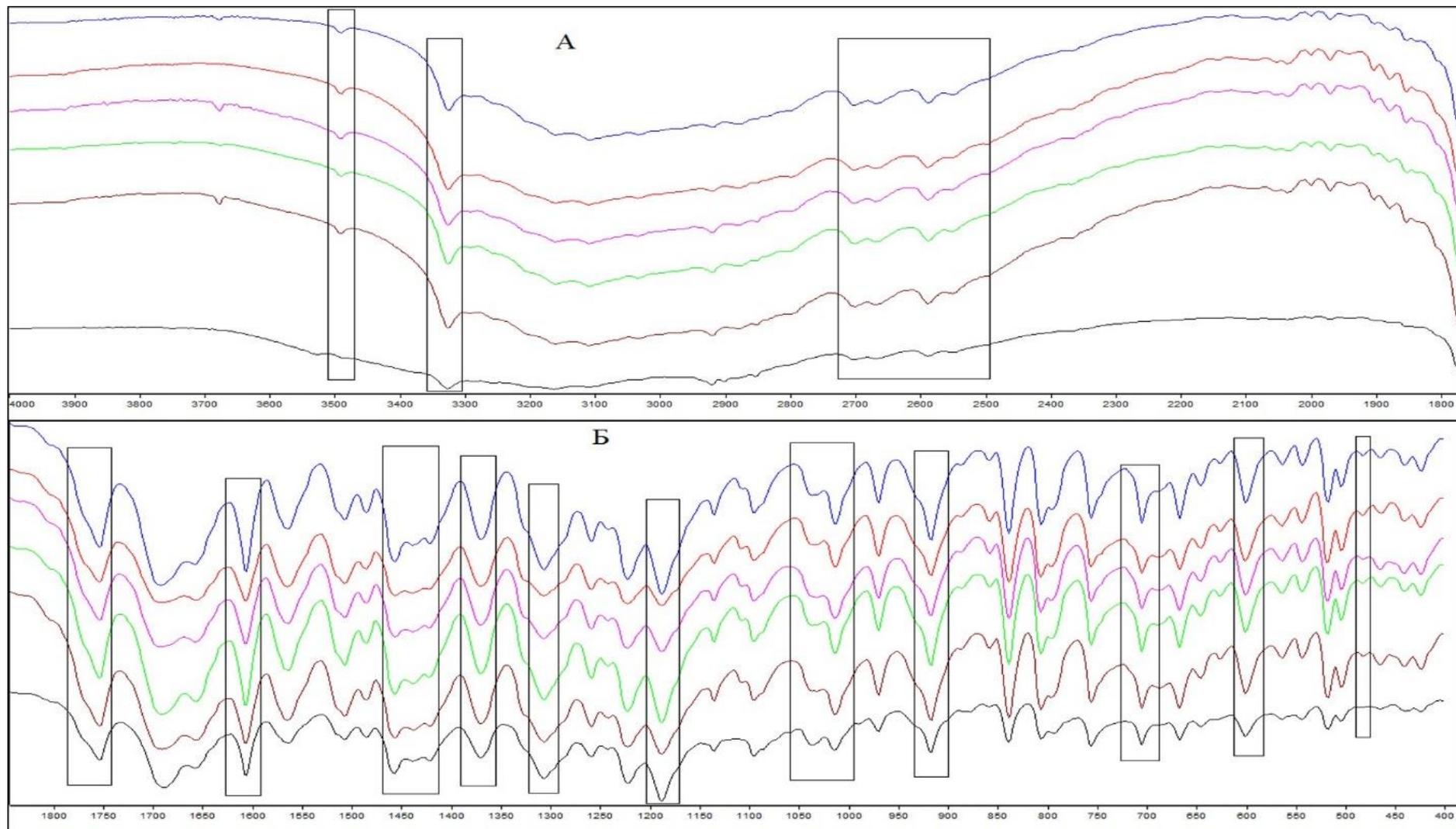


Рисунок 46. ИК-спектры таблеток «Аскофен П» (синий), «Мигренол Экстра» (красный), «Цитрамон Медисорб» (розовый), «Цитрамон Татхимфарм» (зеленый), «Цитрамон Фармстандарт» (коричневый), «Цитрамон Ультра» (черный). А – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{cm}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

Характеристики суммарных ИК-спектров модельных смесей и некоторых таблеток промышленного изготовления

Испытуемый образец	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотнесение полос поглощения, см <sup>-1</sup>	
Модельная смесь «Цитрамон Атолл» без АФС	3383, 2917, 2851, 1651, 1432, 1373, 1318, 1283, 1262, 1200, 1164, 1112, 1058, 1032, 900, 666, 616	3383, 2917, 2851, 1651, 1373, 1283, 1200, 1112, 616	Порошок какао-бобов
		2918, 1432, 1318, 1200, 1058, 900	Лимонная кислота
		2917, 2851, 1112	Магния стеарат
		2917, 1651, 1373, 1318, 1283, 1164, 900	Повидон
		1432, 1373, 1318, 1283, 1164, 1112, 1058, 1032, 900, 666, 616	Микрокристаллическая целлюлоза
2917, 1373, 1262, 1058, 900, 666	Кроскармеллоза		
Модельная смесь «Цитрамон Атолл» без вспомогательных веществ	3490, 3325, 3161, 3109, 3035, 2928, 2880, 2795, 2701, 2670, 2587, 1902, 1877, 1851, 1754, 1693, 1655, 1607, 1563, 1507, 1439, 1370, 1326, 1306, 1259, 1242, 1223, 1188, 1135, 1107, 1095, 1033, 1014, 969, 917, 884, 857, 838, 807, 796, 755, 745, 705, 686, 667, 646, 625, 602, 563, 543, 518, 503, 482, 463, 441, 424	3490, 2701, 1754, 1693, 1607, 1306, 1135, 1095, 917, 884, 563, 543	Ацетилсалициловая кислота
		482	Кофеин
		3325, 3161, 3109, 3035, 2928, 2880, 2795, 1902, 1877, 1851, 1563, 1507, 1107, 1033, 686, 625, 503, 463	Парацетамол
Таблетки «Цитрамон Атолл»	3490, 3325, 3160, 3108, 3034, 2918, 2880, 2850, 2700, 2670, 2587, 1754, 1691, 1656, 1606, 1564, 1507, 1440, 1370, 1326, 1306, 1258, 1243, 1222, 1187, 1135, 1107, 1094, 1013, 969, 917, 887, 857, 838, 805, 796, 755, 704, 686, 666, 645, 625, 600, 563, 542, 517, 503, 481, 464, 440, 423	3490, 2700, 1754, 1691, 1606, 1306, 1135, 1094, 917, 887, 563, 542	Ацетилсалициловая кислота
		481	Кофеин
		3325, 3160, 3108, 3034, 2880, 1563, 1507, 1107, 686, 625, 503, 464	Парацетамол
		2918	Порошок какао-бобов, лимонная кислота, магния стеарат, повидон, кроскармеллоза
		2850	порошок какао-бобов, магния стеарат
667	Микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза		

Испытуемый образец	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотнесение полос поглощения, см <sup>-1</sup>	
Модельная смесь «Цитрамон Биосинтез» без АФС	3419, 2919, 2850, 1639, 1578, 1542, 1467, 1384, 1157, 1019, 861, 766, 719, 668	2919, 2850, 1542, 1384, 1157, 861, 766, 719	Порошок какао-бобов
		2919,	Лимонная кислота
		2919, 2850, 1578, 1542, 1467, 719	Кальция стеарат
		3419, 1639, 1157, 1019, 861, 766	Крахмал картофельный
		3419, 1019, 668	Тальк
Модельная смесь «Цитрамон Биосинтез» без вспомогательных веществ	3490, 3325, 3161, 3109, 3035, 2880, 2795, 2702, 2668, 2587, 1902, 1877, 1851, 1754, 1692, 1655, 1607, 1564, 1506, 1486, 1439, 1370, 1306, 1259, 1242, 1223, 1188, 1135, 1107, 1095, 1033, 1014, 969, 917, 886, 857, 838, 807, 796, 755, 705, 686, 667, 646, 625, 601, 563, 543, 518, 503, 482, 463, 441, 424	3490, 2702, 1754, 1692, 1607, 1306, 1135, 1095, 917, 886, 563, 543	Ацетилсалициловая кислота
		482	Кофеин
		3325, 3161, 3109, 3035, 2880, 2795, 1902, 1877, 1851, 1564, 1506, 1107, 1033, 686, 625, 503, 463	Парацетамол
Таблетки «Цитрамон Биосинтез»	3490, 3325, 3160, 3108, 3035, 2919, 2878, 2850, 2700, 2666, 2587, 1903, 1877, 1852, 1754, 1690, 1656, 1606, 1563, 1507, 1485, 1457, 1438, 1421, 1370, 1306, 1258, 1242, 1222, 1187, 1135, 1107, 1094, 1036, 1013, 969, 917, 886, 857, 838, 805, 795, 755, 704, 685, 666, 645, 625, 600, 563, 543, 517, 503, 483, 463, 439, 423	3490, 2700, 1754, 1690, 1606, 1306, 1135, 1094, 917, 886, 563, 543	Ацетилсалициловая кислота
		483	Кофеин
		3325, 3160, 3108, 3035, 2878, 1563, 1507, 1107, 685, 625, 503, 463	Парацетамол
		2919	Порошок какао-бобов, лимонная кислота, кальция стеарат
		2850	Порошок какао-бобов, кальция стеарат
666	Тальк		

Испытуемый образец	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотнесение полос поглощения, см <sup>-1</sup>	
Таблетки «Аскофен П»	3490, 3325, 3160, 3107, 3032, 2920, 2877, 2850, 2700, 2666, 2587, 2548, 1754, 1692, 1658, 1606, 1564, 1507, 1485, 1456, 1437, 1421, 1370, 1306, 1258, 1243, 1222, 1187, 1135, 1094, 1037, 1013, 969, 917, 885, 857, 838, 805, 755, 704, 666, 645, 625, 599, 563, 542, 517, 503, 481, 464, 439, 423	3490, 2700, 2547, 1754, 1692, 1606, 1421, 1306, 1135, 1094, 1037, 917, 885, 563, 542	Ацетилсалициловая кислота
		481	Кофеин
		3325, 3160, 3107, 3032, 2877, 1564, 1507, 625, 503, 464	Парацетамол
		2919, 2850, 666	Вспомогательные вещества
Таблетки «Мигренол Экстра»	3490, 3325, 3160, 3108, 3034, 2920, 2880, 2850, 2701, 2670, 2587, 1754, 1691, 1657, 1606, 1564, 1507, 1485, 1456, 1439, 1421, 1370, 1306, 1259, 1241, 1222, 1187, 1135, 1107, 1094, 1036, 1013, 969, 917, 885, 857, 838, 806, 755, 704, 686, 666, 645, 625, 600, 563, 517, 503, 482, 463, 439, 423	3490, 2701, 1754, 1691, 1606, 1421, 1306, 1135, 1094, 1036, 917, 885, 563	Ацетилсалициловая кислота
		482	Кофеин
		3325, 3160, 3108, 3034, 2880, 1564, 1507, 1107, 625, 503, 463	Парацетамол
		2919, 2850, 666	Вспомогательные вещества
Таблетки «Цитрамон» (ОАО Медисорб)	3490, 3325, 3161, 3108, 3035, 2918, 2850, 2701, 2670, 2587, 1754, 1692, 1657, 1606, 1564, 1507, 1485, 1456, 1440, 1421, 1370, 1306, 1259, 1242, 1222, 1187, 1135, 1108, 1094, 1013, 969, 917, 885, 857, 838, 806, 795, 755, 704, 687, 666, 645, 625, 600, 563, 542, 517, 503, 483, 464, 440, 423	3490, 2850, 2701, 1754, 1692, 1606, 1421, 1306, 1135, 1094, 917, 885, 563, 542	Ацетилсалициловая кислота
		483	Кофеин
		3325, 3161, 3108, 3035, 1564, 1507, 1108, 687, 625, 503, 464	Парацетамол
		2919, 2850, 666	Вспомогательные вещества

Аналогичные результаты получены при изучении ИК-спектров таблеток «Аскофен П», «Мигренол Экстра», «Цитрамон Медисорб», «Цитрамон Татхимфарм», «Цитрамон Фармстандарт», «Цитрамон Ультра» (рисунок 46, таблица 40). Установлено, что они практически идентичны, несмотря на разницу в количественном содержании АФС.

Из этого следует, что в некоторых случаях невозможно отличить по суммарным ИК-спектрам препарат соответствующего производителя от других, так как они имеют однотипный состав вспомогательных веществ. Это, в основном, касается ГЛС российского производства, оперирующих практически одинаковым набором вспомогательных веществ, регламентированным действующей Государственной фармакопеей.

В то же время некоторые исследуемые таблетки различаются по качественному и количественному составу вспомогательных веществ. В этом случае вспомогательные вещества существенно индивидуализируют ИК-спектр. Например, таблетки «Цитрамон Ультра» содержат достаточно большое количество вспомогательных веществ по сравнению с другими препаратами аналогичного состава фармацевтических субстанций. Наложение полос вспомогательных веществ привело к уменьшению как количества полос поглощения на суммарном ИК-спектре вообще, так и свободных полос поглощения отдельных ингредиентов. Так, на суммарном ИК-спектре таблеток «Цитрамон Ультра» отсутствует свободная полоса поглощения кофеина из-за маскирующего влияния всех сопутствующих ингредиентов.

Дополнительно показана пригодность методики установления подлинности по суммарному ИК-спектру на примере ГЛП «Цитофлавин», содержащего янтарную кислоту, инозин, никотинамид и рибофлавин фосфат натрия [121].

Таким образом, качественный и количественный ассортимент вспомогательных веществ приводит к уникальности ИК-спектра препарата по отношению к остальным схожим по составу АФС лекарственным средствам.

Стабильность суммарных ИК-спектров при стандартном составе ГЛС позволяет использовать их как унифицированный показатель его подлинности. Одновременно это позволяет выявлять фальсификацию соответствующей продукции в случае использования производителями других вспомогательных веществ.

#### **4.4 Спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения**

Необходимость экспрессного установления состава и структуры анализируемых образцов привела к созданию на принципах ИК-спектроскопии метода нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) с использованием для снятия спектров того же диапазона

длин волн (4000-650)  $\text{см}^{-1}$  [2-3]. Достоинством этого метода является возможность получать достоверную информацию о составе и структуре нативных образцов в твердом и жидком агрегатном без предварительной пробоподготовки.

В отличие от других оптических методов, в которых свет проходит через образец насквозь, в методе НПВО свет проникает на незначительную глубину. Однако, из-за особенностей конструкции прибора, излучение воздействует на вещество, находящееся в прямом контакте с датчиком, но отражает состав всего анализируемого образца [122].

По данным литературы при облучении образца моделированным излучением положение пиков в спектре будет аналогично положению пиков в ИК-спектре пропускания/поглощения, однако относительная интенсивность полос поглощения будет другой [2-3]. По нашему мнению, этот метод имеет хорошие перспективы для использования в фармацевтическом анализе.

#### **4.5 Использование НПВО ИК-спектров для установления подлинности ингредиентов лекарственных средств**

Предварительно для изучения возможности использования варианта НПВО для установления подлинности лекарственных препаратов сложного состава были измерены и сравнены ИК-спектры методами пропускания и НПВО в интервале (4000-650)  $\text{см}^{-1}$  следующих фармацевтических субстанций: аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, кофеина, парацетамола (рис. 47-50).

Нами установлено (рисунки 47-50), что ИК-спектры, полученные методами пропускания и НПВО, в целом имеют сходный характер, особенно в области (2000-650)  $\text{см}^{-1}$ . Однако относительная интенсивность отдельных полос поглощения в спектрах НПВО отличается от таковой в ИК-спектрах, полученных пропусканием света, что совпадает с данными литературы [2-3]. Следует отметить, что в ИК-спектрах НПВО в диапазоне длин волн (4000-2000)  $\text{см}^{-1}$  отсутствует влияние поглощения калия бромида. Однако поглощение в этой области имеет низкие значения (пропускание около 100%), поэтому эта область не информативна для фармацевтического анализа.

Для изучения возможности использования ИК-спектров НПВО для контроля ГЛС нами были получены и сравнены спектры обоими методами на примере таблеток «Парацетамол экстратаб», «Мигрениум», «Мигренол экстра» (рис. 51-53).

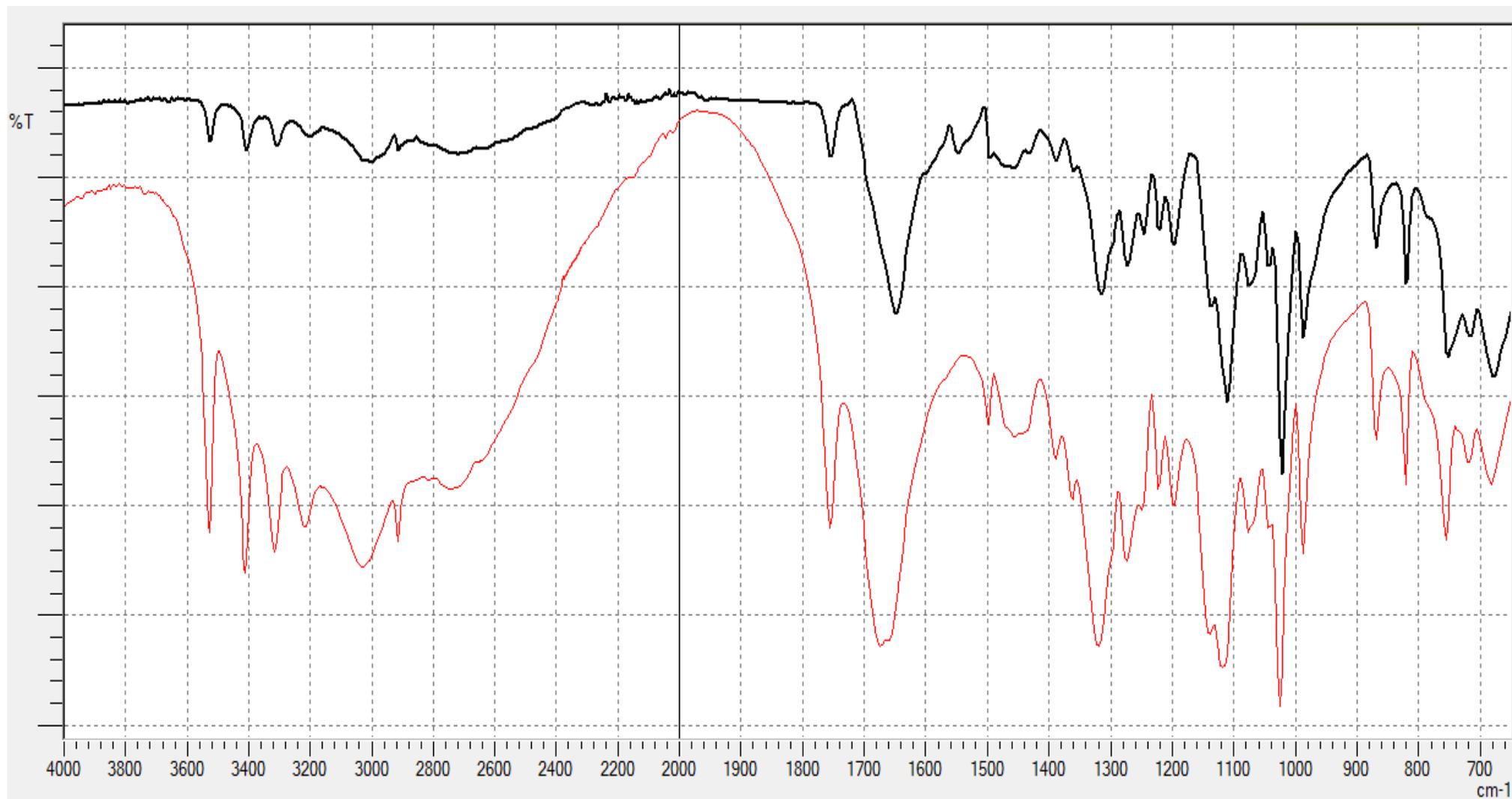


Рисунок 47. ИК-спектры аскорбиновой кислоты, метод пропускания (красный), НПВО (черный).

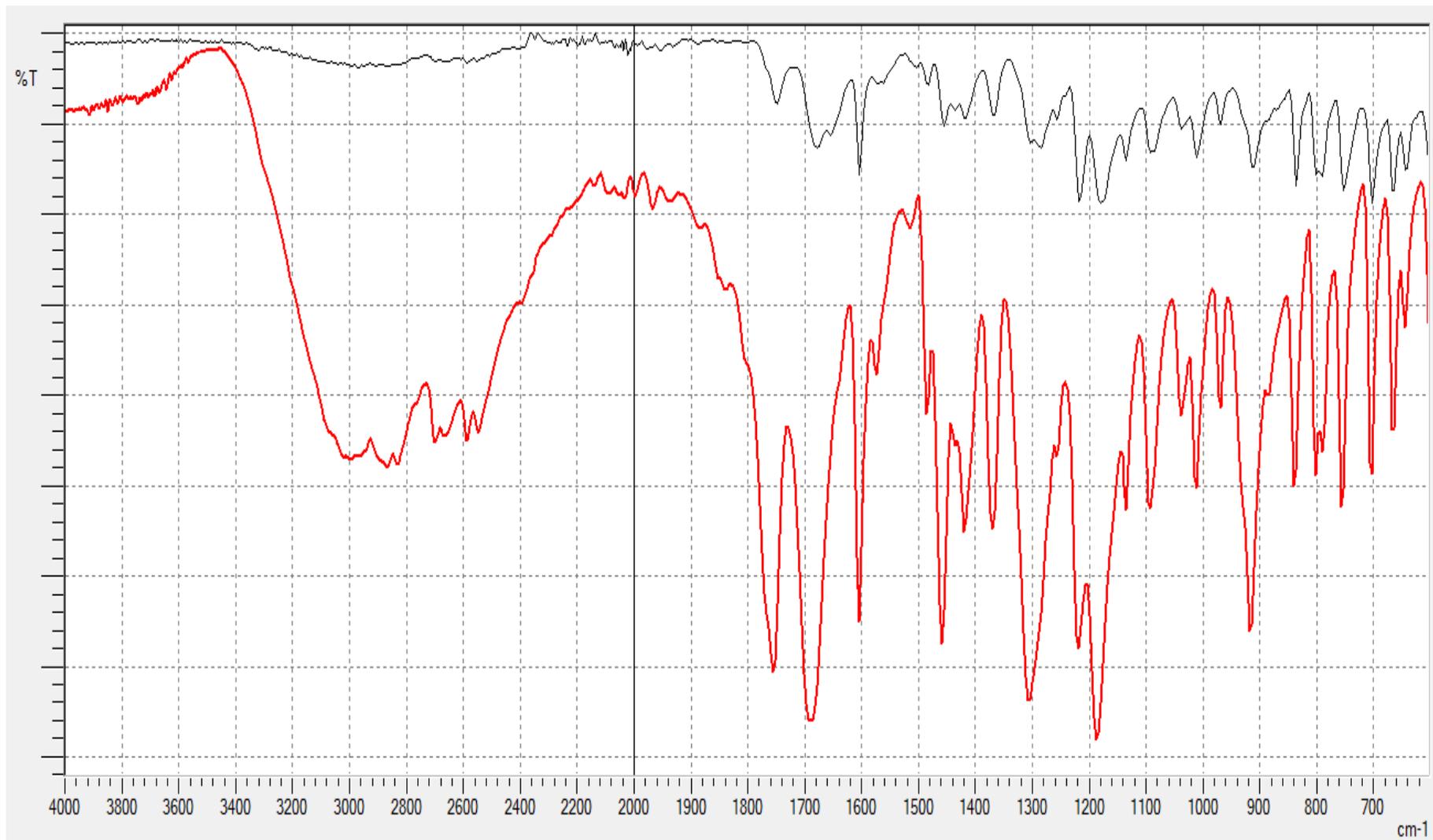


Рисунок 48. ИК-спектры ацетилсалициловой кислоты, метод пропускания (красный), НПВО (черный).

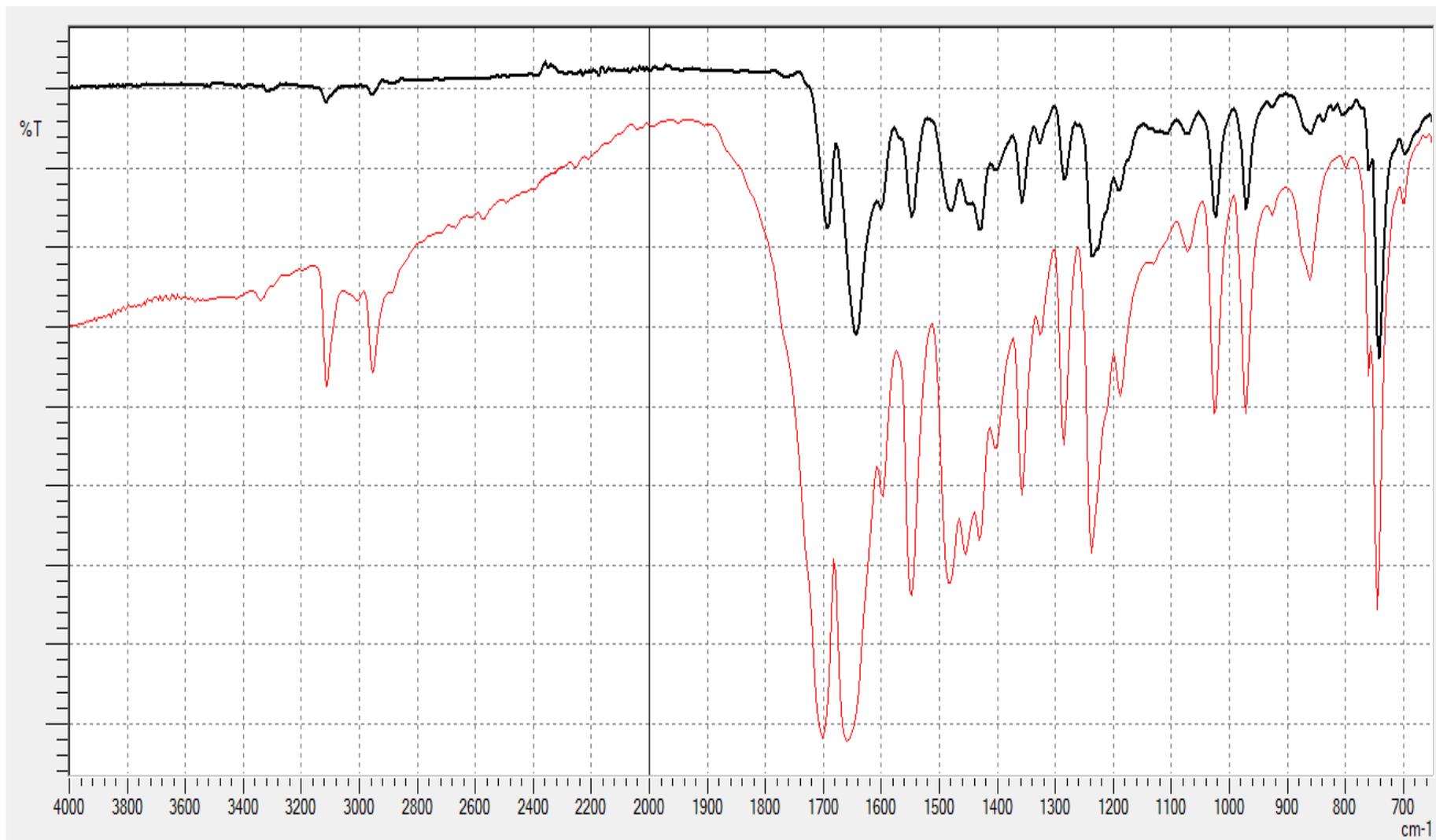


Рисунок 49. ИК-спектры кофеина, метод пропускания (красный), НПВО (черный).

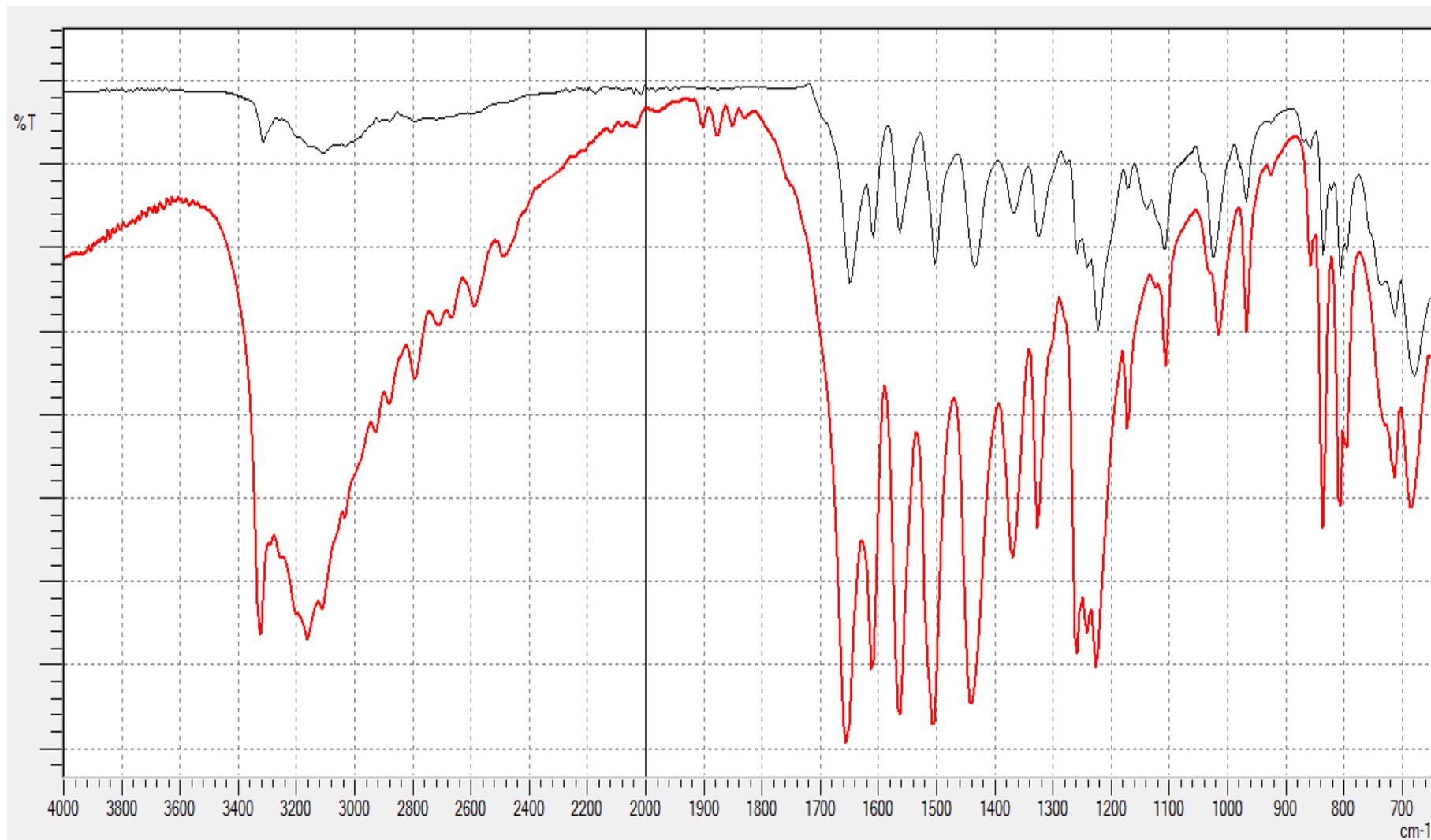


Рисунок 50. ИК-спектры парацетамола, метод пропускания (красный), НПВО (черный).

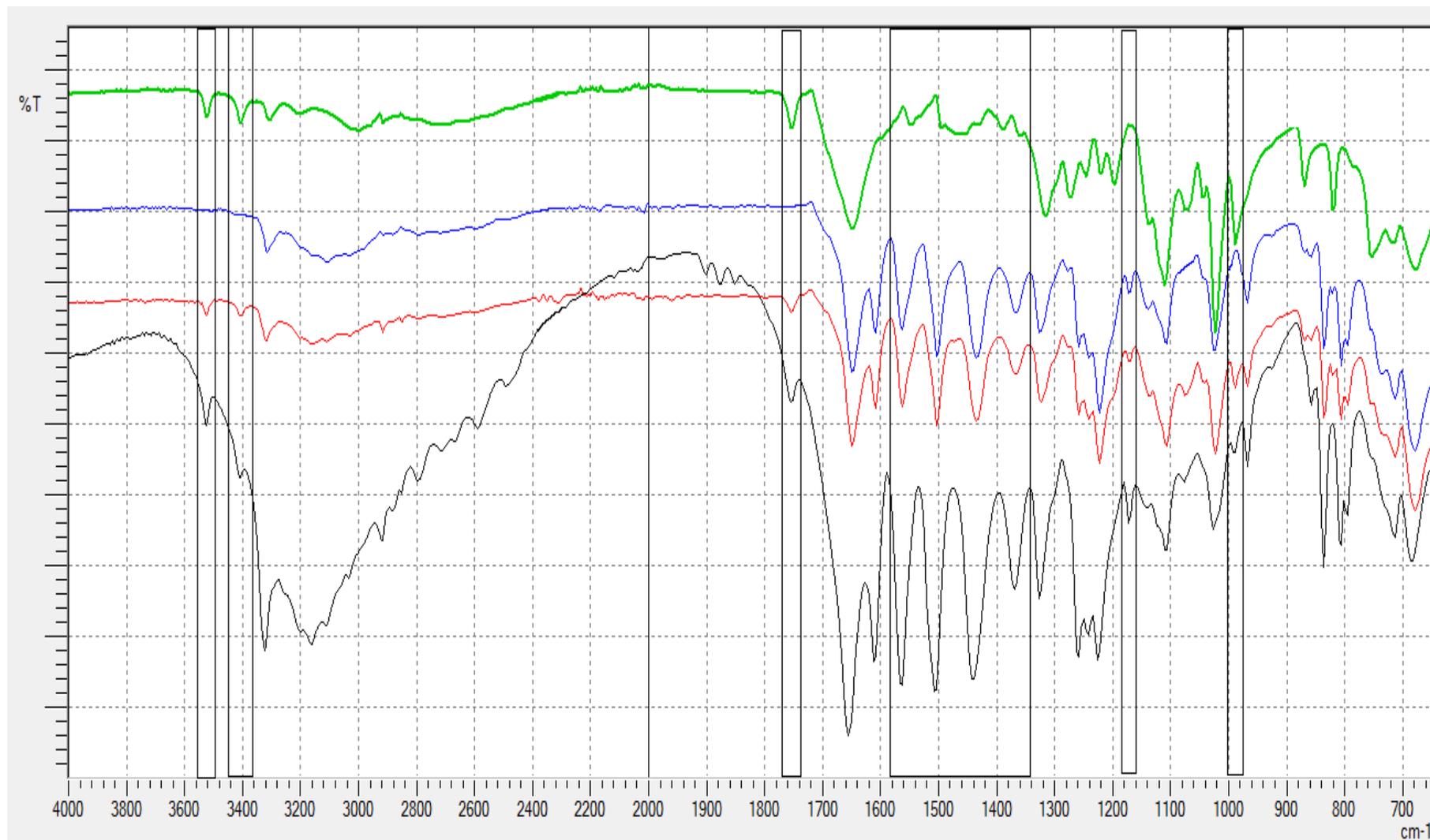


Рисунок 51. ИК-спектры таблеток «Парацетамол экстраб»: метод пропускания (черный), НПВО «красный»; фармацевтических субстанций парацетамола НПВО (синий); аскорбиновой кислоты НПВО (зеленый).

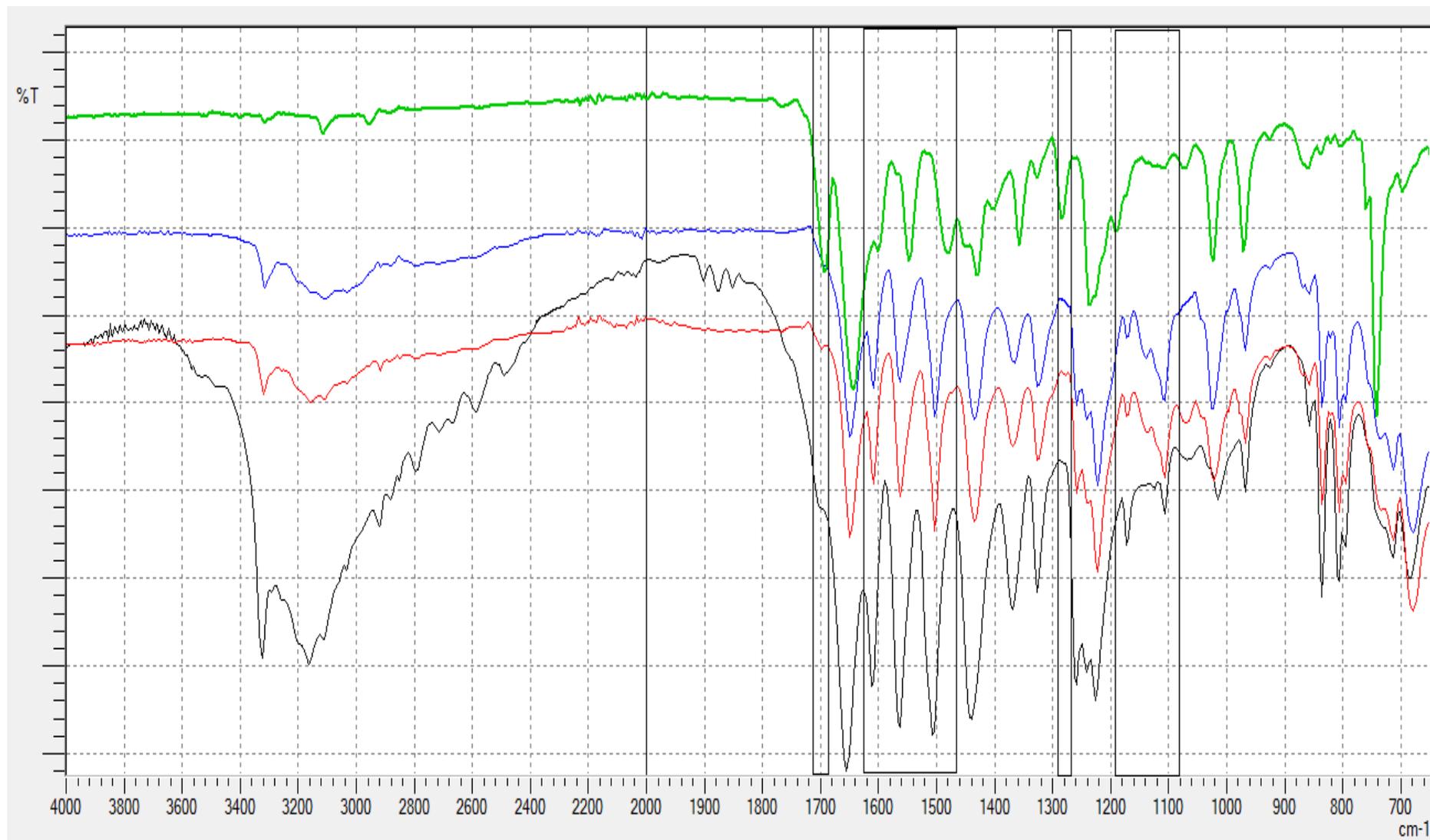


Рисунок 52. ИК-спектры таблеток «Мигрениум»: метод пропускания (черный); НПВО «красный»; фармацевтических субстанций: парацетамола НПВО (синий), кофеина НПВО (зеленый).

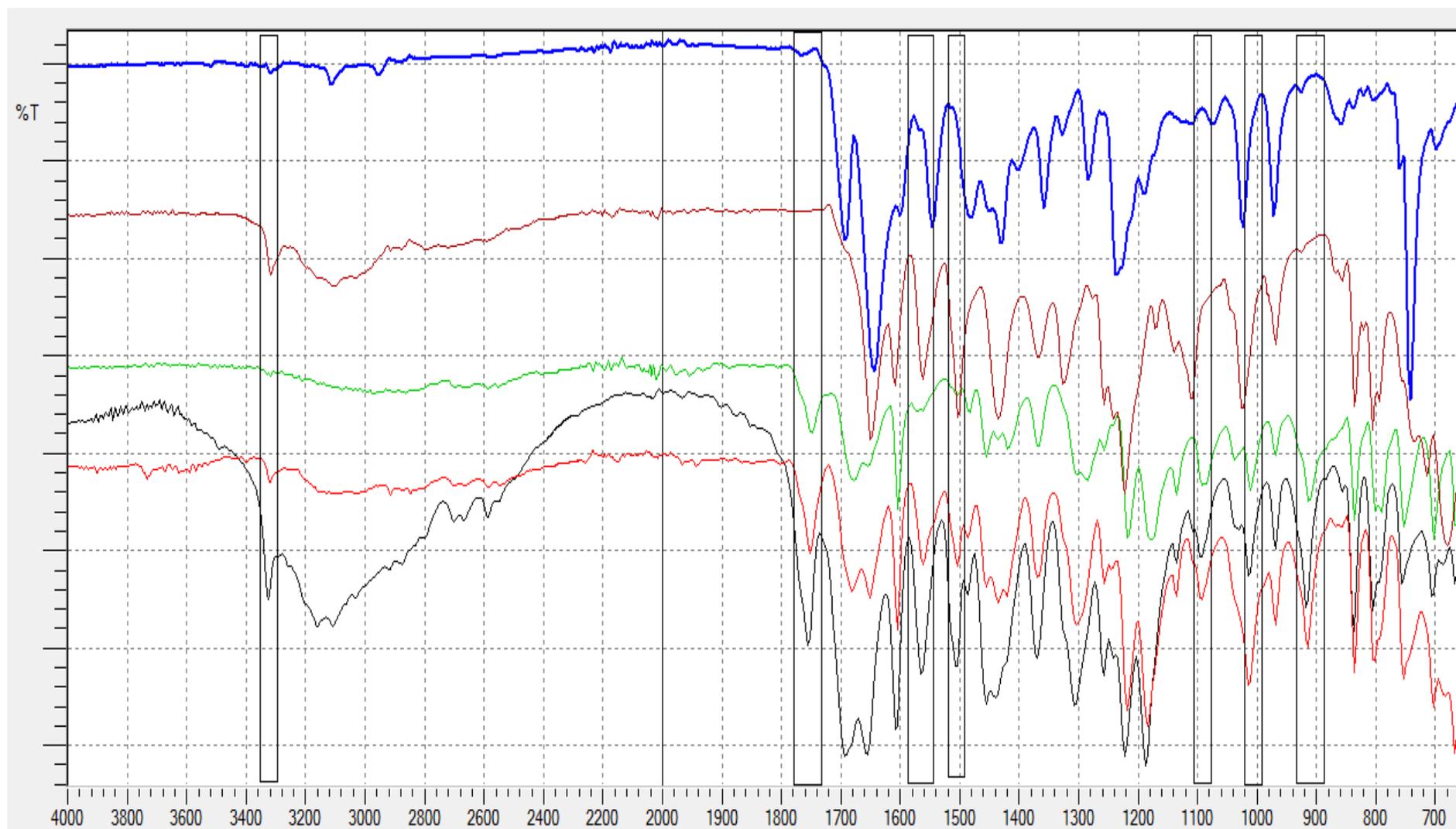


Рисунок 53. ИК-спектры таблеток «Мигренол экстра»: метод пропускания (черный), НПВО «красный»; фармацевтических субстанций: ацетилсалициловой кислоты НПВО (зеленый), парацетамола НПВО (коричневый), кофеина НПВО (синий).

Установлено, что спектры, полученные методами пропускания и НПВО, в интервале (2000-650)  $\text{см}^{-1}$  приблизительно одинаковы (рис. 51-53). Сужение аналитического диапазона до интервала (2000-650)  $\text{см}^{-1}$  делает более удобным и эффективным сравнение полос поглощения АФС и содержащих их смесей.

Метод НПВО может служить хорошим дополнением к ИК-спектрам пропускания. Для достоверности установления подлинности анализируемого лекарственного средства по качественному составу ингредиентов методом НПВО следует измерять спектры поглощения ГЛС и отдельных АФС этим методом в том же диапазоне.

Таким образом, на основании проведённых исследований предлагаем устанавливать подлинность ГЛС сложного состава сравнением характеристик суммарных ИК-спектров анализируемых многокомпонентных ГЛС с ИК-спектрами многокомпонентных стандартных образцов состава. Указанные многокомпонентные стандартные образцы должны содержать нормативные количества всех АФС, вспомогательных веществ и наполнителей, входящих в состав исследуемого ГЛС.

Для установления подлинности исследуемого ГЛС по суммарному ИК-спектру в нормативном документе необходимо приводить ИК-спектр соответствующего стандартного образца состава. Одновременно в НД следует приводить методику приготовления анализируемого образца с указанием этапов пробоподготовки и использованного носителя (калия бромид, вазелиновое масло и др.) и интервалов аналитических длин волн.

Указанный подход позволит значительно упростить определение подлинности ГЛС сложного состава и сократить длительность анализа за счёт исключения операций по разделению ингредиентов.

#### Выводы по главе 4

1. Анализ суммарных ИК-спектров модельных двух- и трехкомпонентных смесей с разным сочетанием и количественным соотношением аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина, показал, что они носят индивидуальный характер и могут служить характеристикой подлинности ГЛС. При этом разрешение и проявление полос поглощения ингредиентов на суммарном ИК-спектре обусловлено составом и количественным соотношением в смеси.

2. Анализ суммарных ИК-спектров некоторых двухкомпонентных и трехкомпонентных серийно выпускаемых ГЛС показал, что вспомогательные вещества вносят свой вклад и проявляются в виде свободных полос поглощения. Такой характер поглощения вспомогательных веществ индивидуализирует суммарный ИК-спектр и, в ряде случаев, позволяет использовать его как «визитную карточку» определённого производителя.

3. В некоторых случаях невозможно или затруднительно отличить друг от друга по суммарным ИК-спектрам ГЛС, близкие по качественному и количественному составу АФС, но отличающиеся качественным и количественным составом вспомогательных веществ (например, таблетки «Мигренол» и «Мигрениум»). В этом случае суммарный ИК-спектр не позволяет распознать определённого производителя и выявить фальсификацию.

4. Изучение суммарных ИК-спектров некоторых аналогичный по составу двухкомпонентных модельных смесей и серийно выпускаемых таблеток «Парацетамол Экстратаб» и «Циклоферон» и трехкомпонентных серийно выпускаемых таблеток «Цитрамон Атолл» и «Цитрамон Биосинтез» и их модельных смесей показало, что на них проявляются полосы поглощения, как АФС, так и вспомогательных веществ. Такие суммарные ИК-спектры вполне могут служить характеристикой подлинности указанных ГЛС.

5. Для других ГЛС, таких как таблетки «Аскофен П», «Мигренол экстра», «Цитрамон Медисорб», «Цитрамон Татхимфарм», «Цитрамон Фармстандарт» и «Цитрамон Ультра», имеющих одинаковый качественный состав АФС, суммарные ИК-спектры имеют сходные характеристики, несмотря на разницу в качественном и количественном составе вспомогательных веществ. В таких случаях использование только суммарного ИК-спектра не позволяет идентифицировать определённого производителя ГЛС и выявлять фальсификацию.

6. Анализ суммарных ИК-спектров некоторых ГЛС и АФС, входящих в их состав, полученных методами НПВО и пропускания, показал, что они в основном похожи, особенно в диапазоне длин волн (2000-650)  $\text{см}^{-1}$ . Это подтверждает возможность использования суммарного НПВО ИК-спектра для установления подлинности ГЛС сложного состава, что особенно важно в связи с большей простотой и экспрессностью измерения указанного спектра.

7. Ограничением для использования суммарных ИК-спектров для установления подлинности ГЛС сложного состава может быть чувствительность метода, которая составляет 20% от суммарного содержания действующих веществ в многокомпонентных твердых лекарственных средствах. При меньшем содержании АФС полосы поглощения на суммарном ИК-спектре отсутствуют, маскируются более интенсивными или проявляются с низкой высотой пиков.

8. Разработаны методические указания по идентификации состава некоторых многокомпонентных твердых ГЛС с помощью суммарных ИК-спектров пропускания и НПВО путём сравнения соответствующих спектральных характеристик испытуемых лекарственных средств и многокомпонентных стандартных образцов (Приложение Е).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Изучена возможность использования суммарных УФ-спектров поглощения многокомпонентных ГЛС, а также их дополнительных характеристик (производной второго порядка и интегральной интенсивности) для определения подлинности по содержанию АФС (доминирующих и минорных). Проведенные исследования показали, что суммарные УФ-спектры многокомпонентных готовых лекарственных средств, содержащих акридонукусную, аскорбиновую, ацетилсалициловую кислоты, кофеин, N-метилглюкамин и парацетамол, представляют собой индивидуальные специфические характеристики, которые могут использоваться для установления подлинности лекарственных средств сложного состава. Показано, что использование только суммарных УФ-спектров для установления подлинности многокомпонентных лекарственных средств сложного состава неэффективно, если полосы поглощения входящих в их состав активных фармацевтических субстанций сходны по форме, имеют близко расположенные максимумы поглощения и примерно одинаковые значения удельных показателей поглощения (лекарственные средства, содержащие парацетамол и кофеин, парацетамол и аскорбиновую кислоту). В таких случаях повысить надёжность установления подлинности позволяет применение дополнительных характеристик суммарных УФ-спектров, таких как производные второго порядка и интегральная интенсивность суммарных УФ-спектров. Производные второго порядка выявляют максимумы поглощения отдельных ингредиентов, скрытые на исходном суммарном УФ-спектре. Однако для лекарственных средств, содержащих фармацевтические субстанции с близкорасположенными полосами поглощения равной интенсивности, производная суммарного УФ-спектра неэффективна в качестве показателя подлинности.

2. Проведённая валидационная оценка величины интегральной интенсивности по критериям специфичность, прецизионность, линейность, правильность и устойчивость показали приемлемость использования этого показателя в качестве предварительной характеристики подлинности некоторых многокомпонентных лекарственных средств сложного состава, содержащих две и три активные фармацевтические субстанции.

3. Изучена возможность идентификации некоторых многокомпонентных ГЛС с помощью суммарных ИК-спектров пропускания и НПВО. Установлено, что суммарные ИК-спектры многокомпонентных ГЛС позволяют идентифицировать в них активные фармацевтические субстанции по полосам поглощения, свободным от наложения поглощения сопутствующих ингредиентов. Следует отметить, что на суммарных ИК-спектрах, в отличие от УФ-спектров, проявляются полосы поглощения вспомогательных веществ, которые могут служить дополнительным маркером подлинности. Анализ суммарных ИК-спектров некоторых готовых лекарственных средств, полученных методами НПВО и пропускания, показал

возможность использования суммарного НПВО ИК-спектра для установления подлинности лекарственных средств сложного состава, что особенно важно в связи с большей простотой и экспрессностью измерения указанного спектра.

4. Разработаны методические указания по идентификации состава некоторых многокомпонентных твердых ГЛС с помощью суммарных УФ-спектров и результатов их математической обработки и ИК-спектров пропускания и НПВО путём сравнения соответствующих спектральных характеристик испытуемых лекарственных средств и многокомпонентных стандартных образцов. Разработанные методики могут быть использованы для установления подлинности многокомпонентных ГЛС и выявления их фальсификации по содержанию АФС и вспомогательных веществ.

5. Разработан алгоритм подготовки многокомпонентных стандартных образцов для измерения суммарных УФ- и ИК-спектров ГЛС сложного состава для включения в банк данных и нормативный документ на лекарственное средство в раздел «Подлинность». Использование суммарных ИК-спектров позволит значительно упростить определение подлинности ГЛС сложного состава и сократить длительность анализа за счёт исключения операций по разделению ингредиентов.

6. Сформирован банк суммарных УФ-, ИК-спектров, спектров НПВО, производных суммарных УФ-спектров некоторых комбинированных лекарственных препаратов промышленного изготовления, содержащих акридонуксусную, аскорбиновую, ацетилсалициловую кислоты, кофеин, N-метилглюкамин, парацетамол, который может быть использован в контроле их качества как в условиях промышленного предприятия, так и контрольно-аналитических служб России.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АФС** – активная фармацевтическая субстанция
- БИК** – ближнее инфракрасное излучение
- ВВ** – вспомогательные вещества
- ГЛС** – готовое лекарственное средство
- ГЛФ** – готовая лекарственная форма
- ИК** – инфракрасное излучение
- ЛС** – лекарственное средство
- НПВО** – нарушенное полное внутреннее отражение
- ОФС** – общая фармакопейная статья
- ТСХ** – тонкослойная хроматография
- СО** – стандартный образец
- УФ** – ультрафиолетовое излучение
- ФС** – фармакопейная статья

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. – XIV издание. [Электронный ресурс]. – Москва (Российская Федерация), 2018. – Режим доступа: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 17.10.2021).
2. The European Pharmacopoeia, 10 th edition (Ph. Eur. 10 th) [Электронный ресурс]. – Strasbourg (France): EDQM Council of Europe, 2021. – Режим доступа: <https://pheur.edqm.eu/home> (дата обращения: 17.10.2021).
3. The United States Pharmacopoeia 43. National Formulary 38 (USP 43-NF 38) [Электронный ресурс]. – Rockville (MD): United States Pharmacopoeial Convention, 2021. – Режим доступа: <https://online.uspnf.com/uspnf> (дата обращения: 17.10.2021).
4. The international pharmacopoeia. World Health Organization, 2006. – Vol. 1.
5. The Japanese Pharmacopoeia, Seventeenth Edition (JP 17). – Tokyo (Japan): The Ministry of Health, Labour and Welfare, 2016. – p. 2629.
6. Берштейн, И. Я. Спектрофотометрический анализ в органической химии. / И.Я. Берштейн, Ю.Л. Каминский. // Ленинград: Химия: Ленинградское отделение, 1986. – 200 с.
7. Dual wavelength and simultaneous equation spectrophotometric methods for estimation of atenolol and indapamide in their combined dosage form. / N. Fernandes, M.S. Nimdeo, V.P. Choudhari et al. // International Journal of Chemical Science. – 2008. – № 6. – Issue 1. – p. 29-35.
8. Simultaneous Estimation of Dexibuprofen and Paracetamol by UV Spectrophotometric Method in Bulk and Tablet Formulation. / B. Paramasivam, I.C. Nimila, V.R. Movva et al. // Inventi Impact: Pharm Analysis & Quality Assurance. – 2011. – № 2. – p. 29-35.
9. Gopika, V.C. Validated UV Spectrophotometric Method for Simultaneous Estimation of Metoprolol Succinate and Benidipine Hydrochloride in their Combined Tablet Dosage Form. / V.C. Gopika, S.L. Remi // Asian Journal of Pharmaceutical and Health Sciences. – 2018. – № 8. – p. 1968-1975.
10. Tasneem, K. Method Development and Validation of simultaneous estimation for Ramipril and Amlodipine besylate by UV- VISIBLE Spectrophotometric method. / K. Tasneem. K.S. Lakshmi, K. Sonia // International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. – 2016. – № 6. – p. 27-33.
11. Syed Arshed, S.N. Method development and validation of simultaneous estimation for Amlodipine besylate and olmesartan medoxomil by UV- VISIBLE spectrophotometric method. / S.N. Syed Arshed, K.S. Lakshmi, K. Sonia // International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. – 2016. – № 2. – p. 76-82.

12. Контроль качества лекарственных средств промышленного производства: учебное пособие / И. Г. Витенберг, Е. И. Саканян, Т.Ю. Ильина и др. // Санкт-Петербург: Изд-во СПХФА, 2004. – 104 с.
13. Renjitha, J.R. Simultaneous Method Development and Validation of Nimesulide and Camylofin Dihydrochloride in Tablet Dosage form by UV Spectrophotometric Method. / J.R. Renjitha, J. Kurien // Asian Journal of Pharmaceutical and Health Sciences. – 2018. – № 3. – p. 1944-1952.
14. Charde, M.S. Simultaneous estimation of atenolol and chlorthalidine in combine tablet dosage form by dual wavelength method using UV-VIS spectrophotometry. / M.S. Charde, A.S. Welankiwar, R.D. Chakole // European Journal of Pharmaceutical and Medical Research. – 2015. – № 7. – p. 254-259.
15. Nyola, N.K. Development and validation of uv-vis spectroscopy method for simultaneous estimation of saxagliptin hydrochloride and metformin hydrochloride in active pharmaceutical ingredient. / N.K. Narendra, J. Govindasamy // Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. – 2012. – № 3. – p. 19-23.
16. Development and validation of UV-Visible spectroscopy method for simultaneous estimation of Saxagliptin hydrochloride and metformin hydrochloride in tablet dosage form. / P. Cholke, Dr.M. Shirsath, Y. Temak et al. – Текст: непосредственный // International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2018. – № 3. – p. 31-34.
17. Bhadauria, R.S. Development and validation of UV spectroscopic method for simultaneous estimation of dapagliflozin and saxagliptin in marketed formulation. / R. S. Bhadauria, V. Agarwal // Journal of drug Delivery and Therapeutics. – 2019. – № 9. – p. 1160-1164.
18. Formulation Evaluation Development and Validation of Simultaneous Equation Method for Estimation of Vitamin C and Vitamin D in Multivitamin Lipstick. / S. Reddy D., Y. Padmanty, V. Sama et al. // Asian Journal of Pharmaceutical and Health Sciences. – 2020. – № 10. – p. 2239-2247.
19. Makvana, C. Spectrophotometric method development and validation for simultaneous estimation of nebivolol hydrochloride and valsartan in bulk and combined pharmaceutical dosage form in release media. / C. Makvana, S. Sahoo // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research. – 2019. – № 6. – p. 33-38.
20. Spectrophotometric determination of meclizine hydrochloride and pyridoxine hydrochloride in laboratory prepared mixtures and in their pharmaceutical preparation. // M.M. Ibrahim, E.S. Elzanfaly, M.B. El-Zeiny et al. // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2017. – №198. – p. 234-238.
21. Reichal, C.R. Development and validation of spectrophotometric method simultaneous estimation of gliclazide and sitagliptin phosphate monohydrate in bulk and pharmaceutical dosage

form / C.R. Reichal, M.G. Rao // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. – 2015. – № 7. – p. 372-376.

22. Simultaneous Estimation of Tenofovir Disoproxil Fumarate, Efavirenz and Lamivudine in Fixed Dose Combination Tablets by Ultraviolet Spectrophotometry in Multicomponent Mode and its Application in Rat Plasma. / Y. Padmavathi, R. Alvala, J.S. Garid et al. // *Asian Journal of Pharmaceutical and Health Sciences*. – 2020. – № 10. – p. 2248-2254.

23. Raghunath, M. UV spectrophotometric assay method for determination ciprofloxacin, tinidazole and dicyclomine in combined tablet formulation using methanol: 0,1 N HCl / M. Raghunath, A. Dhamne. // *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – № 3. – p. 36-40.

24. Simultaneous spectrophotometric determination of trigonelline, diosgenin and nicotinic acid in dosage forms prepared from fenugreek seed extract. / N. Mohamadi, M. Pournamdari, F. Sharififar et al. // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. – 2016. – № 2. – p. 40-46.

25. Simultaneous spectrophotometric analysis of a ternary mixture of pharmaceuticals-assay for ambroxol hydrochloride, cetirizine hydrochloride and dextromethorphan hydrobromide. / P.S. Mehta, D.H. Bhayani, P.M. Thumar et al. // *Inventi rapid*. – 2013. – № 3. – p. 124-129.

26. Кобелева, Т.А. Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титаносодержащей основе. / Т.А.Кобелева, А.И. Сичко, К.И. Илиев. // Тюмень: Консалтинговая компания Юком. – 2017. – С. 88.

27. Власова, И.В. Спектрофотометрическое определение активных компонентов в составе лекарственных препаратов с использованием метода Фирордта. Сообщение 1. Анализ препаратов «Анальгин-хинин» и «Панадол экстра» / И.В. Власова, А.В. Шилова, Ю.С. Фокина. // *Химико-фармацевтический журнал*, – 2008. – № 10. – С. 49-53.

28. Власова, И.В. Спектрофотометрическое определение активных компонентов в составе лекарственных препаратов с использованием метода Фирордта. Сообщение 2. Анализ препаратов «Тетралгин» и «Солпадеин». / И.В. Власова, А.В. Шилова, Ю.С. Фокина. // *Химико-фармацевтический журнал*, – 2008. – Т. 42. – № 11. – С. 53-56.

29. Анищенко, С.А. Разработка спектрофотометрической методики количественного определения действующих ингредиентов таблеток «Модуретик». / С.А. Анищенко, Н.Ю. Бевз, В.А. Георгиянц. // *Научные ведомости*. – 2013. – № 11. – С. 262-266.

30. Development and Validation of a Method for the Simultaneous Analysis of Miconazole Nitrate and Hydrocortisone Acetate in Pharmaceutical Dosage Form by Ultraviolet Spectroscopy / M.H. Muhammad, H. Naureen, N. Abbsa et al. // *Latin American Journal of Pharmacy*. – 2017. – № 9. – p. 1875-1881.

31. Беликов, В. Г. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами. Опыт работы отечественных специалистов. / В.Г. Беликов. // Российский химический журнал. – 2002. – Т. 66. – № 4. – С. 52-56.
32. Количественное определение лекарственных веществ в смесях методом производной спектрофотометрии. / В.Г. Беликов, Е.Н. Вергейчик, А.С. Саушкина и др. // Современные методы анализа фармацевтических препаратов: науч. тр. ВНИИ фармации. – 1988. – Т. 26. – С. 7-9.
33. Validated Spectrophotometric Method for Simultaneous Determination of Bupernorphine and Naloxone in Pharmaceutical Dosage Forms. / E. Souri, F.S. Ahmadi, M.B. Tehrani, Sedighe et al. // Iranian Journal of Pharmaceutical Research. – 2017. – № 16. – p. 112-119.
34. Development and validation of two spectrophotometric methods for simultaneous determination of diosmine and hesperidin in mixture and their applications. / I. Bennani, M.A. Chentoufi, I.S. El Otmani et al. // Journal of Applied Pharmaceuticals Science. – 2020. – № 10. – p. 100-107.
35. Simultaneous estimation of Aliskiren hemifumarate and Hydrochlorothiazide in combined Tablet Formulation by Simultaneous equation, Absorbance ratio and First derivative Spectroscopic Methods. / A.K. Sen, D.B. Sen, R.A. Maheshwari et al. // Journal of Applied Pharmaceuticals Science. – 2016. – № 6. – p. 164-170.
36. Validated UV-Visible Spectrophotometric method for simultaneous estimation of Cefixime and Moxifloxacin in Pharmaceutical Dosage Form. / S.S. Pekamwar, T.M. Kalyankar, B.V. Tambe et al. // Journal of Applied Pharmaceuticals Science. – 2015. – № 5. – p. 37-41.
37. V Gandhi Dr. S. Simultaneous estimation of Nitazoxanide and Ofloxacin in tablet formulation by ratio spectra derivative spectroscopy. / Dr.S. V Gandhi, P.L Khairnar, A. J Pate // International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2018. – № 3. – p. 28-31.
38. Al Samarrai, S.S. Derivative spectrophotometric for simultaneous estimation of propranolol hydrochloride and hydrochlorothiazide in synthetic mixture. / S.S. Al Samarrai, E.T. Alsamarrai, K.F. Alsamarrai // International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. – 2016. – № 2. – p. 45-49.
39. Shau, U. Q-absorption ratio and simultaneously equation spectrophotometric methods for simultaneous estimation of fenbendazole and niclosamide in pure drug and pharmaceutical formulations. / U. Shau, A. Gandhi // Indian Drugs. – 2015. – № 1. – p. 47-53.
40. Estimation of Acetaminophen and Ibuprofen in Tablets by a Derivative UV Method: Characterization of In Vitro Release Using USP Apparatuses 2 and 4. / R. Medina, I.S. Cazares, M. Hurtado et al. // Latin American Journal of Pharmacy. – 2016. – № 4. – p. 706-715.

41. Medina, R. Rapid and simple determination of ibuprofen and caffeine in fixed-dose combination formulation: application to dissolution studies. / R. Medina, A. Soto-Juha, J.M. Contreras-Jimenez // *International Journal of Applied Pharmaceutics*. – 2021. – № 13. – p. 242-246.
42. Котлова, Л.И. Определение концентрации лекарственных смесей, содержащих пропифеназон, парацетамол, кофеин методом Фирордта / Л.И. Котлова, Т.Н. Цокова. // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2019. – № 4. – С. 76-81.
43. Antakli, S. Simultaneous determination of tartrazine and brilliant blue in foodstuffs by spectrophotometric method. / S. Antakli, L. Nejem, S. Katran // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – № 7. – p. 214-218.
44. Simultaneous determination of naproxen sodium and acetaminofen in fixed-dose combinations formulations by first-order derivative spectroscopy: application to dissolution studies. / J.R. Medina, C.A. Lopez-Tableros, G. Hernandez-Altamirano et al. // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. – 2015. – № 7. – p. 183-188.
45. Simultaneous estimation of telmisartan and hydrochlorothiazide by derivative spectroscopy / A. Gajbhiye, P.K. Jain, P. Shakya et al. // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. – 2015. – № 7. – p. 386-388.
46. Simultaneous Determination of Metformin and Pioglitazone in Presence of Metformin Impurity by Different Spectrophotometric and TLC – Densitometric Methods. / A. F Khorshid, N. S Abdelhamid, E. A Abdelaleem et al. // *SOJ Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – № 7. – p. 48-55.
47. Development of a Rapid Derivative Spectrophotometric Method for Simultaneous Determination of Acetaminophen, Diphenhydramine and Pseudoephedrine in Tablets / E. Souri, A. Rahimi, N.S. Ravari et al. // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. – 2015. – № 3. – p. 26-33.
48. J. Jani, R. Simultaneous spectrophotometric determination of Azilsartan Kamedoxomil and Cilnidipine in mixture / R.J. Jani, S. A. Patel // *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – № 3. – p. 86-90.
49. Manipulating Ratio Spectra for the Spectrophotometric Analysis of Diclofenac Sodium and Pantoprazole Sodium in Laboratory Mixtures and Tablet Formulation. / N.M. Bhatt, V.D. Chavada, M. Sanyal et al. // *The Scientific World Journal*. – 2014. – № 2014. – p. 1-10.
50. Development and validation of spectrophotometric methods for simultaneous estimation of valsartan and hydrochlorothiazide in tablet dosage form. / M.L. Jadhav, M.V. Girase, S.K. Tidme et al. // *International Journal of Spectroscopy*. – 2014. – p. 1-6.
51. Padh, H. Development and validation of Q-absorbance ratio spectrophotometric for simultaneous estimation of mangiferin and berberin HCl in bulk and syntetic mixture. / H. Padh, S.

Parmar, B. Patel // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* – 2018. – № 9. – p. 3355-3359.

52. Majithia, R.H. Spectrophotometric method development and validation for simultaneous estimation of Anagliptin and Metformin HCl by Q-absorption ratio method in syntetic mixture. / R.H. Majithia, Dr.A. Khodadiya, V.B. Patel et al. // *Heliyon.* – 2020. – № 8 – p. 1-7.

53. Q-Analysis and Simultaneous Equation Method for Estimation of Domperidone and Naproxen by UV Spectrophotometry in Bulk and Tablet Dosage Form. / L.K Bhaskar, S.D Lakshmi, G Sumalatha et al. // *Research Journal of Pharmacy and Technology.* – 2020. – № 13. – p. 6050-6054.

54. Development and Validation of UV Spectroscopic by Q-absorption Ratio, RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Atazanvir and Ritonavir in bulk and Pharmaceutical Dosage Form. / S.K. Vijaya, S. Deepthi, M. Madhuri et al. // *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis.* – 2019. – № 9. – p. 138-150.

55. Beckett A.H. *Practical Pharmaceutical Chemistry. Part II*, 4th. edition. / A.H. Beckett, J.B. Stenlake // London: Bloomsbury Publishing, 2001. – 320 p.

56. Difference spectrophotometric method for simultaneous estimation of moxifloxacin and cefixime trihydrate in bulk and combined dosage form. / R. Kant, R. Bodla, R. Bhutani et al. // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2015. – № 7. – p. 316-321.

57. Erk, N. Derivative-differential UV spectrophotometry and compensation technique for simultaneous determination of zidovudine and lamivudine in human serum. / N. Erk // *Pharmazie.* – 2004. – № 59. – p. 106-111.

58. Kramer R. *Chemometric techniques for quantitative analysis.* 1st. edition. / R. Kramer // USA: CRS Press, 1998. – 220 p.

59. Otto M. *Chemometrics: statistics and computer application in analytical chemistry.* 2nd edition. / M.Otto // Germany: Wiley-VCH, 2007. – 343 p.

60. Meloun M, *Chemometrics for analytical chemistry.* / M. Meloun, J. Militky, M. Forina // USA: Ellis Horwood, 1992. – 330 p.

61. Kenneth R, *Chemometrics: Apractical guide.* 1st edition. / R. Kenneth, J. Randy, M. Seasholtz // USA: Wiley-Interscience, 1998. – 360 p.

62. Karanjia, J. Development and validation of chemometric assisted spectrophotometric technique for simultaneous estimation of cinitapride and pantoprazole from bulk and combined dosage form. / J. Karanjia // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research.* – 2015. – № 7. – p. 99-106.

63. Palur, K. Development and validation of chemometric assisted analytical methods for simultaneous estimation of Atorvastatin calcium and Aspirin in capsule dosage form. / K. Palur, B.

Koganti, S.C. Archakam // *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences.* – 2015. – № 4. – p. 55-62.

64. Власова, И.В. Спектрофотометрический анализ смесей витаминов с применением метода множественной линейной регрессии. / И.В. Власова, А.С. Шелпакова, Е.Н. Масыкова. // *Аналитика и контроль.* – 2009. – № 2. – С. 86-90.

65. Новые подходы к применению метода множественной линейной регрессии в спектрофотометрическом анализе многокомпонентных смесей. / Власова И.В., Добровольский С.М., Фисенко А.В. и др. // *Аналитика и контроль.* – 2009. – № 3. – С. 153-157.

66. Simultaneous spectrophotometric determination of febuxostat and diclofenac in pharmaceutical dosage chemometric methods. / I.H.I. Habib, M. Rizk, M.M.A. El-Alamin et al. // *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences.* – 2016. – № 3. – p. 110-117.

67. Vijayageetha, R. Simultaneous spectrophotometric determination of etoricoxib and paracetamol in tablets by chemometric methods. / R. Vijayageetha, A. Shantha et al. // *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research.* – 2017. – № 4. – p. 159-164.

68. Donmez, O.A. Spectrophotometric multicomponent analysis of a mixture of chlorhexidine hydrochloride and lidocaine hydrochloride in pharmaceutical formulation using derivative spectrophotometry and partial least-squares multivariate calibration. / O.A. Donmez, A. Bozdogan, G. Kunt // *Journal of Analytical Chemistry.* – 2010. – Volume 65. – № 1. – p. 33-38.

69. Attia, K.A. Determination of tenoxicam in presence of its degradation product using different spectrophotometric analytical techniques. / K.A. Attia, M.W. Nassar, A. Abdel-Monem // *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences.* – 2015. – № 6. – p. 62-65.

70. Attia, K.A.M. Simultaneous equation and area under the curve spectrophotometric methods for estimation of cefaclor in presence of its acid induced degradation product; A comparative study. / K.A.M. Attia, N.M. Elabasawy, E. Abolmagd // *Future Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2017. – № 3. – p. 163-167.

71. Khiste, R.H. Simultaneous Equation and Area Under the Curve Spectrophotometric Methods for Estimation of Ranolazine Hydrochloride Presence of its Base-induced Degradation Product: A Comparative Study. / R.H. Khiste, A.S. Ambekar, N.S. Kulkarni // *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives.* – 2019. – № 10. – p. 202-206.

72. Mangal, G. Development of UV spectrophotometric methods and validation for estimation of furosemide in bulk and tablet dosage form by absorbance maxima and Area Under the Curve method. / G. Mangal, S.K. Banerjee // *International Journal of Advances in Pharmaceutics.* – 2016. – № 5. – p. 160-170.

73. Spectrophotometric Estimation of Raltegravir Potassium in Tablets. / P. P. Kore, M. M. Gamepatil, H. M. Nimje et al. // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – № 76. – p. 557-559.
74. Gadhav M.V. Area Under Curve UV- Spectrophotometric Method for Determination of Cycloserine in Bulk. / M.V. Gadhav, D.A. Udmale, S.L. Jadhav et al. // *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*. – 2020. – № 9. – p. 16-20.
75. Attia, K.A.M. Ratio subtraction, bivariate and area under the curve spectrophotometric methods for determination of atenolol in binary mixture with indapamide. / K.A.M. Attia, N.M. El-Abasawi, S. Ramzy // *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – № 6. – p. 176-185.
76. Comparative study of five different marketed Preparation (Tablets) Containing Amlodipine Besylate & Valsartan and developing novel method for simultaneous estimation of Amlodipine Besylate and valsartan using UV Visible Spectrophotometer. / P. Cholke, Y. Temak, V. Kadam et al. // *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – № 3. – p. 36-39.
77. Muhammad, M. Simultaneous content analysis of Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide in tablet dosage form by spectrophotometry ultraviolet with area under curve method. / M. Muhammad, M. Bachri, E.D. Putra // *Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences*. – 2019. – № 6. – p. 10-16.
78. Simultaneous estimation of Alogliptin and Metformin from its tablet dosage form by area under curve and multicomponent UV spectrophotometric method. / A. Nikalje, M.S. Baig, M.I. Anees et al. // *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – № 4. – p. 1329-1339.
79. Дорофеев, В.Л. Выявление фальсифицированных лекарственных препаратов, содержащих фторхинолоны, с использованием метода ИК-спектроскопии. / В.Л. Дорофеев, А.А. Коновалов, В.Ю. Кочин и др. // *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2004. – № 2. – С. 183-187.
80. Степанова, Е. В. Использование метода ИК-спектрофотометрии без выделения действующего вещества для идентификации лекарственных средств ранитидина гидрохлорида. / Степанова Е.В., Дорофеев В.Л., Арзамасцев А.П. // *Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация*. – 2008. – № 2. – С. 153-158.
81. Корогод, К.М. Применение метода инфракрасной спектроскопии в анализе индометацина. / К.М. Корогод, Н.В. Баранова, Е.В. Журавлев. // *«Вестник ТвГУ. Серия «Химия»*. – 2012. – №14. – С.38-42.

82. Александрова, Т.В. Актуальность метода применения метода ИК-спектроскопии при определении подлинности лекарственных средств в условиях испытательной лаборатории по контролю качества лекарственных средств. / Т.В. Александрова, Н.А. Буданова, И.В. Григорьева и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 10 (часть 4) – С. 609-613.

83. Kurniati, Z. Determination of Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide and Ethambutol Hydrochloride in 4FDC Tablet by FTIR Spectrophotometry in Combination with Multivariate Calibration. / Z. Kurniati, S. Riyanto, A.A. Rohman et al. // Journal of Food and Pharmaceutical Sciences. – 2016. – № 4. – p. 25-30.

84. Prasanth, S.S. FTIR spectrophotometric method for the simultaneous estimation of artemether and lumefantrine in bulk and formulation / S. S. Prasanth, S. Rukku // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2019. – № 10. – p. 2975-2980.

85. Simultaneous Quantification of Ibuprofen and Paracetamol in Tablet Formulations Using Transmission Fourier Transform Infrared Spectroscopy. / M.A. Mallah, S.T.H. Sherazi, S.A. Mahesar et al. // American Journal of Analytical Chemistry. – 2012. – p. 503-511.

86. Лобачев, А.Л. Анализ многокомпонентных смесей на примере лекарственного средства «Пенталгин» методами ТСХ и ИК-Фурье спектрометрии. / А.Л. Лобачев, Н.А. Редькин, Ю.В. Трифонова // Вестник СамГУ. – 2014. – № 10. – С. 164-173.

87. Российская Федерация. Законы. Об обеспечении единства измерений: с изменениями и дополнениями на 27 декабря 2019 года : Федеральный закон № 102-ФЗ: [принят Государственной Думой 11 июня 2008 года : одобрен Советом Федерации 18 июня 2008 года]. – Текст : электронный // URL: <https://base.garant.ru/12161093/> (Дата обращения 26.11.2022).

88. Российская Федерация. Министерство промышленности и торговли. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики: с изменениями и дополнениями на 18 декабря 2015 года : Приказ Министерства промышленности и торговли № 916: [утвержден Министерством промышленности и торговли РФ 14 июня 2013 года]. – Текст : электронный // URL: <https://base.garant.ru/70451198/> (Дата обращения 26.11.2022).

89. СТ СЭВ 543-77. Числа. Правила записи и округления. : стандарт совета экономической взаимопомощи: издание официальное : утвержден и введен в действие Постановлением Государственного комитета стандартов Совета Министров СССР от 30 декабря 1977 г. № 3157 : дата введения 1979-12-01 / подготовлен делегацией венгерской народной республики в постоянной комиссии по стандартизации. – Текст : электронный // URL: <https://base.garant.ru/70240782/> (Дата обращения 26.11.2022).

90. ГОСТ 8.417-2002. Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы величин. : межгосударственный стандарт : издание официальное : утвержден и введен

в действие Постановлением Государственного комитета Российской Федерации по стандартизации и метрологии от 04 февраля 2003 г. № 38-ст : ВЗАМЕН ГОСТ 8.417-81 : дата введения 2003-09-01 / подготовлен Федеральным государственным унитарным предприятием "Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им.Д.И.Менделеева", Техническим комитетом по стандартизации ТК 206 "Эталоны и поверочные схемы". – Текст : электронный // URL: <https://base.garant.ru/3924380/> (Дата обращения 26.11.2022).

91. ГОСТ 8.010-2013. Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения: межгосударственный стандарт : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 22 ноября 2013 г. № 2122-ст : дата введения 2015-03-01 / подготовлен Федеральным государственным унитарным предприятием "Всероссийский научно-исследовательский институт метрологической службы". – Текст : электронный // URL: <https://base.garant.ru/71109816/> (Дата обращения 26.11.2022).

92. РМГ 76-2014 ГСИ. Государственная система обеспечения единства измерений. Внутренний контроль качества результатов количественного химического анализа. : рекомендации по межгосударственной стандартизации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 09 июля 2014 г. № 778-ст : дата введения 2016-01-01 / подготовлен Федеральным государственным унитарным предприятием "Уральский научно-исследовательский институт метрологии". – Текст : электронный // URL: <https://base.garant.ru/71287620/> (Дата обращения 26.11.2022).

93. РМГ 61-2010 ГСИ. Государственная система обеспечения единства измерений. Показатели точности, правильности, прецизионности методик количественного химического анализа. Методы оценки. : рекомендации по межгосударственной стандартизации : издание официальное : утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 13 декабря 2011 г. № 1064-ст : ВЗАМЕН РМГ 61-2003 : дата введения 2012-09-01 / подготовлен Федеральным государственным унитарным предприятием "Уральский научно-исследовательский институт метрологии". – Текст : электронный // URL: <https://base.garant.ru/70407720/> (Дата обращения 26.11.2022).

94. ФСП ЛС-001767-010419, изм № 1, 2, 3, «Цитофлавин, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой».

95. НД Р N003135/01-220319, изм № 1, 2, 3, 4, 5, «Цитофлавин, раствор для внутривенного введения».

96. ФСП Р N001049/02-081018, изм № 1, 2, «Циклоферон, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой».

97. ФСП Р N001049/03-091118, изм № 1, 2, «Циклоферон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения».
98. Калинин, И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа / И.П. Калинин, М.И. Булатов. // М.: Книга по требованию, 2013. – 432 с.
99. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. Изд. 4-е. / Ю.Ю. Лурье // М.: Издательство «Химия», 1971. – 456 с.
100. Альберт, А. Константы ионизации кислот и оснований. / А. Альберт, Е. Сергент. // М.: Издательство «Химия», 1964. – 380 с.
101. Clarke E.G.C. Clarke's Isolation and Identification of Drugs, 2nd Edition / E.G.C Clarke, A.C. Moffatt. // Pharmaceutical Press, 1986. – 1200 p.
102. O'Neil, M.J. The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 15th Edition / M.J. O'Neil. // Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2006. –140 p.
103. Данилов, Ю.А. Многочлены Чебышева. / Ю.А. Данилов. // Минск: Вышэйшая школа, 1984. – 157 с.
104. Саушкина, А.С. Физико-химические методы в анализе многокомпонентных лекарственных смесей, содержащих производные пурина: автореф. дис. ...канд. фармац. наук / А.С.Саушкина. – М., 1982. – 20 с.
105. Данилина, Н.И. Численные методы. / Н.И. Данилина, Н.С. Дубровская, О.П. Кваца и др. // М.: Высшая школа, 1976. – 368 с.
106. Guidance for Industry: Analytical procedures and method validation for drugs and biologics. – Текст : электронный // URL: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Analytical-Procedures-and-Methods-Validation-for-Drugs-and-Biologics.pdf> (Дата обращения: 26.11.2022).
107. ICH Harmonised Tripartite Guideline Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. – Текст : электронный // URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q2r2-validation-analytical-procedures-step-2b\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q2r2-validation-analytical-procedures-step-2b_en.pdf) (Дата обращения: 26.11.2022).
108. Решение Коллегии ЕЭК. Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств. : Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 113: [утвержден Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии 17 июля 2018 года]. – Текст : электронный // URL: <https://base.garant.ru/71897488/> (Дата обращения 26.11.2022).
109. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности. / Методические рекомендации. М.: Издательство «Спорт и Культура – 2000», 2007. – 192 с.
110. Гризодуб А.И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. // В кн.: «Аналитическое обеспечение создания,

стандартизации и контроля качества лекарственных средств». – Х.: «НТМТ», 2011. – Т. 1. – С. 934-1063.

111. De Muth J.E. Practical Statistics for Pharmaceutical Analysis: With Minitab Applications. / J.E. De Muth // American Association of Pharmaceutical Scientists, 2019 – 262 p.

112. Тихонова, В.В. Определение валидационных характеристик рамановских спектров и интегральной интенсивности УФ-спектров модельных смесей, содержащих парацетамол / В.В. Тихонова, М.А. Денисов, Саушкина А.С. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24. – № 9. – с. 46-56.

113. Елизарова, Т.Е. Применение метода спектрометрии ближнего инфракрасного диапазона для идентификации лекарственных субстанций и готовых лекарственных средств. / Т.Е. Елизарова, С.В. Штылева, Т.В. Плетенева. // Хим.–фарм. журн. – 2008. –Т. 42. – № 7. – с. 51-53.

114. Тарасевич Б.Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы. / Б.Н. Тарасевич // М.: МГУ, 2012 – 55 с.

115. Денисов, М.А. Идентификация таблеток «Паноксен» методом инфракрасной спектроскопии и производной ИК-спектроскопии. / М.А. Денисов, А.С. Саушкина, Л.А. Гаврилов // Материалы международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» «Современные достижения фармацевтической науки и практики», 2019 г. – Витебск : ВГМУ, 2019. – с. 190-193.

116. Экспресс-анализ лекарственных средств методом инфракрасной спектроскопии. / М.А. Денисов, Л.А. Гаврилов, А.С. Саушкина и др. // Материалы 72-й международной научно-практической конференции «Во имя жизни и здоровья» 2019 г. – Пятигорск: Издательство, 2019. – с.185-191.

117. Денисов, М.А. Применение ИК-спектроскопии для качественного экспресс-анализа на примере лекарственных средств, в состав которых входит парацетамол и ибупрофен. / М.А. Денисов, Л.А. Гаврилов, А.С. Саушкина // Сборник материалов IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 22-23 апреля 2019 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – С. 90-93.

118. Денисов, М.А. Идентификация таблеток «Винпотропил» методом инфракрасной спектроскопии и производной ИК-спектроскопии. / М.А. Денисов, А.С. Саушкина, Л.А. Гаврилов // Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» Санкт-Петербург, 2019 г. – СПб.: Изд-во СПХФУ, 2019. – С. 159-162.

119. Применение ИК-спектроскопии для качественного экспресс-анализа на примере лекарственных средств, в состав которых входит парацетамол. / М.А. Денисов, А.С. Саушкина, Л.Н. Зинчук и др. // Материалы итоговой научной конференции – XLII Огаревских чтений, 6-13 декабря 2018 г. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2019. – с.244-247.

120. Саушкина А.С. Идентификация некоторых лекарственных препаратов сложного состава, содержащих парацетамол, методом ИК-спектрометрии / Саушкина А.С., Зинчук Л.Н., Денисов М.А. и др. // Фармация и фармакология, 2017. – № 1. – С. 12-22.

121. Денисов, М.А. Применение ИК-спектроскопии для качественного экспресс-анализа на примере таблетированных лекарственных средств ООО НТФФ «Полисан». / М.А. Денисов, А.С. Саушкина, Л.Н. Зинчук// Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции «Беликовские чтения», 2019 г. – Пятигорск: Рекламно-информационное агентство на Кавминводах, 2019. – с.197-202.

122. Milosevic, M. Diamond Composite Sensor for ATR Spectroscopy / M. Milosevic, D. Sting, A. Rein // Spectroscopy. – 1995. – № 10. – p. 44-49.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А**

«УТВЕРЖДАЮ»

Управляющий

АО «Фармпроект»



С.С. Саакян

«15» апреля 2021 г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ  
РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**

**Наименование предложения для внедрения:** Методология экспресс определения действующих веществ в многокомпонентных лекарственных средствах методами инфракрасной и ультрафиолетовой спектрометрий и их преобразований.

**Авторы разработки:** Денисов Михаил Андреевич, заместитель начальника физико-химической лаборатории АО «Фармасинтез-Норд», Саушкина Анна Степановна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры военно-медицинского снабжения и фармации федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова».

**Куда и где внедрено:** отдел разработок и развития АО «Фармпроект» (192236, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Софийская, д.14, литер А).

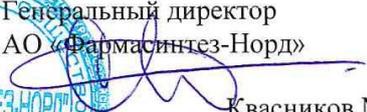
**Результаты внедрения:** Методология экспресс определения действующих веществ в многокомпонентных лекарственных средствах методами инфракрасной и ультрафиолетовой спектрометрий и их преобразований позволила усовершенствовать подходы анализа готовых лекарственных средств внедрена в нормативную документацию по разработке лекарственных средств.

Руководитель отдела по разработкам и развитию  
АО «Фармпроект»

Кандидат фармацевтических наук



Дзюба Анатолий Сергеевич

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
 Генеральный директор  
 АО «Фармасинтез-Норд»  
  
 Квасников М.Ю.  
 «апрель» 2022 г.



## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

**Наименование предложения для внедрения:** Методология экспресс определения действующих веществ в многокомпонентных лекарственных средствах методами инфракрасной и ультрафиолетовой спектрометрий и их преобразований.

**Авторы разработки:** **Денисов Михаил Андреевич**, заведующий физико-химической лаборатории АО «Фармасинтез-Норд», **Саушкина Анна Степановна**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры военно-медицинского снабжения и фармации федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова».

**Куда и где внедрено:** отдел разработки и отдел контроля качества АО «Фармасинтез-Норд» (194356, г. Санкт-Петербург, ул. Дорога в Каменку, д.74, помещение 1-Н).

**Результаты внедрения:** Методология экспресс определения действующих веществ в многокомпонентных лекарственных средствах методами инфракрасной и ультрафиолетовой спектрометрий и их преобразований позволила усовершенствовать подходы анализа готовых лекарственных средств внедрена в нормативную документацию по разработке и контролю качества лекарственных средств.

Директор по качеству  
 АО «Фармасинтез-Норд»



Пузанова Татьяна Станиславовна



АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД

ИНН 3810023308 ОГРН 1023801426538  
 ул. Красногвардейская, 23, оф. 3, г. Иркутск, 664007  
 Почтовый адрес: а/я 17, г. Иркутск, 664040  
 тел.: (3952) 550-355  
 e-mail: info@pharmasyntez.com  
 www.pharmasyntez.com



## АКТ О ВНЕДРЕНИИ

### РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

**Наименование предложения для внедрения:** Методология экспресс определения действующих веществ в многокомпонентных лекарственных средствах методами инфракрасной и ультрафиолетовой спектрометрий и их преобразований.

**Авторы разработки:** **Денисов Михаил Андреевич**, заведующий физико-химической лаборатории АО «Фармасинтез-Норд», **Саушкина Анна Степановна**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры военно-медицинского снабжения и фармации федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова».

**Куда и где внедрено:** отдел разработки и внедрения технологий, отдел контроля качества АО «Фармасинтез» (664040, Иркутск, ул. Розы Люксембург, 184).

**Результаты внедрения:** Методология экспресс определения действующих веществ в многокомпонентных лекарственных средствах методами инфракрасной и ультрафиолетовой спектрометрий и их преобразований позволила усовершенствовать подходы к анализу лекарственных средств, внедрена в документацию по разработке и контролю качества лекарственных средств.

Директор по качеству  
 АО «Фармасинтез», к.х.н.

Рожникова О.Н.

Директор по разработке  
 технологий АО «Фармасинтез»

Рыков Д.В.

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор  
ООО «Фармасинтез-Тюмень»

Квасников М.Ю.

«15» июля 2022 г.

### АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

**Наименование предложения для внедрения:** Методология экспресс определения действующих веществ в многокомпонентных лекарственных средствах методами инфракрасной и ультрафиолетовой спектрометрий и их преобразований.

**Авторы разработки:** Денисов Михаил Андреевич, заведующий физико-химической лаборатории АО «Фармасинтез-Норд», Саушкина Анна Степановна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры военно-медицинского снабжения и фармации федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова».

**Куда и где внедрено:** отдел разработки и отдел контроля качества ООО «Фармасинтез-Тюмень» (625059, г. Тюмень, ул. 7-й километр Велижанского тракта, 2).

**Результаты внедрения:** Методология экспресс определения действующих веществ в многокомпонентных лекарственных средствах методами инфракрасной и ультрафиолетовой спектрометрий и их преобразований позволила усовершенствовать подходы анализа готовых лекарственных средств внедрена в нормативную документацию по разработке и контролю качества лекарственных средств.

Директор по качеству  
ООО «Фармасинтез-Тюмень»

Нигматуллина Анна Викторовна

**УТВЕРЖДАЮ**

Заместитель начальника  
ФГБОУ ВО «Военно-медицинская  
академия имени С.М. Кирова»  
Минобороны России по учебной работе  
подполковник медицинской службы,  
доктор медицинских наук

Р. Макиев

2022 г.



**АКТ О ВНЕДРЕНИИ**  
**РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ**  
в учебный процесс Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

**Наименование предложения для внедрения:** Методика использования суммарных УФ- и ИК-спектров лекарственных средств сложного состава и результатов их математической обработки (производные спектров, интегральная интенсивность) для экспресс-идентификации лекарственных средств промышленного изготовления, содержащих ацетилсалициловую кислоту, аскорбиновую кислоту, кофеин, парацетамол и другие фармацевтические субстанции.

**Авторы разработки:** Саушкина А.С., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Денисов М.А., начальник физико-химической лаборатории ООО «Фармасинтез-Норд».

**Куда и где внедрено:** в лекционный материал и цикл практических занятий для курсантов, слушателей и студентов кафедры фармации в курсе учебной дисциплины «Физико-химические и хроматографические методы исследования лекарственных средств» для специальности 33.05.01 Фармация:

1. Лекции №1-2 по дисциплине «Физико-химические и хроматографические методы исследования» на тему 1: Использование УФ-спектрофотометрии в фармацевтическом анализе.
2. Лекции №3-4 по дисциплине «Физико-химические и хроматографические методы исследования» на тему 2: Использование ИК-спектрометрии в фармацевтическом анализе.
3. Методические указания к практическому занятию № 1 по дисциплине «Физико-химические и хроматографические методы исследования» на тему 1: УФ-спектрофотометрии в контроле качества ЛС по показателю «Количественное определение».

4. Методические указания к практическому занятию № 2 по дисциплине «Физико-химические и хроматографические методы исследования» на тему 2: ИК-спектроскопия в контроле качества ЛС по показателю «Подлинность».

**Результаты внедрения:** Внедрение в учебный процесс (чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий) результатов научно-исследовательской работы Саушкиной А.С., Денисова М.А. обеспечило повышение качества профессиональной подготовки курсантов, слушателей и студентов по использованию УФ- и ИК-спектроскопии в фармацевтическом анализе для идентификации и количественного определения фармацевтических субстанций в лекарственных препаратах сложного состава, выявления контрафактной и недоброкачественной фармацевтической продукции.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИССИИ

кандидат педагогических наук, доцент



И.В. Лобачев

ЧЛЕНЫ КОМИССИИ:

доктор фармацевтических наук, профессор



С.З. Умаров

кандидат биологических наук, доцент



С.В. Пушкарский

**УТВЕРЖДАЮ**

Заместитель начальника  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская  
академия имени С.М. Кирова»  
Минобороны России по учебной работе  
подполковник медицинской службы,  
доктор медицинских наук



Р. Макиев

2022 г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ  
РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ  
в учебный процесс Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова**

**Наименование предложения для внедрения:** Методика использования суммарных УФ- и ИК-спектров лекарственных средств сложного состава и результатов их математической обработки (производные спектров, интегральная интенсивность) для экспресс-идентификации лекарственных средств промышленного изготовления, содержащих ацетилсалициловую кислоту, аскорбиновую кислоту, кофеин, парацетамол и другие фармацевтические субстанции.

**Авторы разработки:** Саушкина А.С., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Денисов М.А., начальник физико-химической лаборатории ООО «Фармасинтез-Норд».

**Куда и где внедрено:** в лекционный материал и цикл практических занятий для провизоров-аналитиков в курсе повышения квалификации по циклу «Современное состояние и перспективы развития контроля качества лекарственных средств» и в курсе дополнительной профессиональной переподготовки по дисциплине «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» в государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации для демонстрации перспектив развития методов УФ- и ИК-спектроскопии для контроля качества лекарственных средств промышленного изготовления и для овладения обучаемыми их практическим применением:

1. Лекции №1-2 по дисциплине «Физико-химические и хроматографические методы исследования» на тему 1: Использование УФ-спектрофотометрии в фармацевтическом анализе.
2. Лекции №3-4 по дисциплине «Физико-химические и хроматографические методы исследования» на тему 2: Использование ИК-спектрометрии в фармацевтическом анализе.

3. Методические указания к практическому занятию № 1 по дисциплине «Физико-химические и хроматографические методы исследования» на тему 1: УФ-спектрофотометрии в контроле качества ЛС по показателю «Количественное определение».
4. Методические указания к практическому занятию № 2 по дисциплине «Физико-химические и хроматографические методы исследования» на тему 2: ИК-спектроскопия в контроле качества ЛС по показателю «Подлинность».

**Результаты внедрения:** Внедрение в программу курсов повышения квалификации провизоров-аналитиков и профессиональной переподготовки провизоров (чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий) результатов научно-исследовательской работы Саушкиной А.С., Денисова М.А. обеспечило повышение качества профессиональной подготовки по использованию УФ- и ИК-спектроскопии в фармацевтическом анализе для идентификации и количественного определения фармацевтических субстанций в лекарственных препаратах сложного состава, выявления контрафактной и недоброкачественной фармацевтической продукции.

#### ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОМИССИИ

кандидат педагогических наук, доцент



И.В. Лобачев

#### ЧЛЕНЫ КОМИССИИ:

доктор фармацевтических наук, профессор



С.З. Умаров

кандидат биологических наук, доцент



С.В. Пушкарский

УТВЕРЖДАЮ  
Ректор ФГБОУ ВО СПХФУ  
Минздрава России,  
д.фарм.н., профессор

И.А. Наркевич

2022 г.

**Акт внедрения  
результатов научно-исследовательской работы  
в учебный процесс**

Комиссия в составе:

Председателя	проректора по учебной работе, канд. фармацевт. наук.	Ю.Г. Ильиновой
и членов комиссии	начальника учебно-методического отдела	Д.С. Грицаненко
	директора департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, канд. биол. наук	И.А. Титович

назначенная приказом ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России от «12» марта 2021 г. №100, составила акт о нижеследующем.

Результаты научно-исследовательской работы Денисова Михаила Андреевича, а именно «использование суммарных УФ-спектров поглощения для определения подлинности действующих веществ в многокомпонентных ГЛС, определение подлинности исследованных многокомпонентных ГЛС по содержанию действующих и вспомогательных веществ с помощью суммарных ИК-спектров пропускания и НПВО, использование банка суммарных УФ-, ИК-спектров, производных суммарных УФ-спектров некоторых многокомпонентных ГЛС в контроле их качества как в условиях промышленного предприятия, так и контрольно-аналитических служб России» внедрены в учебный процесс по учебной дисциплине «Применение современных методов в фармацевтическом анализе», преподаваемой в рамках программы высшего образования – программы ординатуры по специальности 33.08.03 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» очной формы обучения, что позволило расширить знания обучающихся по современным методам спектрального анализа, получить навыки идентификации действующих веществ в многокомпонентных лекарственных средствах, полученных методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектрометрии.

Председатель	проректор по учебной работе, канд. фармацевт. наук.		Ю.Г. Ильинова
члены комиссии	начальник учебно-методического отдела		Д.С. Грицаненко
	директор департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров, канд. биол. наук		И.А. Титович

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

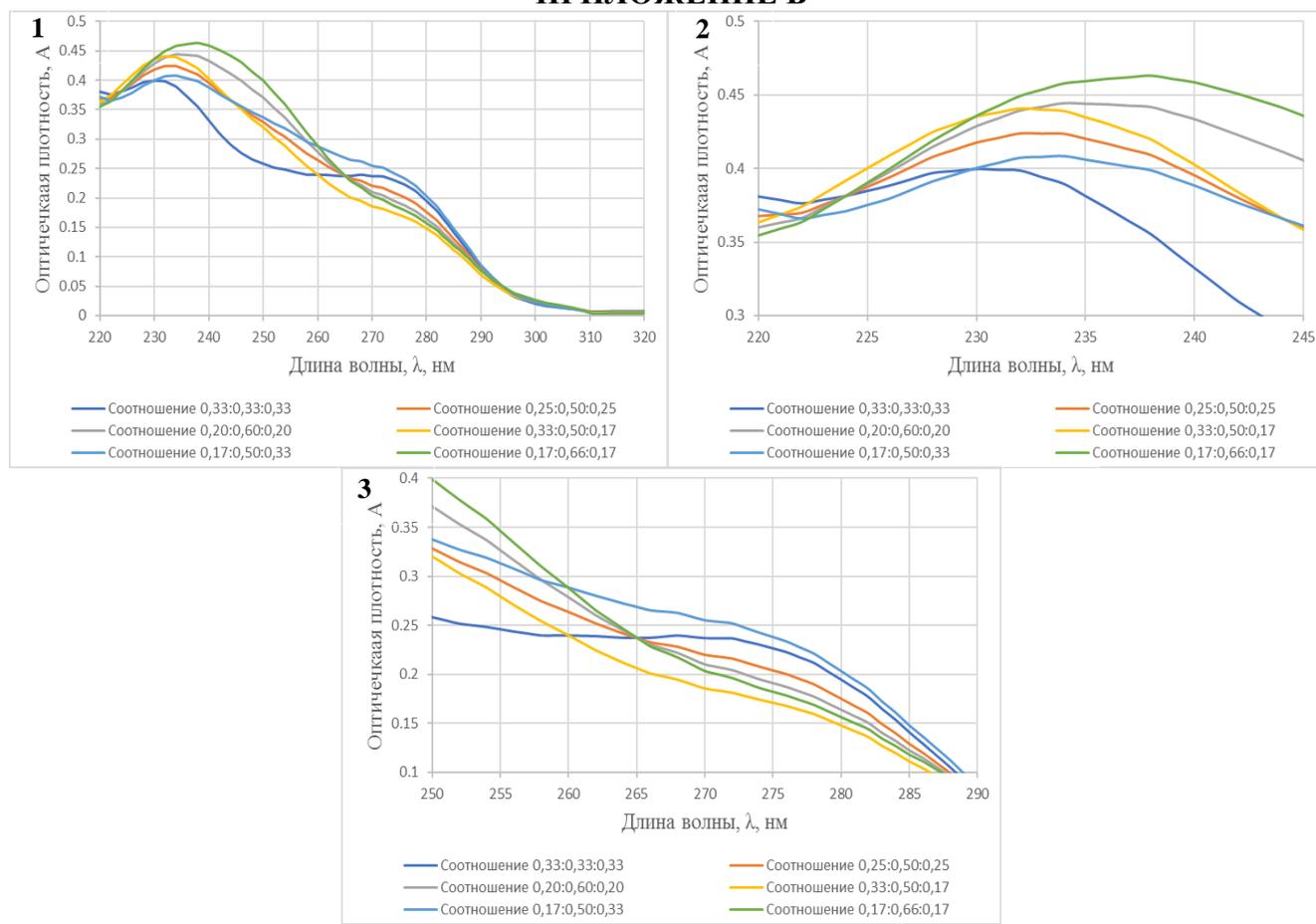


Рисунок 1Б. УФ-спектры поглощения смесей 0,001% растворов ацетилсалициловой кислоты, парацетамола, и кофеина в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты в объемных соотношениях 0,33:0,33:0,33; 0,25:0,50:0,25; 0,20:0,60:0,20; 0,33:0,50:0,17; 0,17:0,50:0,33; 0,17:0,66:0,17 (1); фрагменты спектров в интервале длин волн (220-245) нм (2) и (250-290) нм (3).

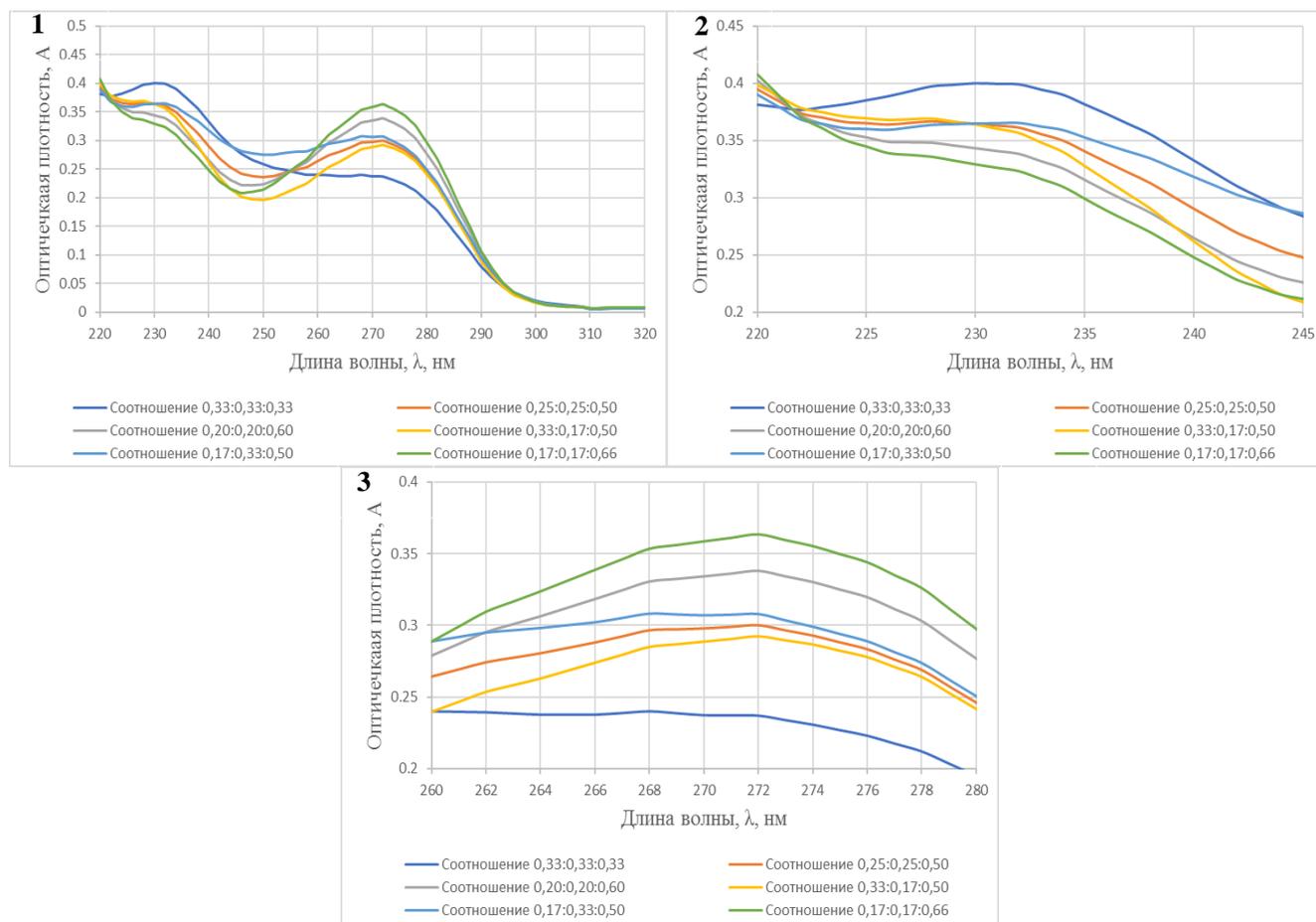


Рисунок 2Б. УФ-спектры поглощения смесей 0,001% растворов ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты в объемных соотношениях 0,33:0,33:0,33; 0,25:0,25:0,50; 0,20:0,20:0,60; 0,33:0,17:0,50; 0,17:0,33:0,50; 0,17:0,17:0,66 (1); фрагменты спектров в интервале длин волн (220-245) нм (2) и 260-280 нм (3).

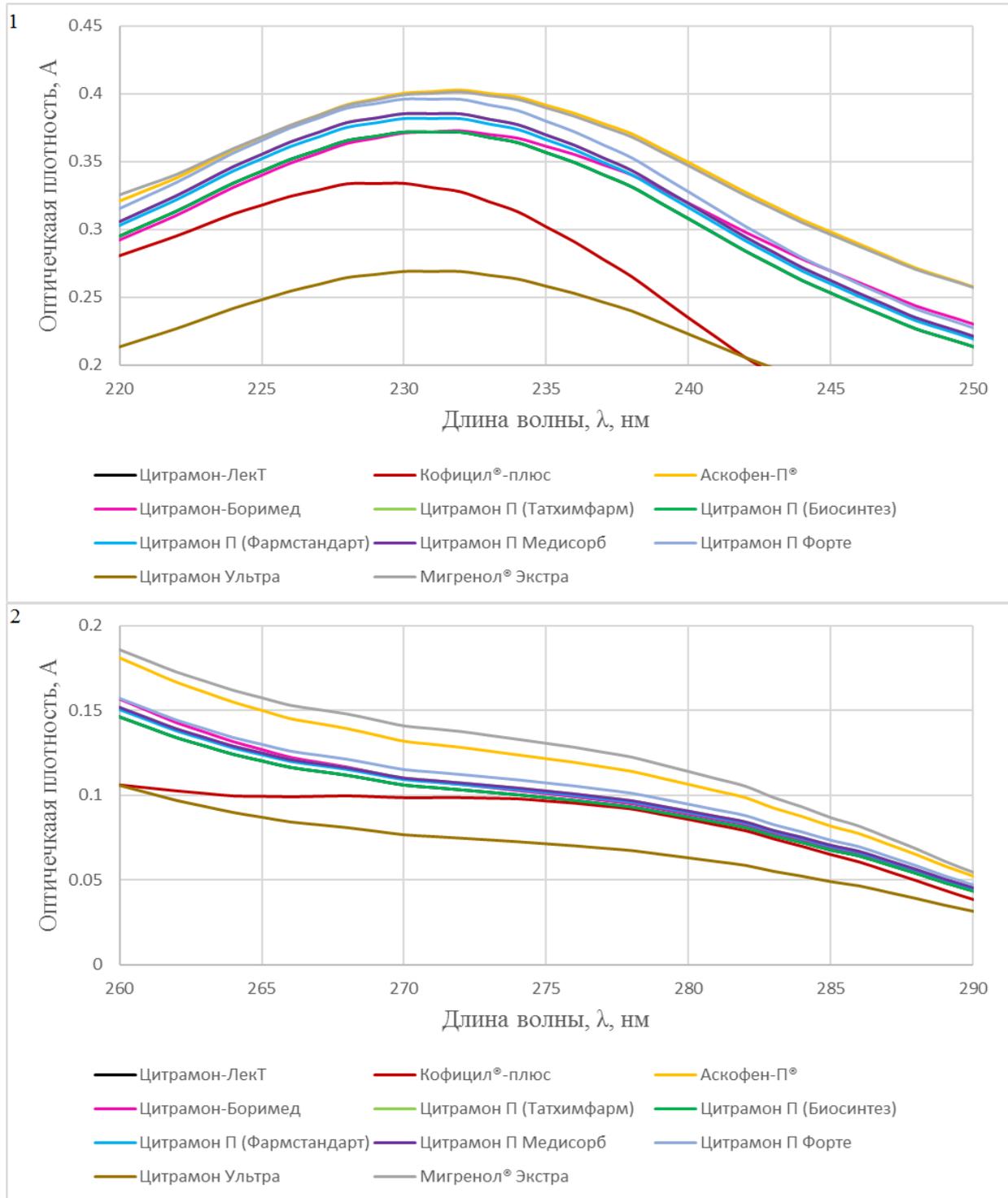


Рисунок 3Б. Фрагменты спектров поглощения растворов готовых лекарственных средств, содержащих ацетилсалициловую кислоту, кофеин и парацетамол в интервале длин волн (220-250) нм (1) и (260-290) нм (2).

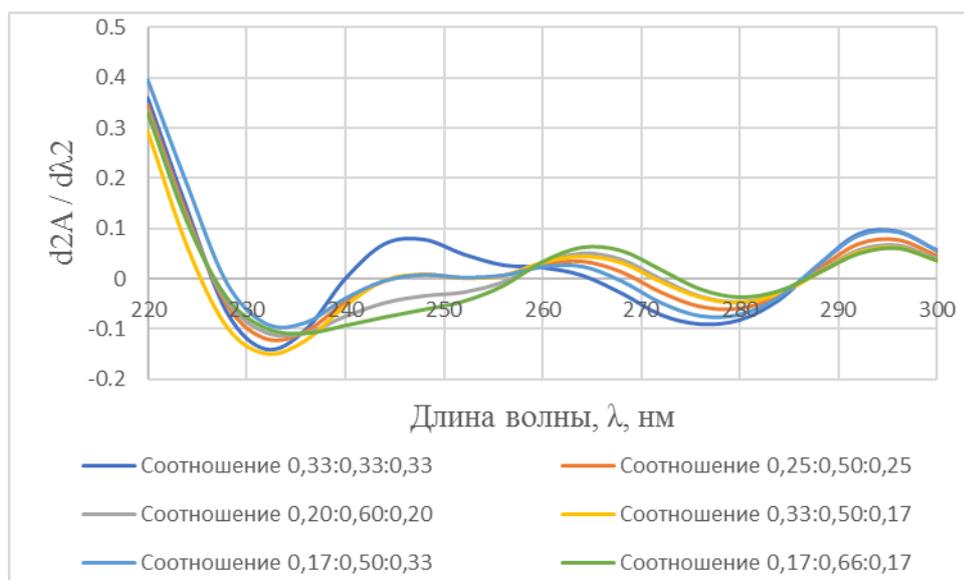


Рисунок 4Б. Вторые производные суммарных УФ-спектров 0,001% модельных растворов ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина в 0,1М НСl в объемных соотношениях 0,33:0,33:0,33; 0,25:0,50:0,25; 0,20:0,60:0,20; 0,33:0,50:0,17; 0,17:0,50:0,33 и 0,17:0,66:0,17.

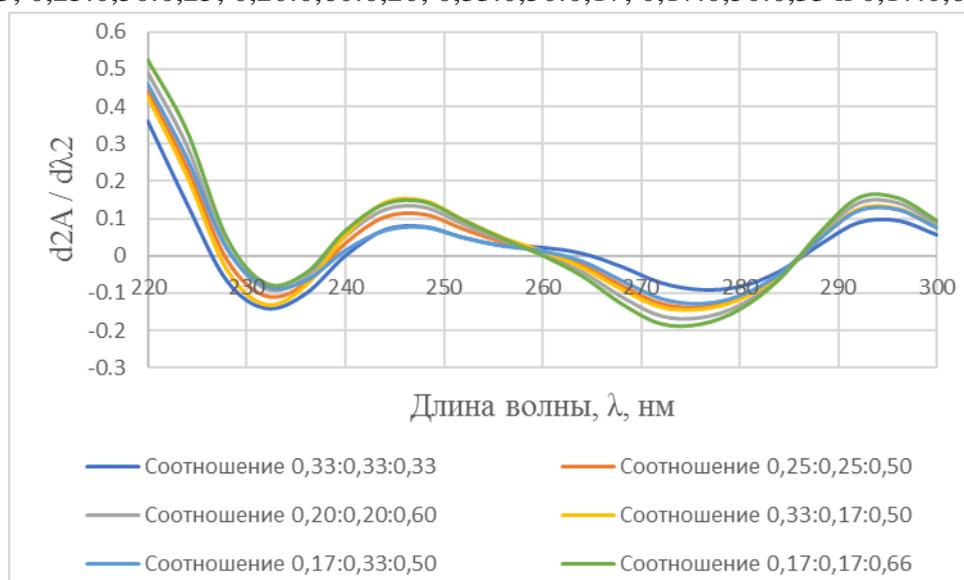


Рисунок 5Б. Вторые производные УФ-спектров поглощения 0,001% модельных растворов ацетилсалициловой кислоты, парацетамола и кофеина в 0,1М НСl в объемных соотношениях 0,33:0,33:0,33; 0,25:0,25:0,50; 0,20:0,20:0,60; 0,33:0,17:0,50; 0,17:0,33:0,50 и 0,17:0,17:0,66.

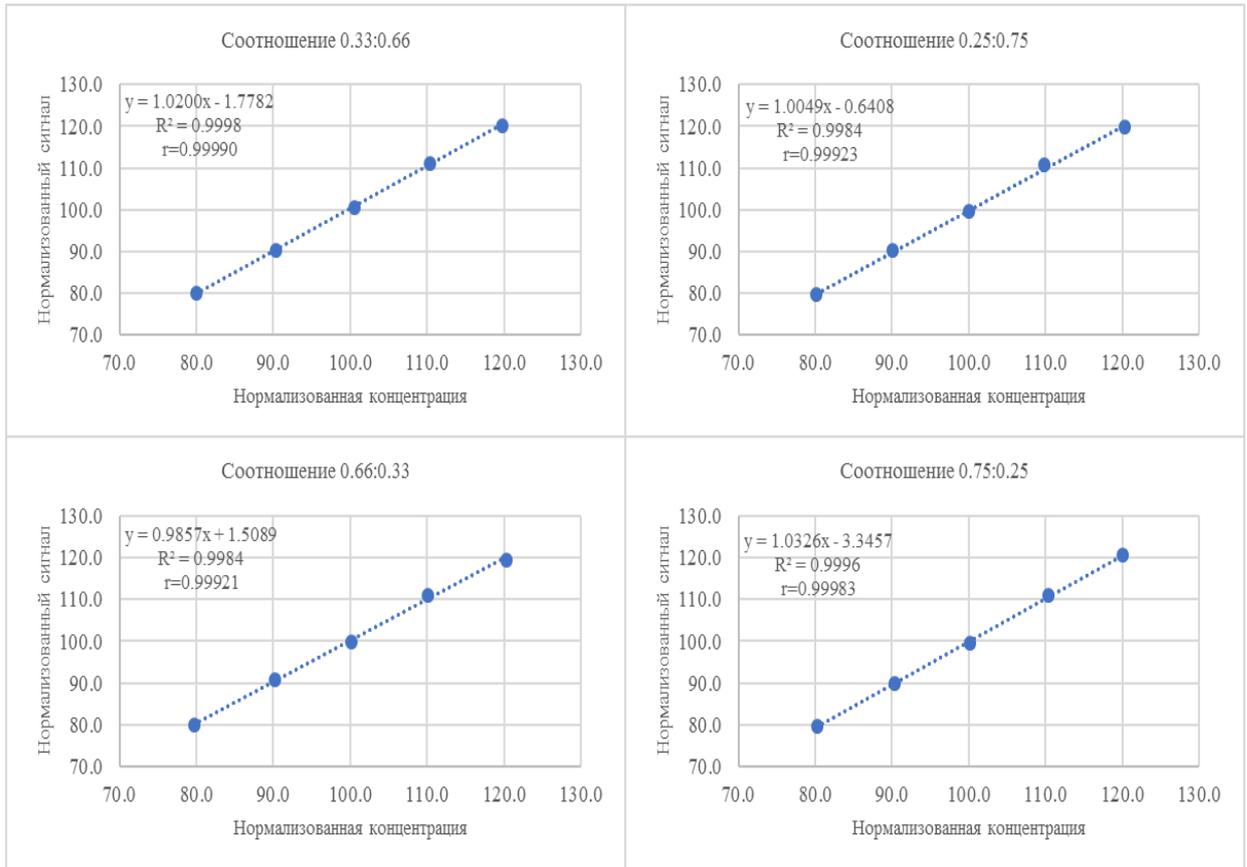


Рисунок 6Б. Графики зависимости интегральной интенсивности от содержания смеси кофеин: парацетамол в соотношении 0,33:0,66; 0,25:0,75; 0,66:0,33; 0,75:0,25 в растворе.

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

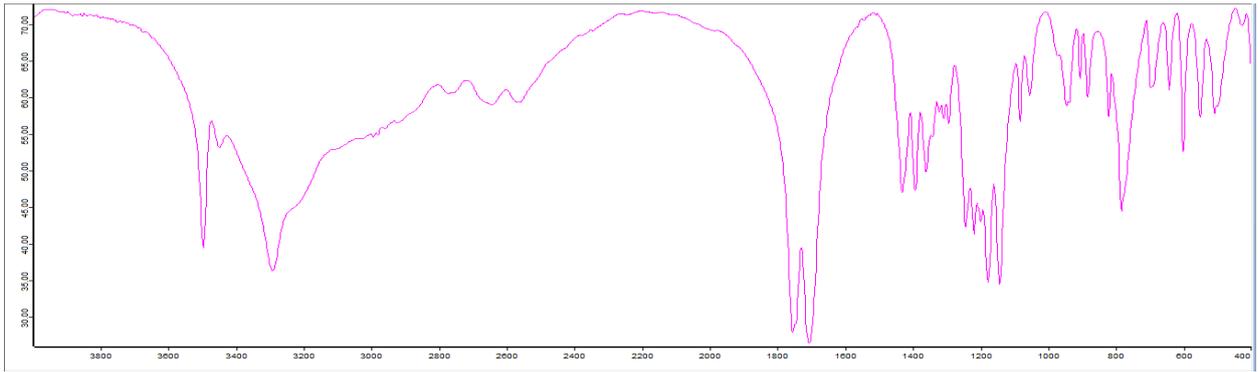


Рисунок 1В. ИК-спектр лимонной кислоты в диске калия бромиде.

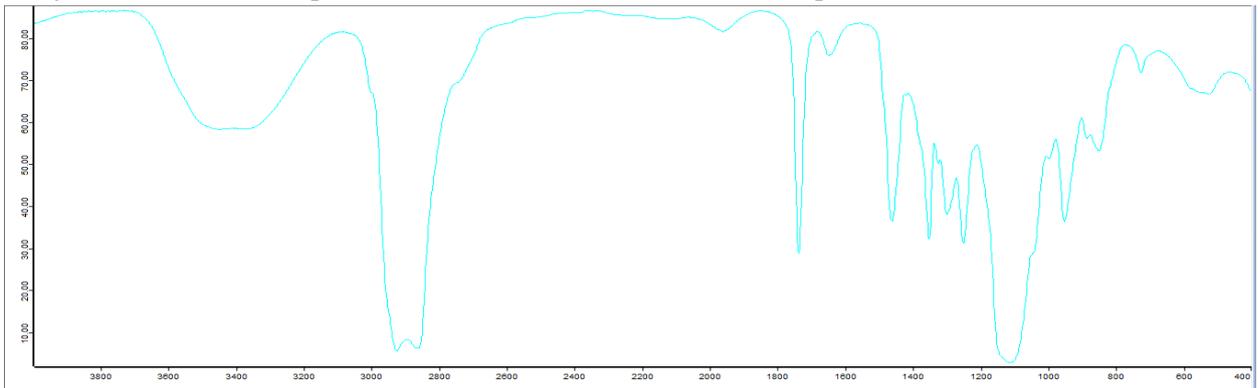


Рисунок 2В. ИК-спектр полисорбата 80 между дисками калия бромиде.

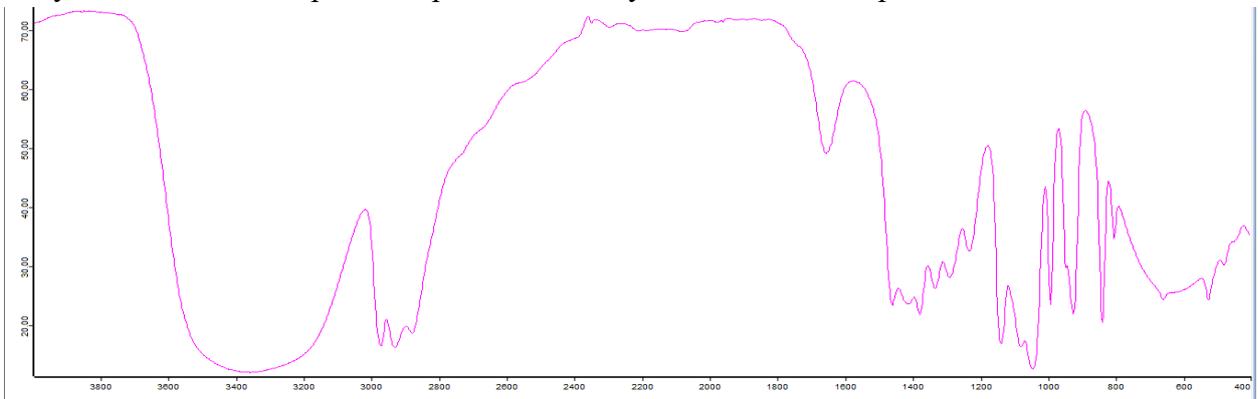


Рисунок 3В. ИК-спектр пропиленгликоля между дисками калия бромиде.

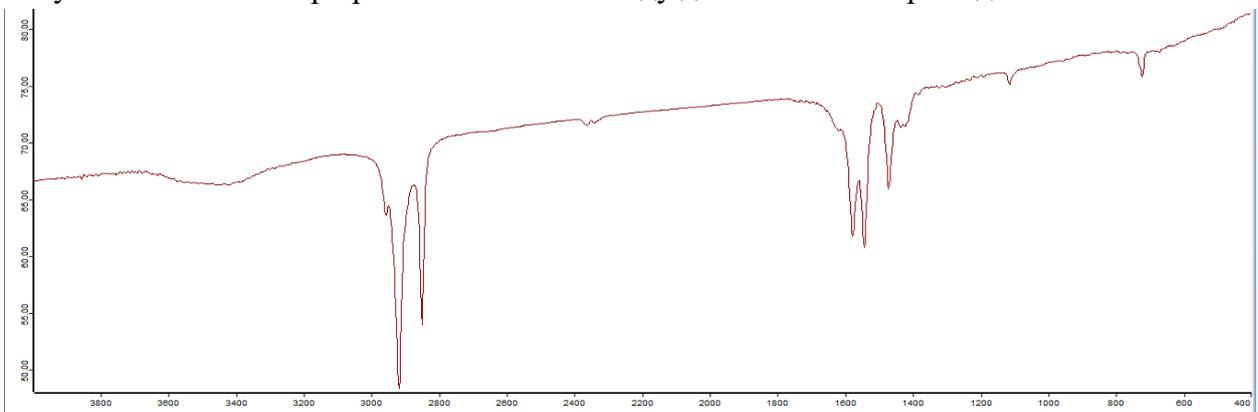


Рисунок 4В. ИК-спектр кальция стеарата в диске калия бромиде.

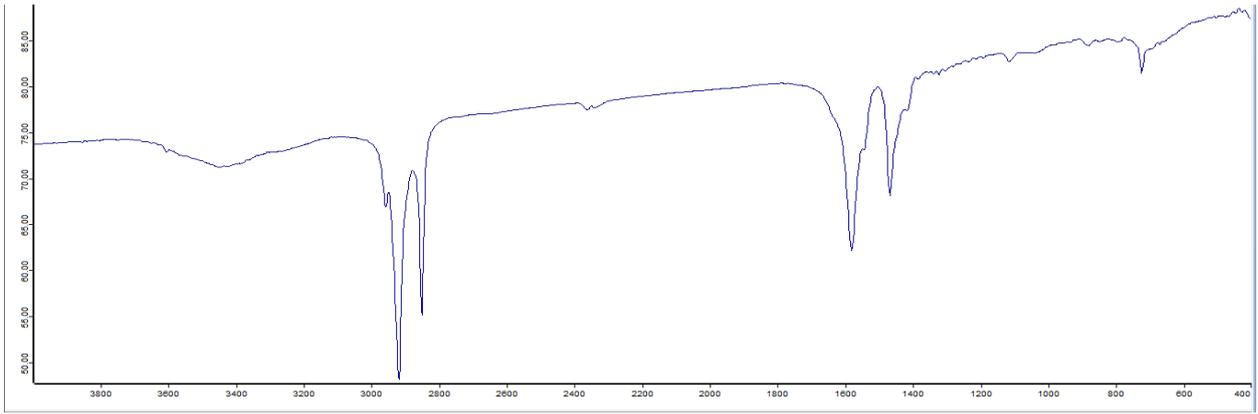


Рисунок 5В. ИК-спектр магния стеарата в диске калия бромида.

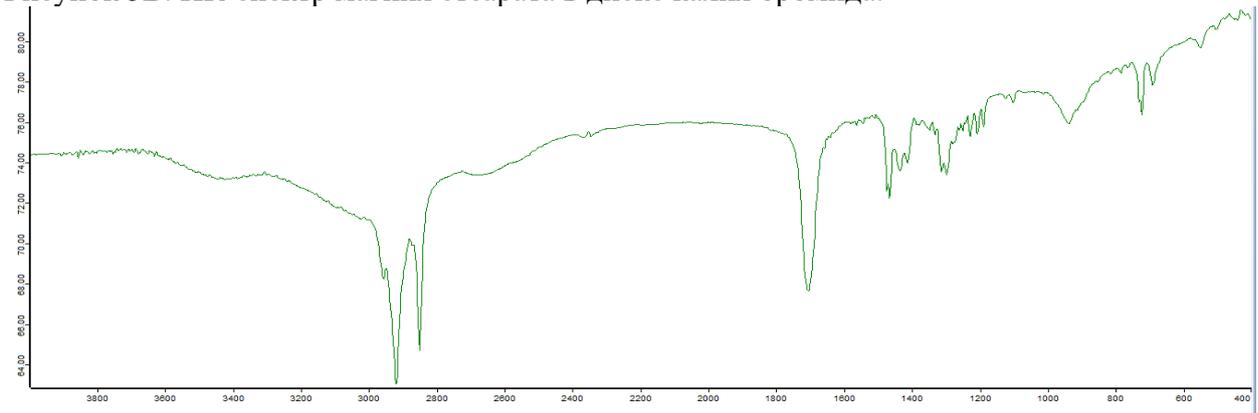


Рисунок 6В. ИК-спектр стеариновой кислоты в диске калия бромида.

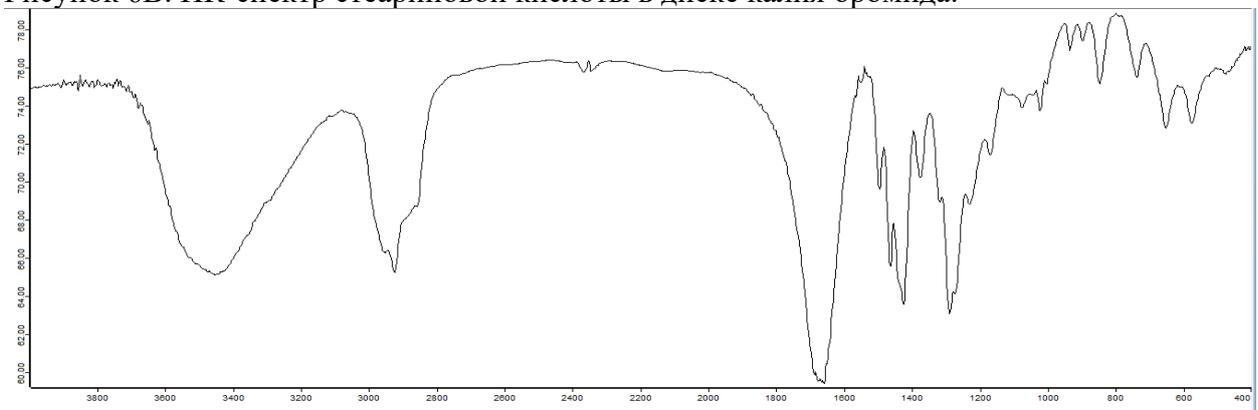


Рисунок 7В. ИК-спектр повидона в диске калия бромида.

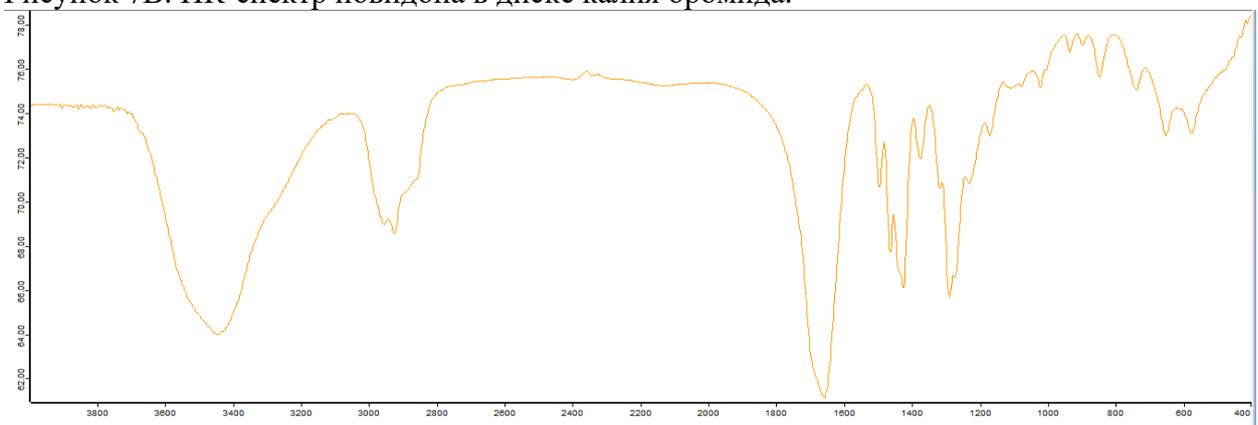


Рисунок 8В. ИК-спектр кросколлона в диске калия бромида.

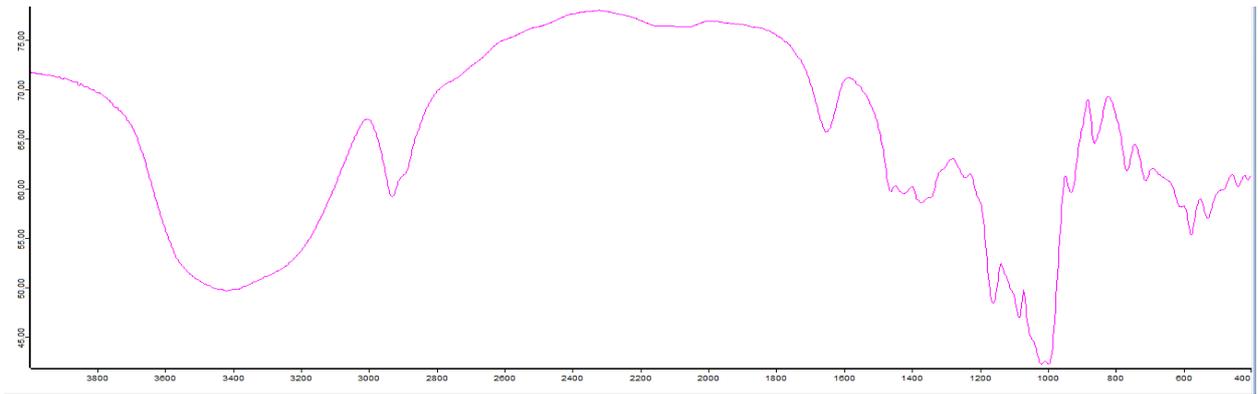


Рисунок 9В. ИК-спектр крахмала картофельного в диске калия бромида.

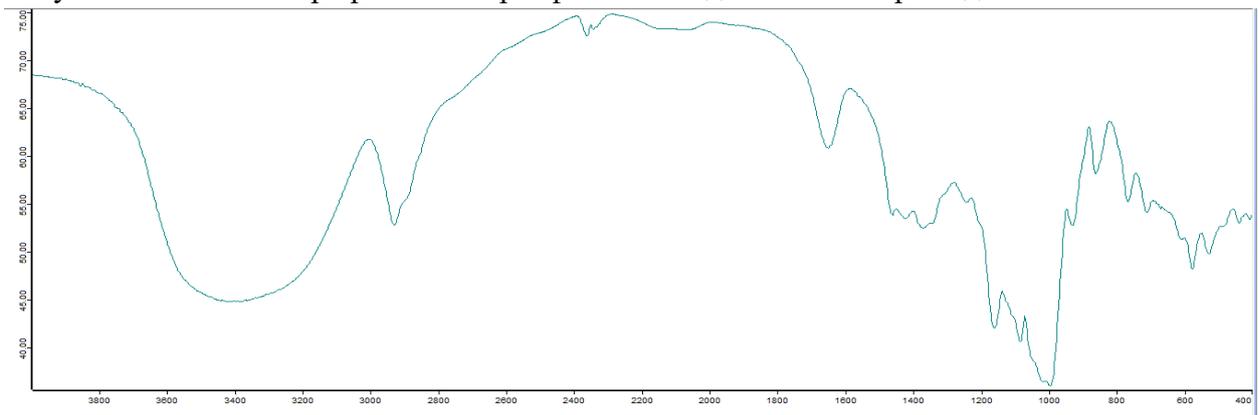


Рисунок 10В. ИК-спектр крахмала кукурузного в диске калия бромида.

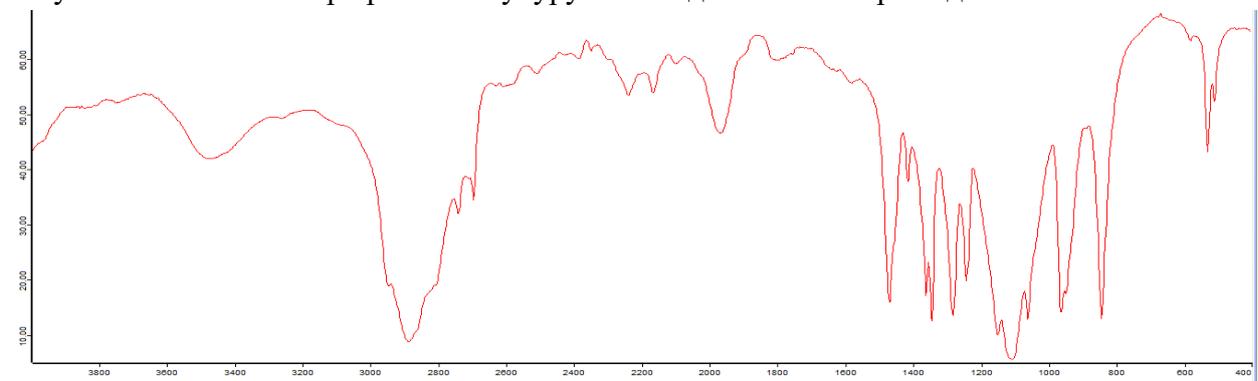


Рисунок 11В. ИК-спектр полиэтиленгликоля 6000 в диске калия бромида.

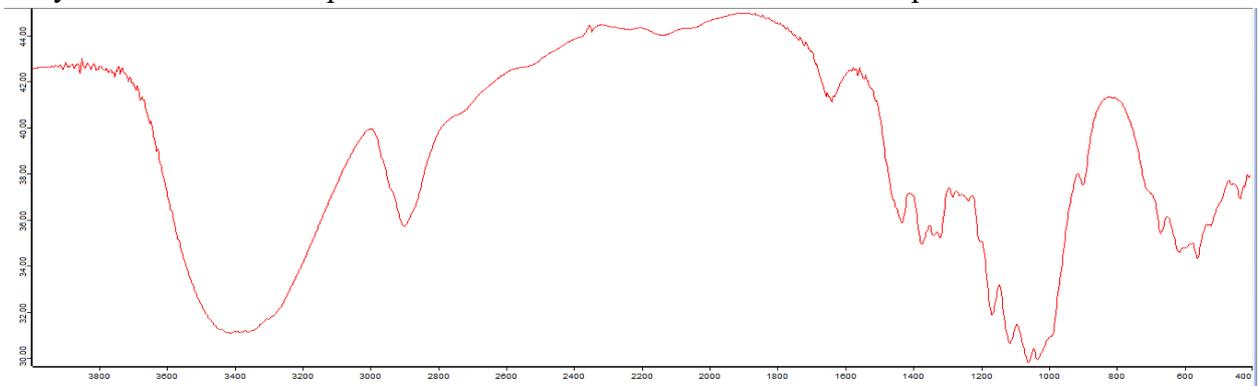


Рисунок 12В. ИК-спектр микрокристаллической целлюлозы в диске калия бромида.

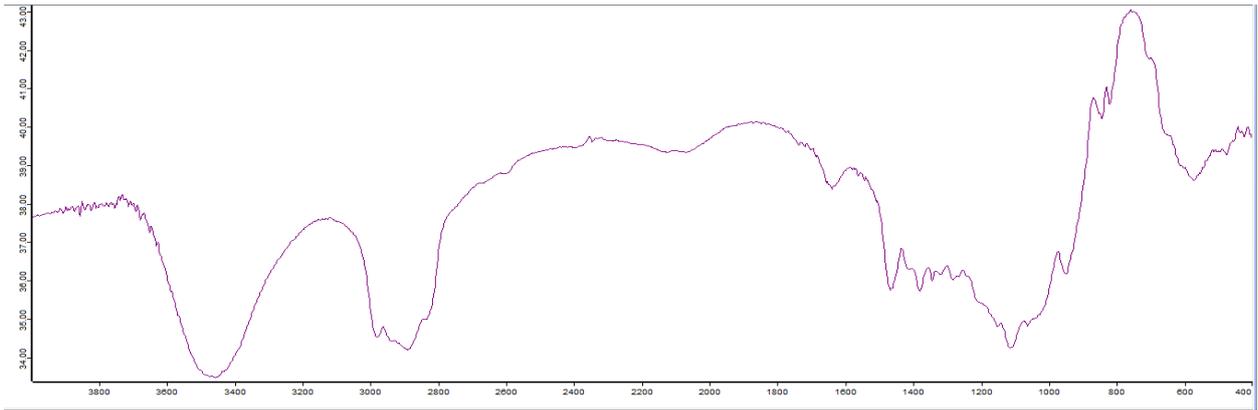


Рисунок 13В. ИК-спектр гидроксипропилметилцеллюлозы в диске калия бромиде.

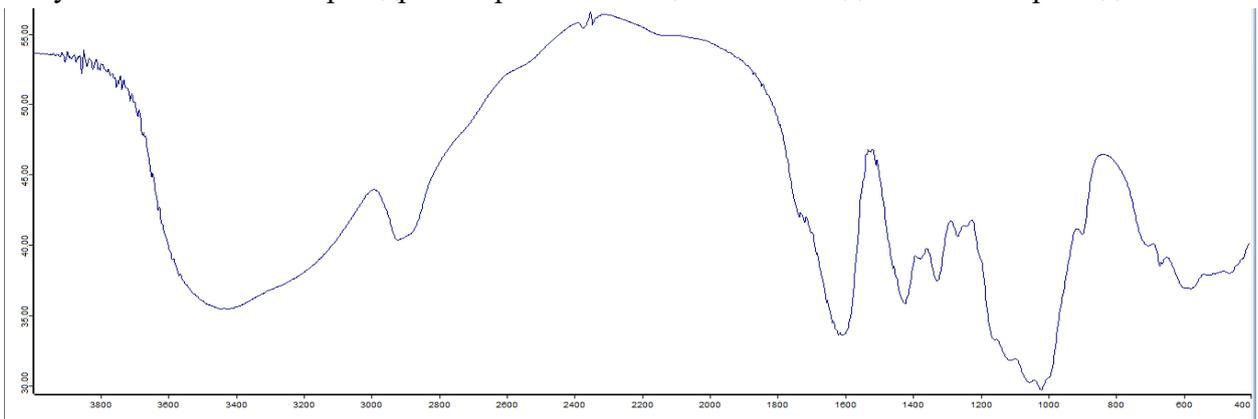


Рисунок 14В. ИК-спектр кроскармеллозы в диске калия бромиде.

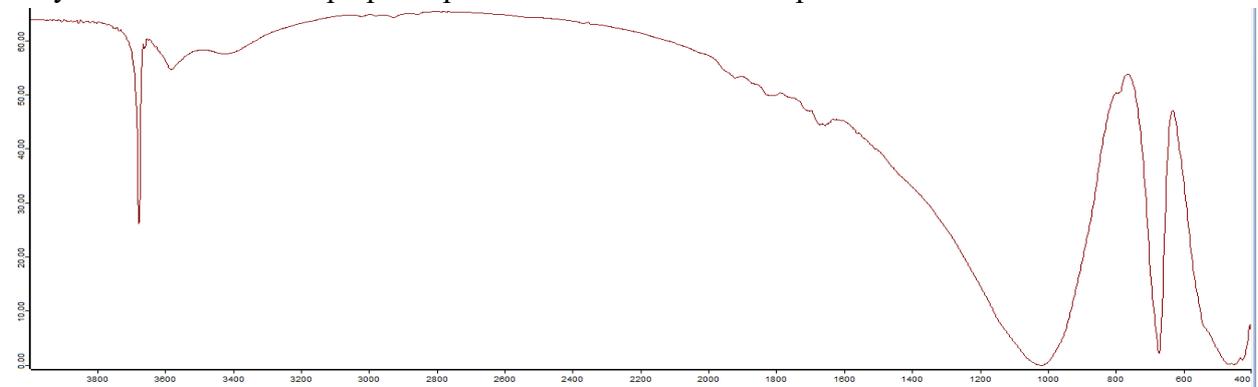


Рисунок 15В. ИК-спектр талька в диске калия бромиде.

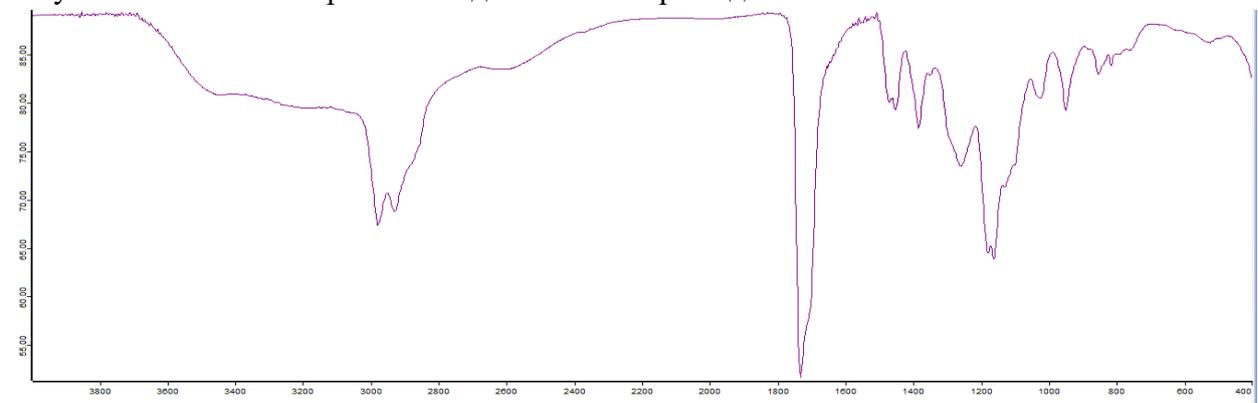


Рисунок 16В. ИК-спектр колликута МАЕ 30ДП между дисками калия бромиде.

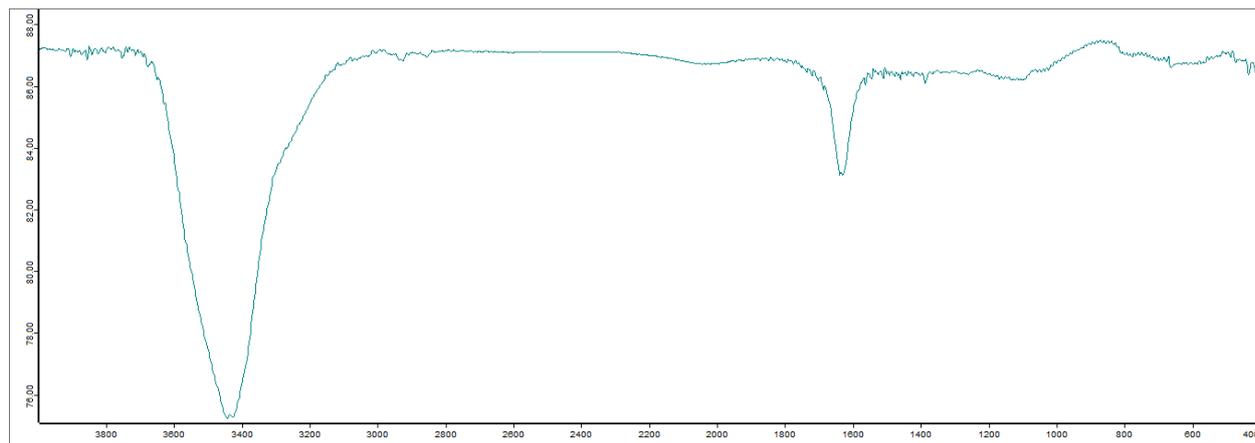


Рисунок 17В. ИК-спектр калия бромида.

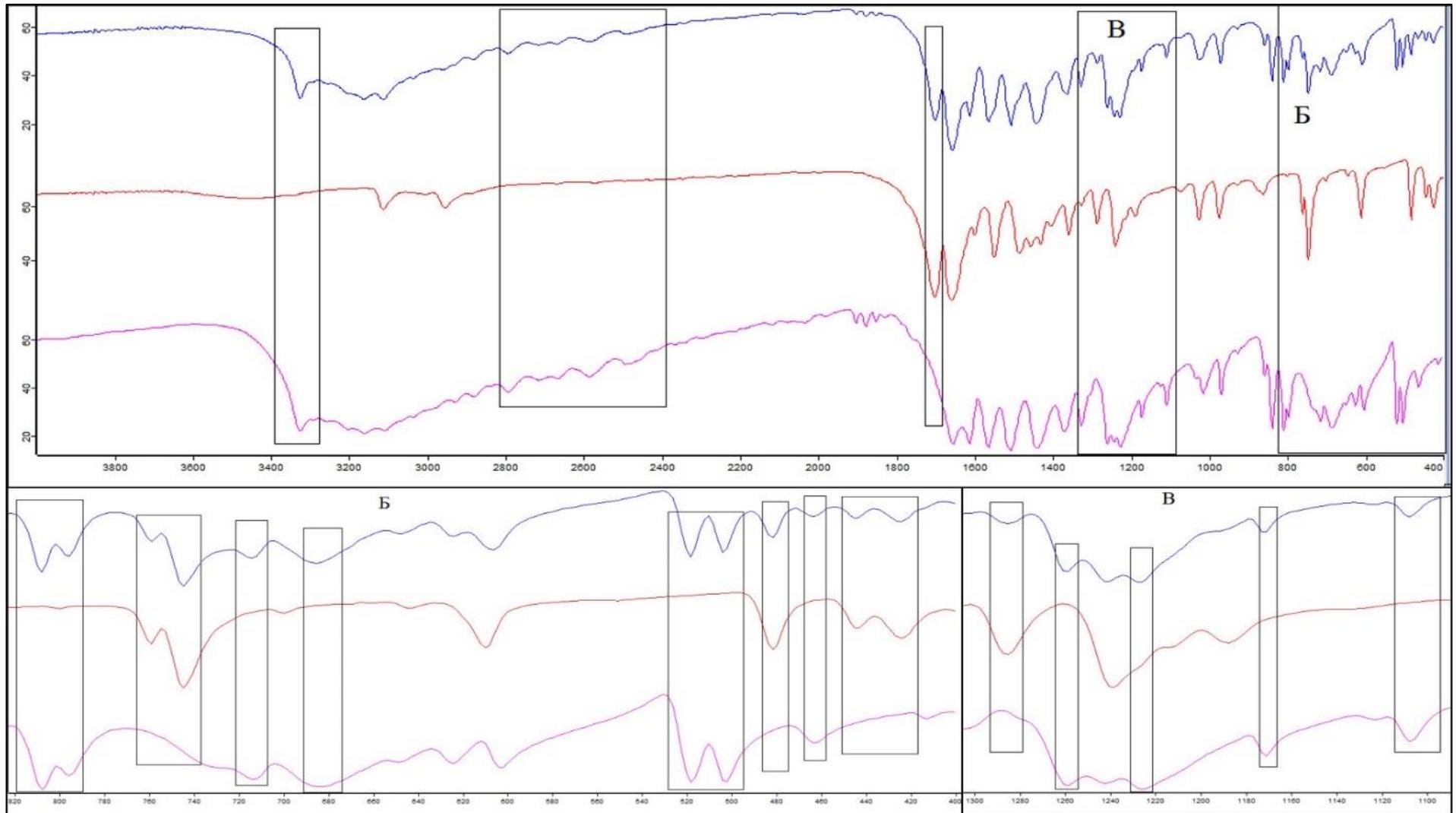


Рисунок 18В. ИК-спектры модельной смеси кофеин-парацетамол 0,33:0,66 (синий), кофеина (красный), парацетамола (розовый): А – интервал (4000-400)  $\text{см}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (820-400)  $\text{см}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1350-1050)  $\text{см}^{-1}$ .

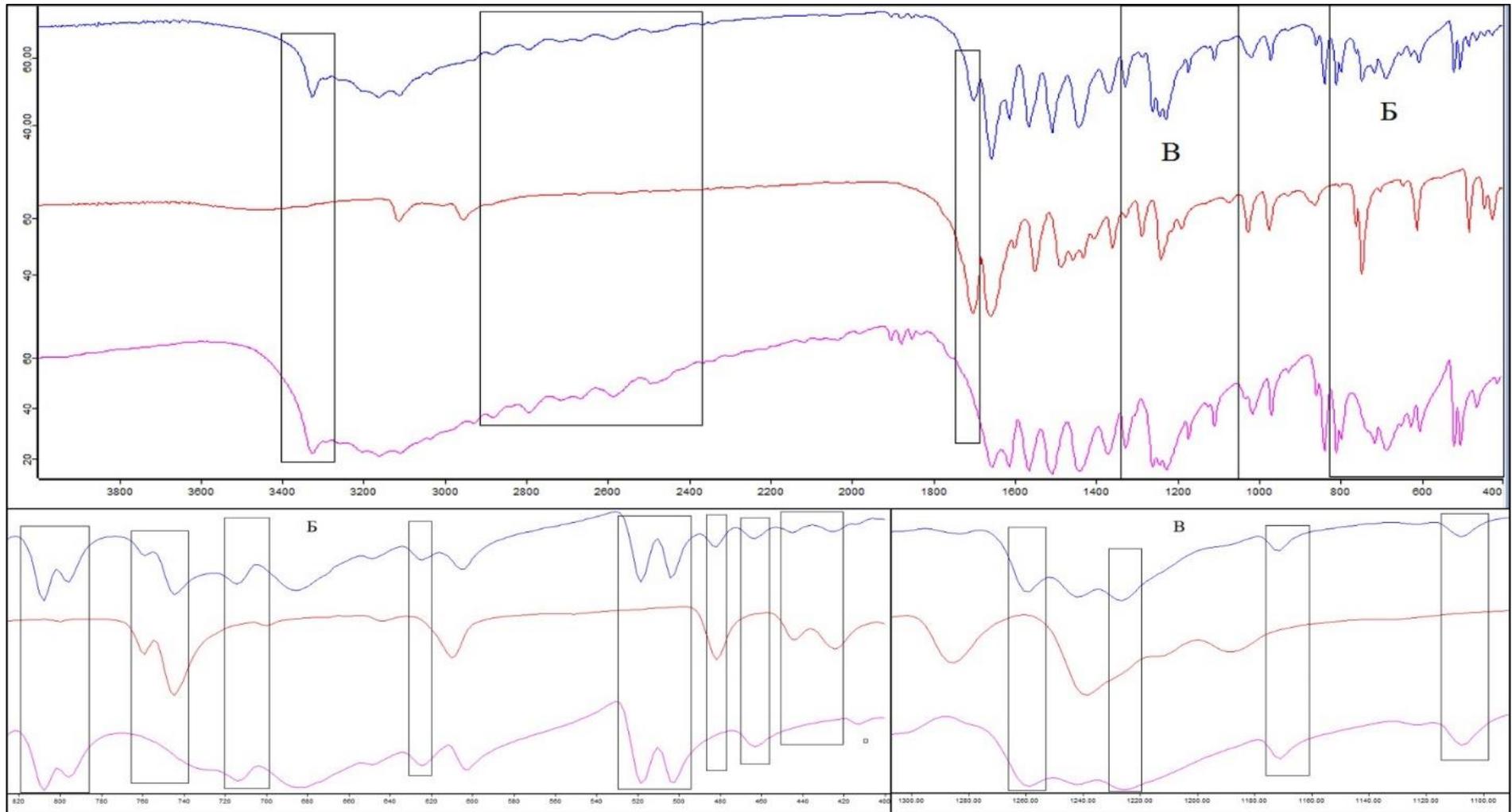


Рисунок 19В. ИК-спектры модельной смеси кофеин-парацетамол 0,25:0,75 (синий), кофеина (красный), парацетамола (розовый): А – интервал (4000-400) см<sup>-1</sup>, Б – увеличенный участок (820-400) см<sup>-1</sup>, В – увеличенный участок (1350-1050) см<sup>-1</sup>.

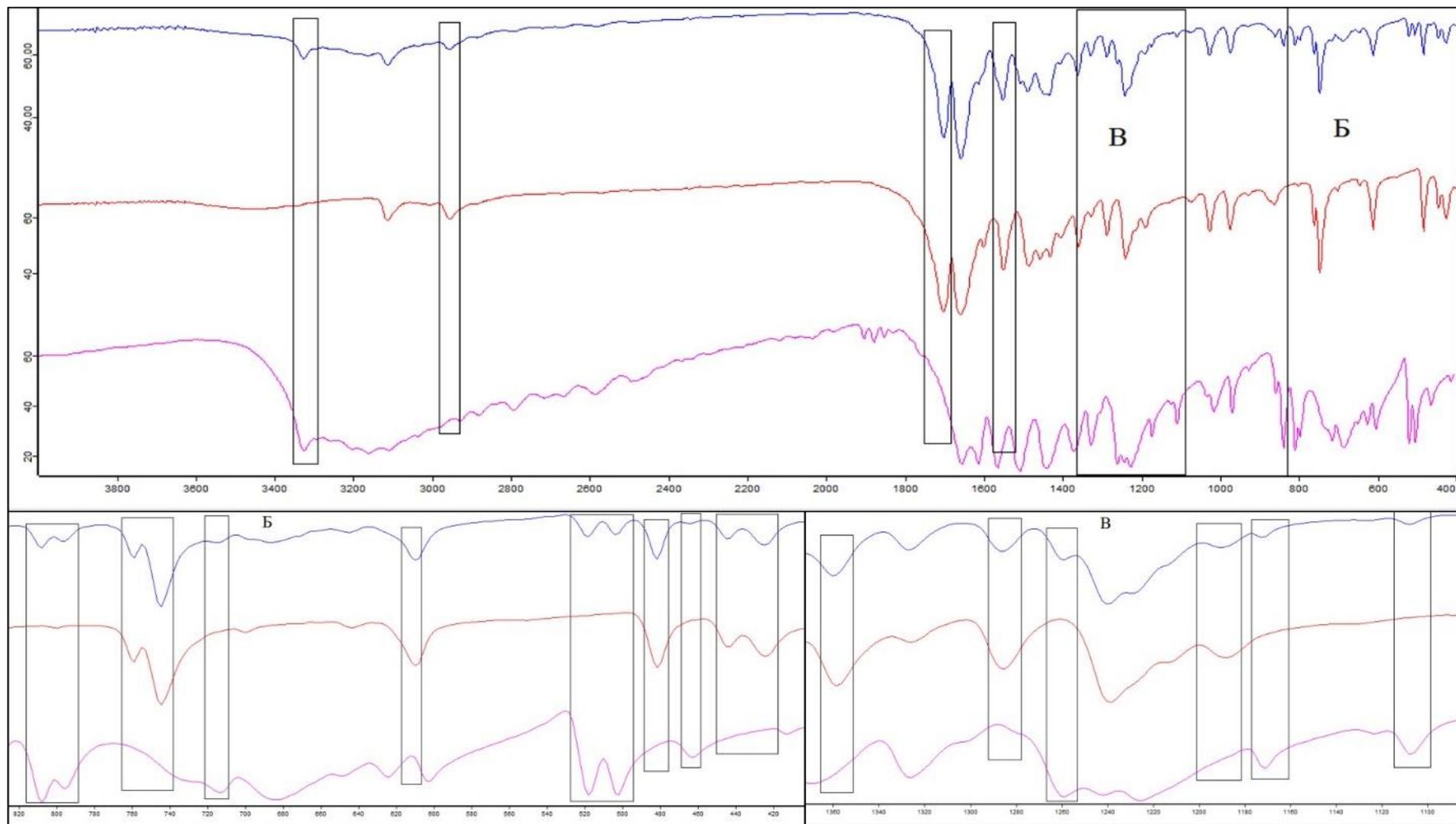


Рисунок 20В. ИК-спектры модельной смеси кофеин-парацетамол 0,66:0,33 (синий), кофеина (красный), парацетамола (розовый): А – интервал (4000-400) см<sup>-1</sup>, Б – увеличенный участок (820-400) см<sup>-1</sup>, В – увеличенный участок (1370-1050) см<sup>-1</sup>.

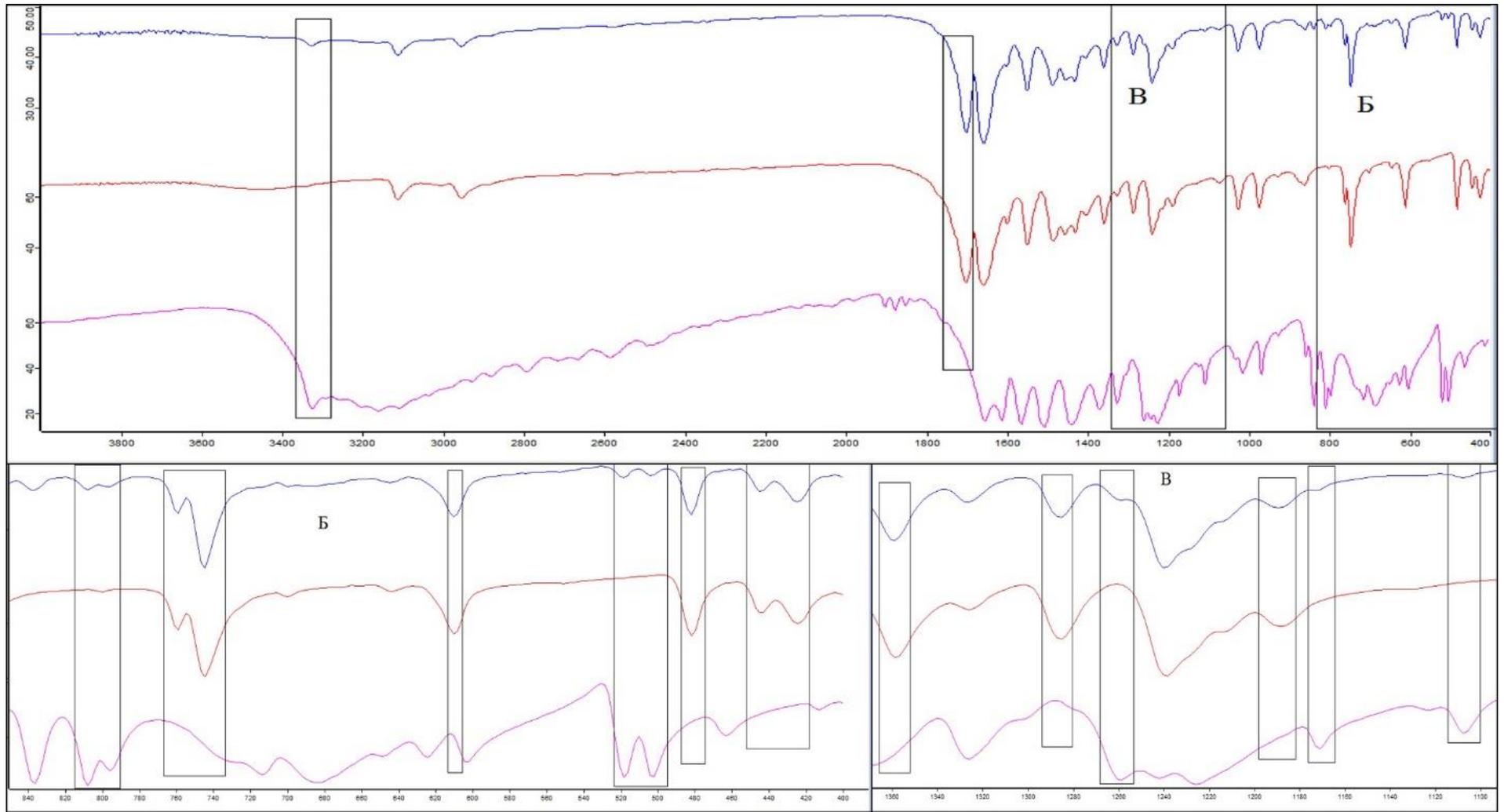


Рисунок 21В. ИК-спектры модельной смеси кофеин-парацетамол 0,75:0,25 (синий), кофеина (красный), парацетамола (розовый): А – интервал (4000-400)  $\text{см}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (820-400)  $\text{см}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1370-1050)  $\text{см}^{-1}$ .

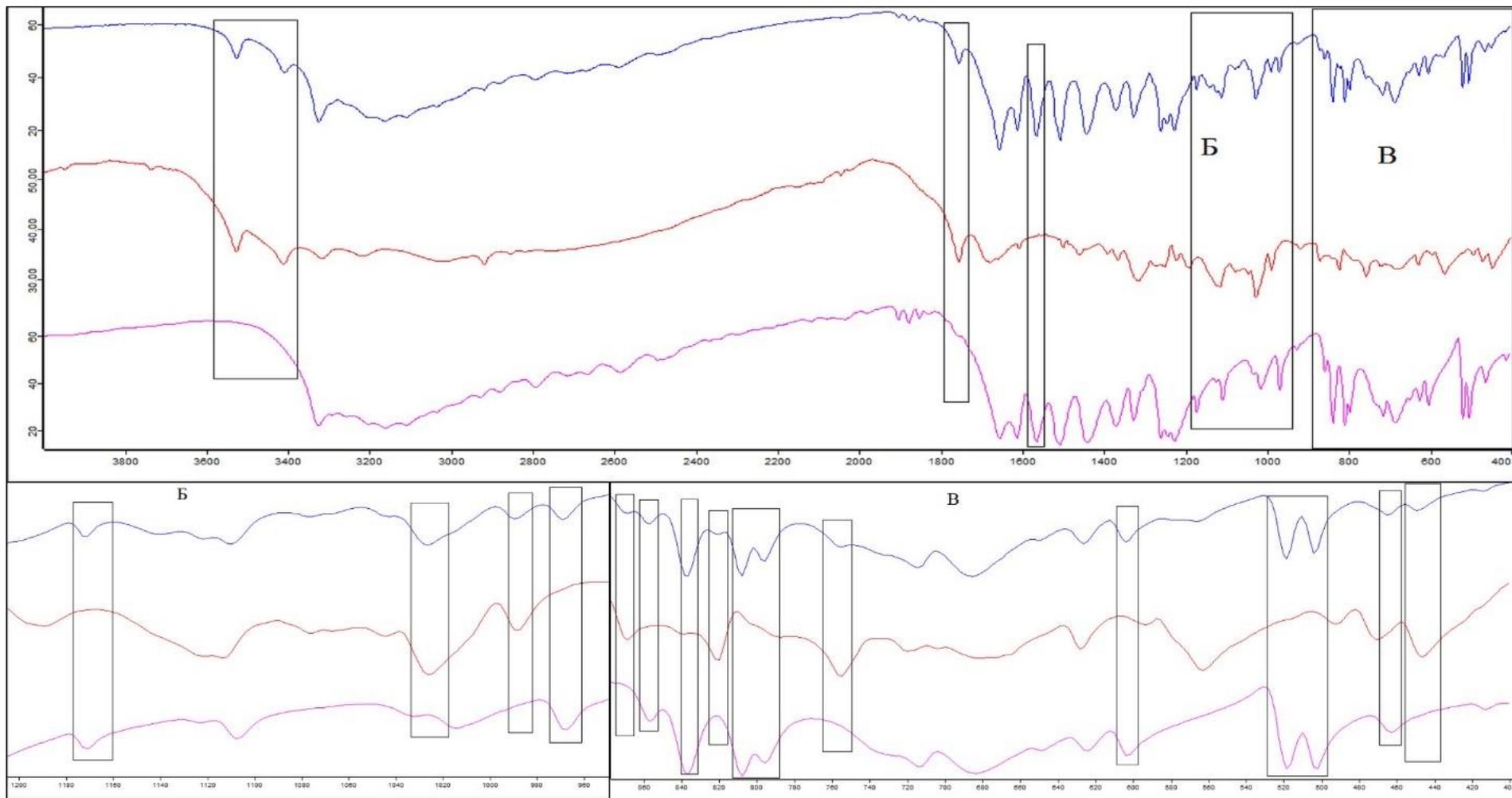


Рисунок 22В. ИК-спектры модельной смеси аскорбиновая кислота-парацетамол 0,50:0,50 (синий), аскорбиновой кислоты (красный), парацетамола (розовый): А – интервал (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (1200-950)  $\text{cm}^{-1}$ , В – увеличенный участок (900-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

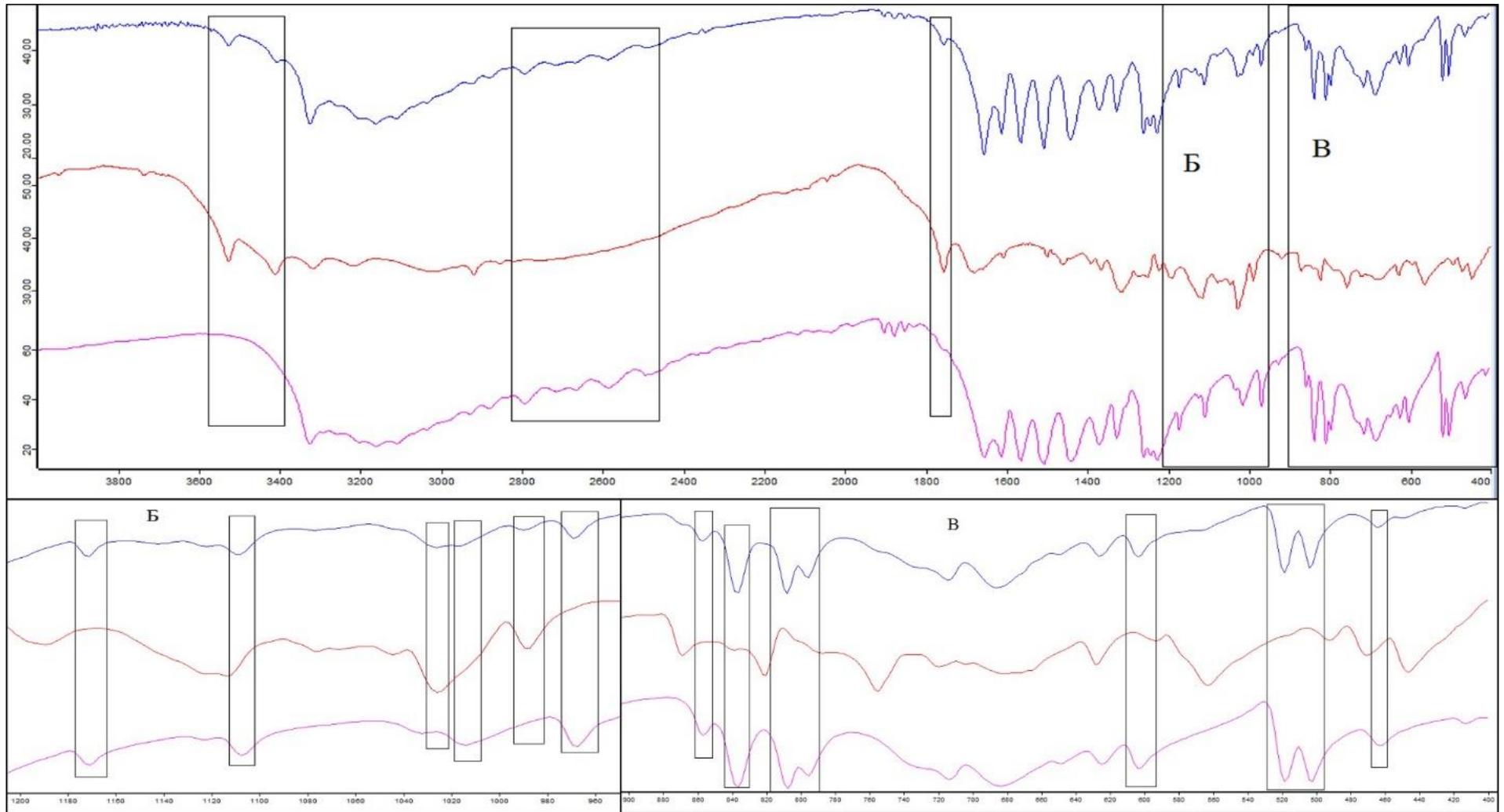


Рисунок 23В. ИК-спектры модельной смеси аскорбиновая кислота-парацетамол 0,33:0,66 (синий), аскорбиновой кислоты (красный), парацетамола (розовый): А – интервал (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (1200-950)  $\text{cm}^{-1}$ , В – увеличенный участок (900-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

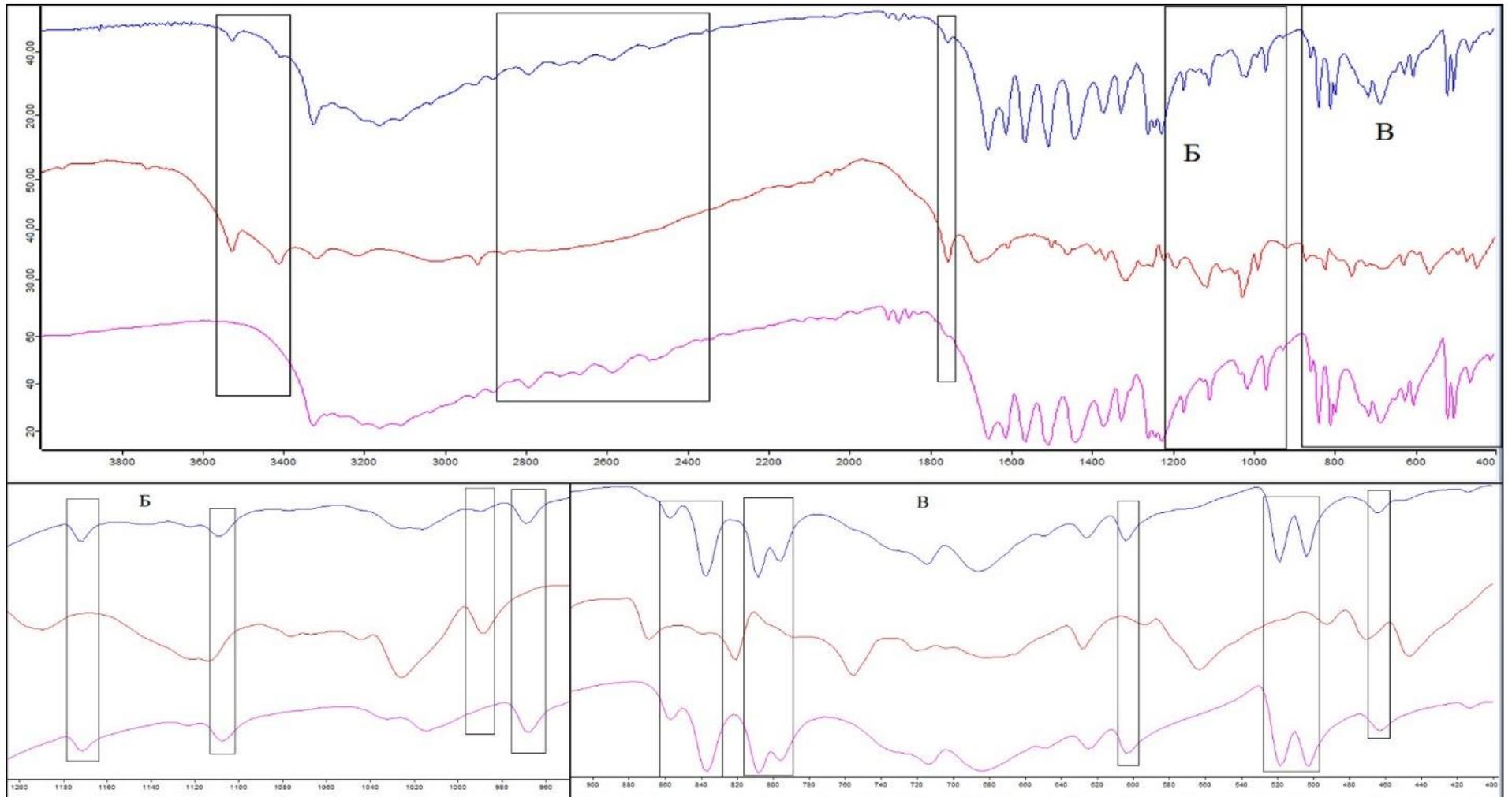


Рисунок 24В. ИК-спектры модельной смеси аскорбиновая кислота-парацетамол 0,25:0,75 (синий), аскорбиновой кислоты (красный), парацетамола (розовый): А – интервал (4000-400) см<sup>-1</sup>, Б – увеличенный участок (1200-950) см<sup>-1</sup>, В – увеличенный участок (900-400) см<sup>-1</sup>.

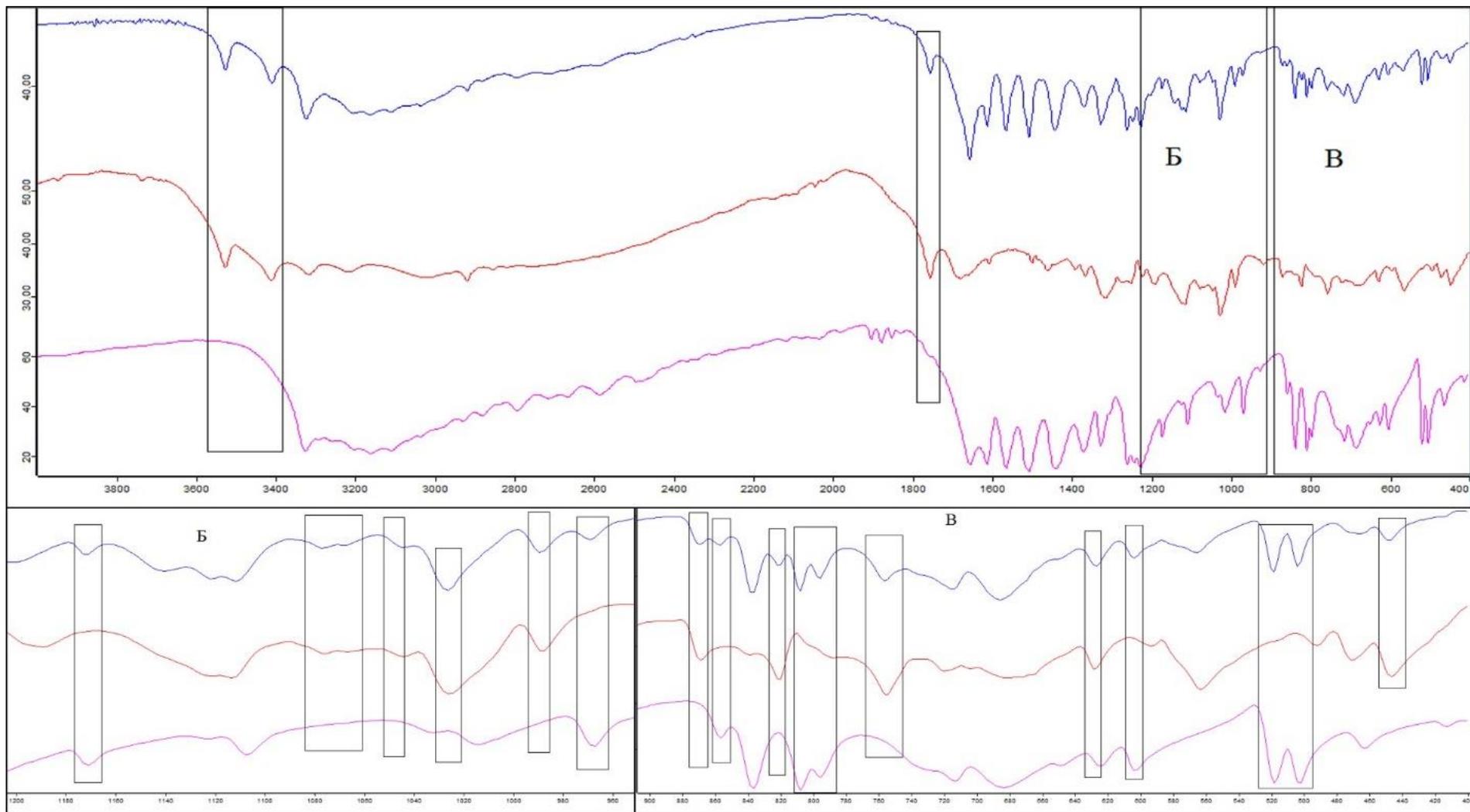


Рисунок 25В. ИК-спектры модельной смеси аскорбиновая кислота-парацетамол 0,66:0,33 (синий), аскорбиновой кислоты (красный), парацетамола (розовый): А – интервал (4000-400) см<sup>-1</sup>, Б – увеличенный участок (1200-950) см<sup>-1</sup>, В – увеличенный участок (900-400) см<sup>-1</sup>.

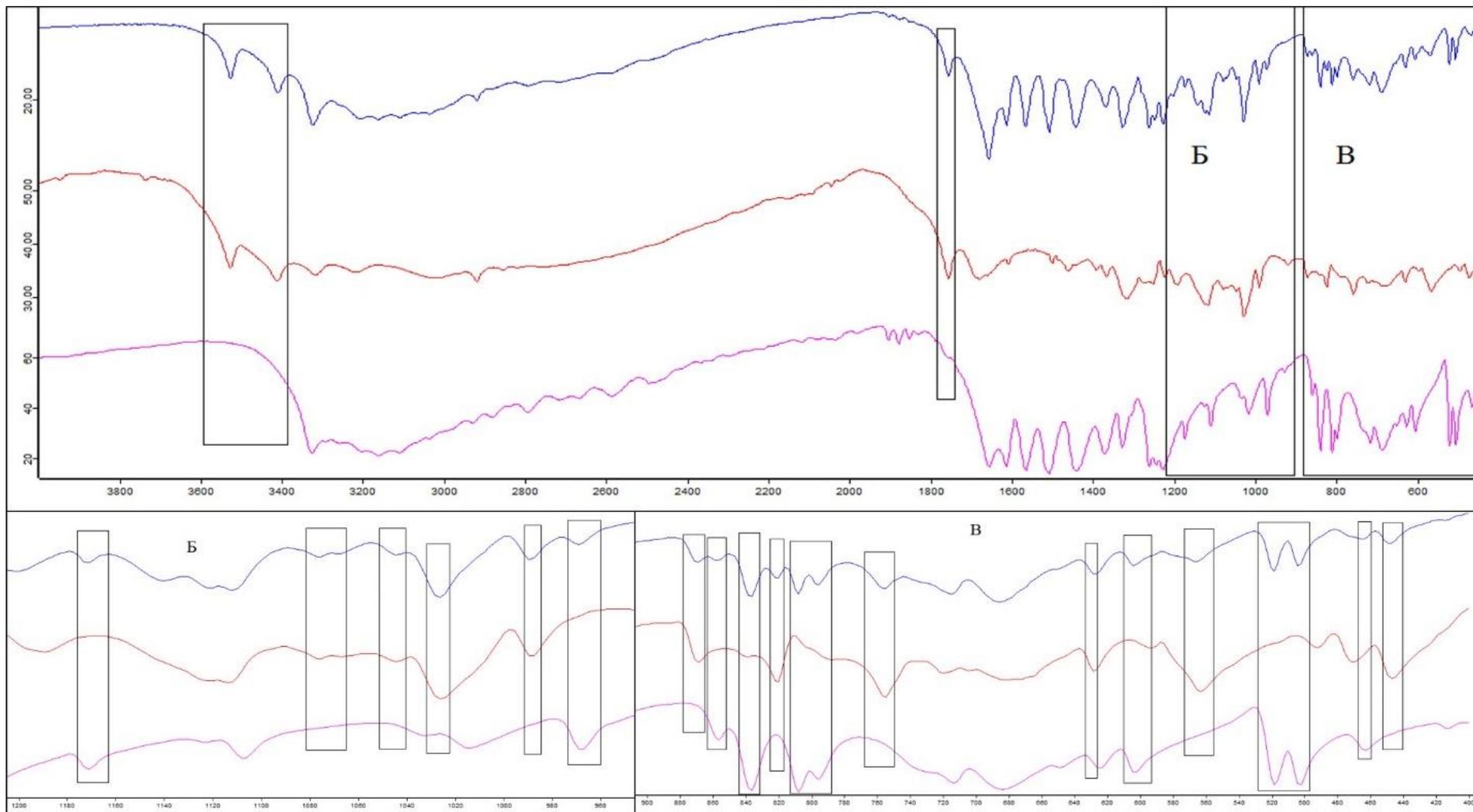


Рисунок 26В. ИК-спектры модельной смеси аскорбиновая кислота-парацетамол 0,75:0,25 (синий), аскорбиновой кислоты (красный), парацетамола (розовый): А – интервал (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (1200-950)  $\text{cm}^{-1}$ , В – увеличенный участок (900-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

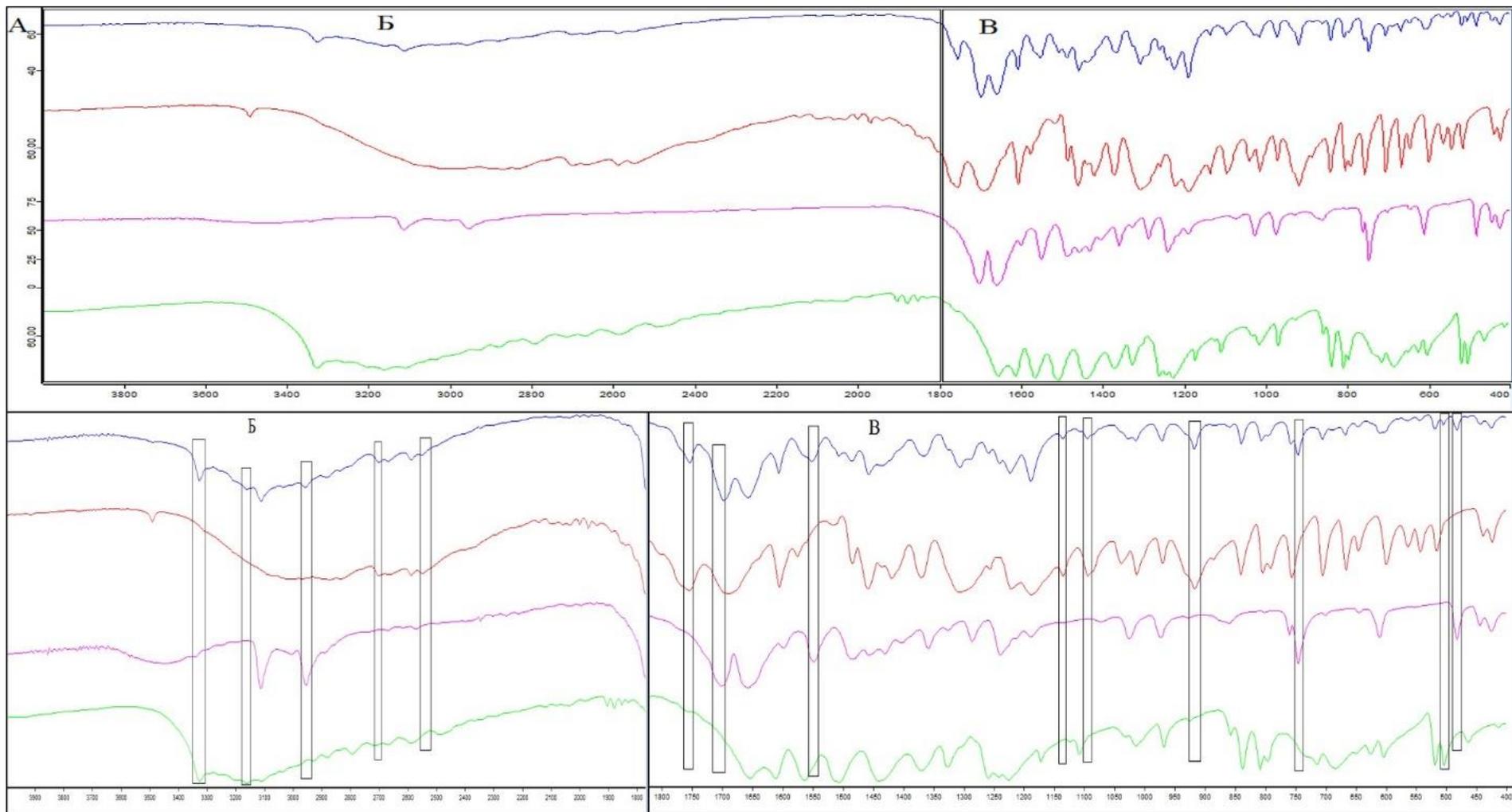


Рисунок 27В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,50:0,25:0,25 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{cm}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

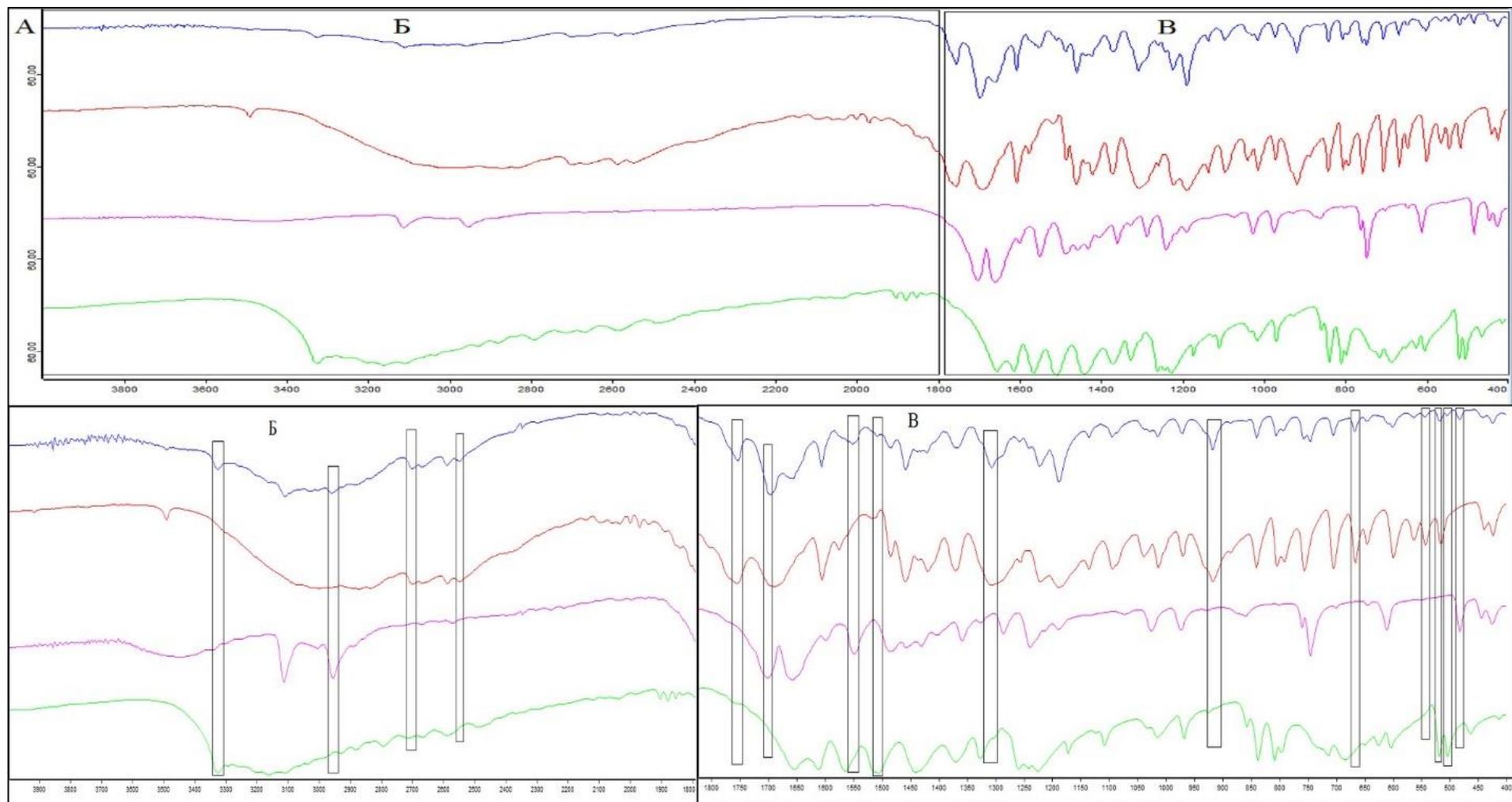


Рисунок 28В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,60:0,20:0,20 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{cm}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

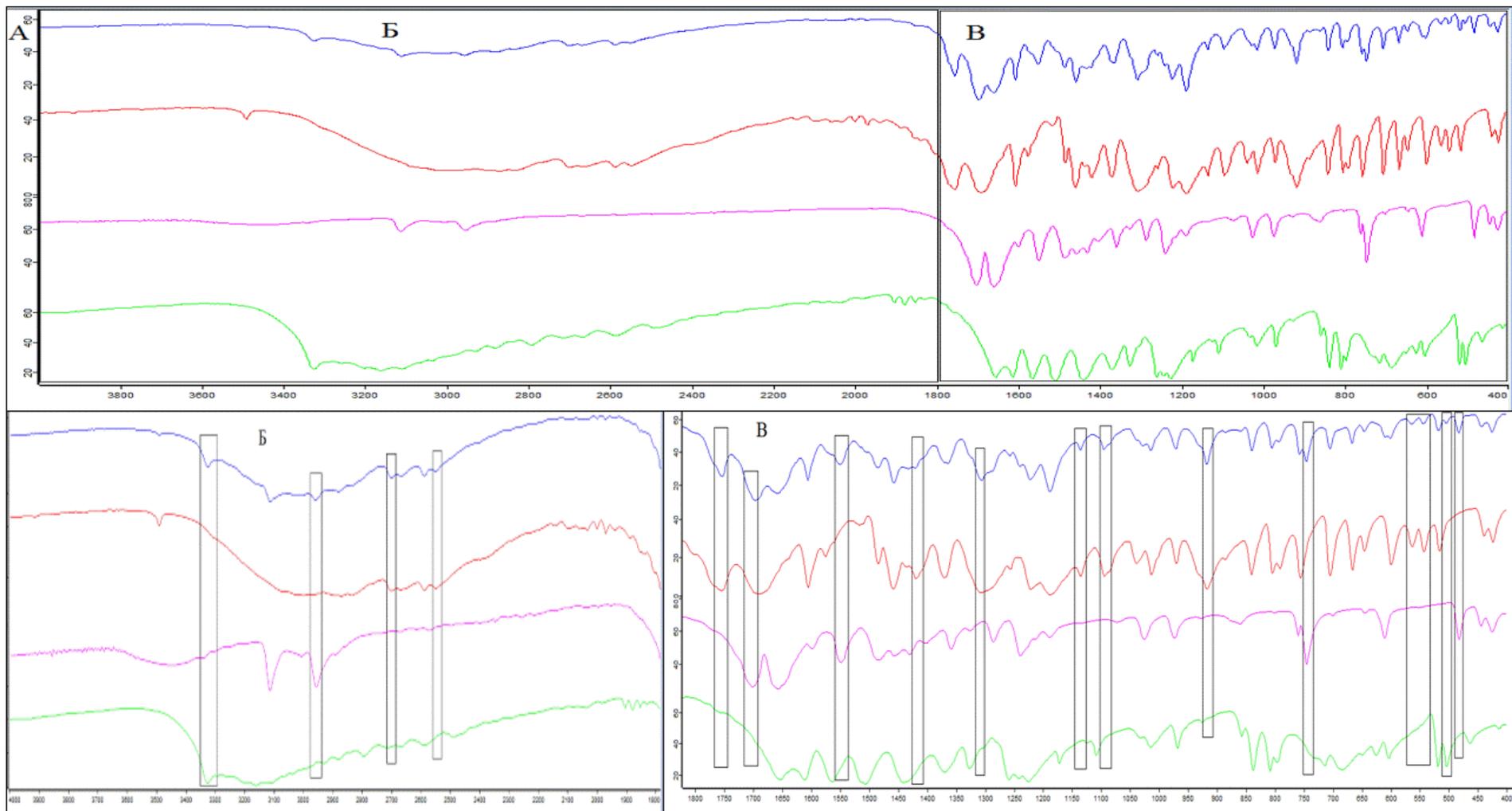


Рисунок 29В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,50:0,33:0,17 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{см}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{см}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{см}^{-1}$ .

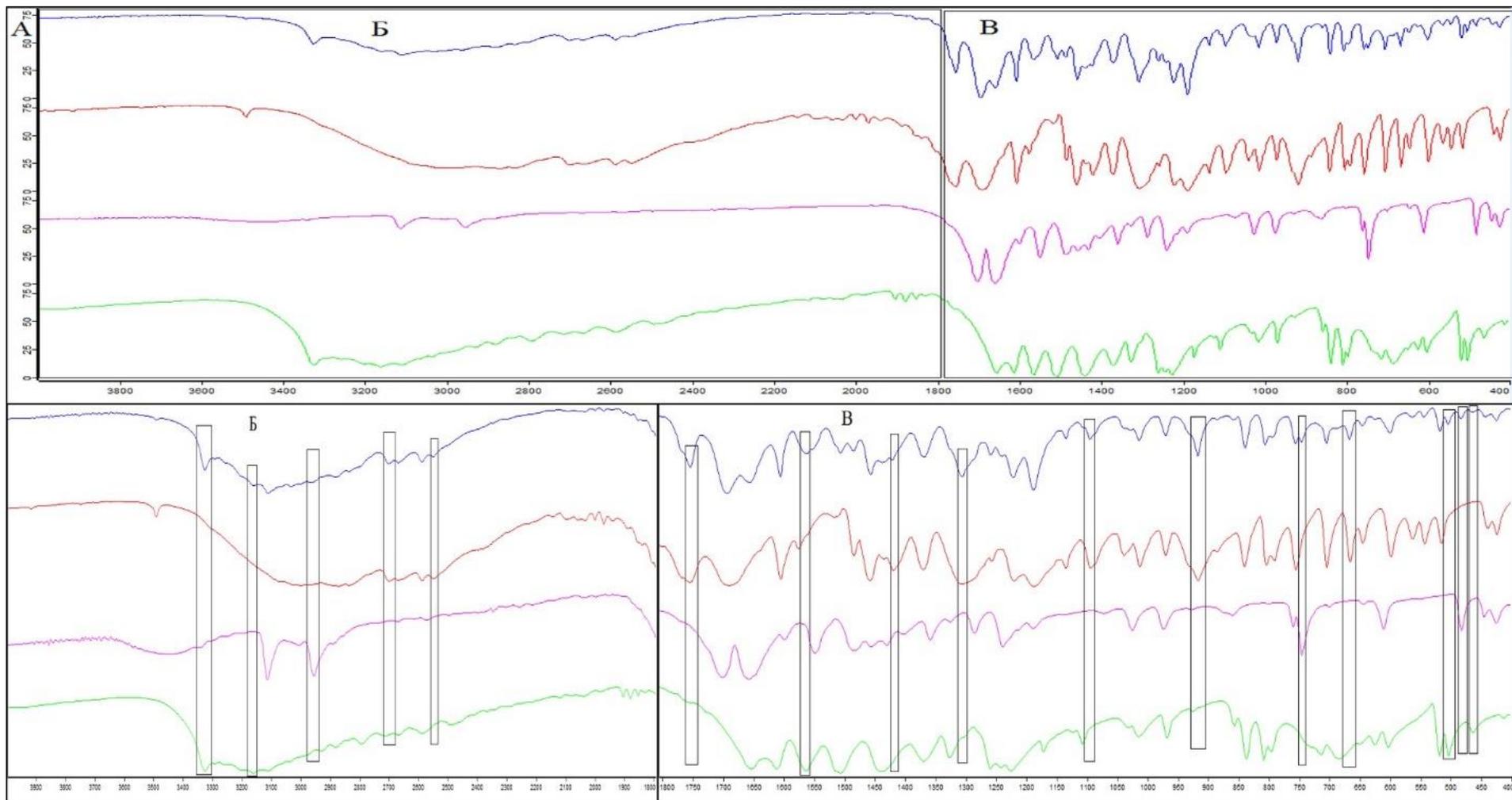


Рисунок 30В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,50:0,17:0,33 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{см}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{см}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{см}^{-1}$ .

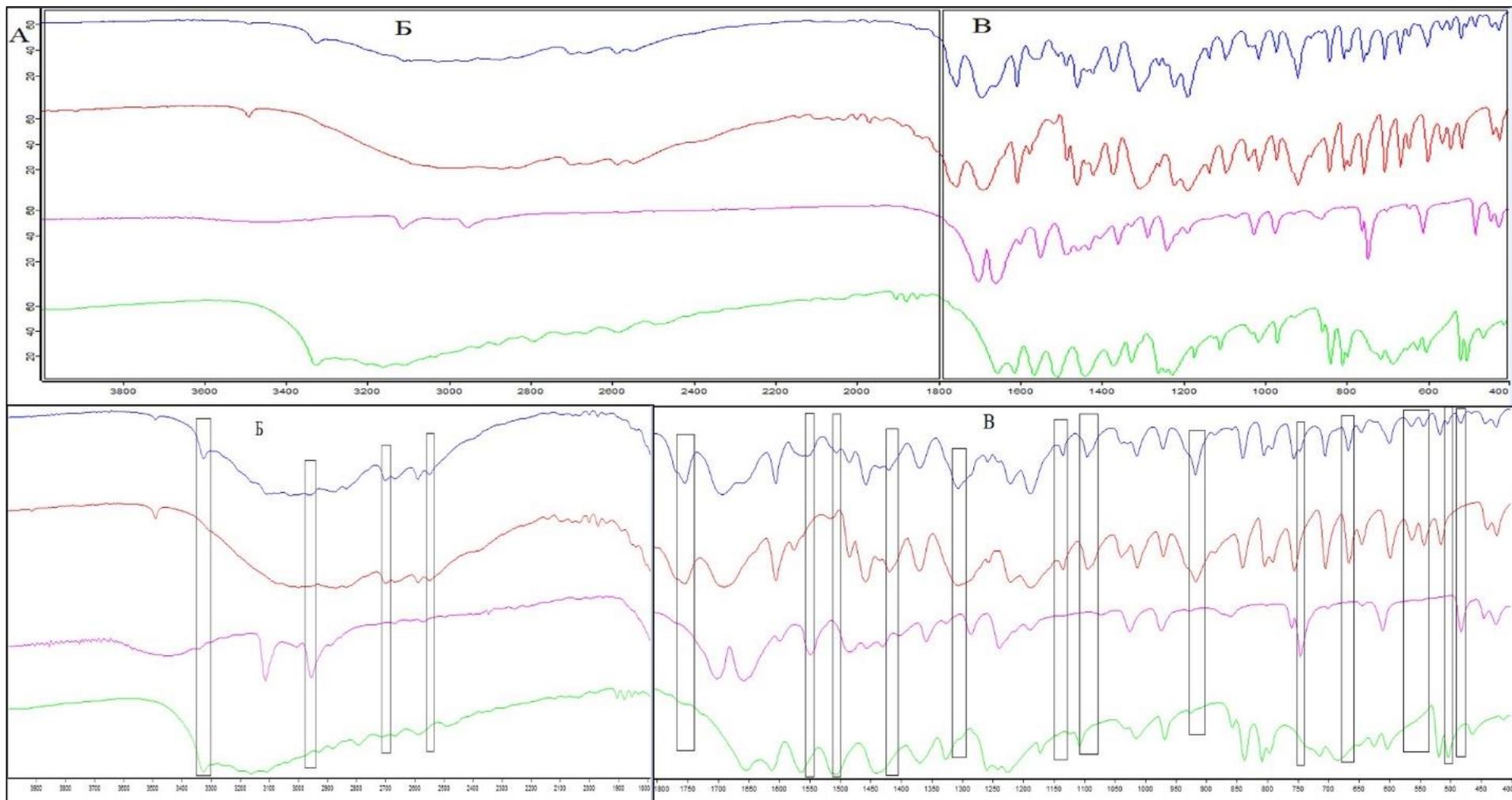


Рисунок 31В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,66:0,17:0,17 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{cm}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

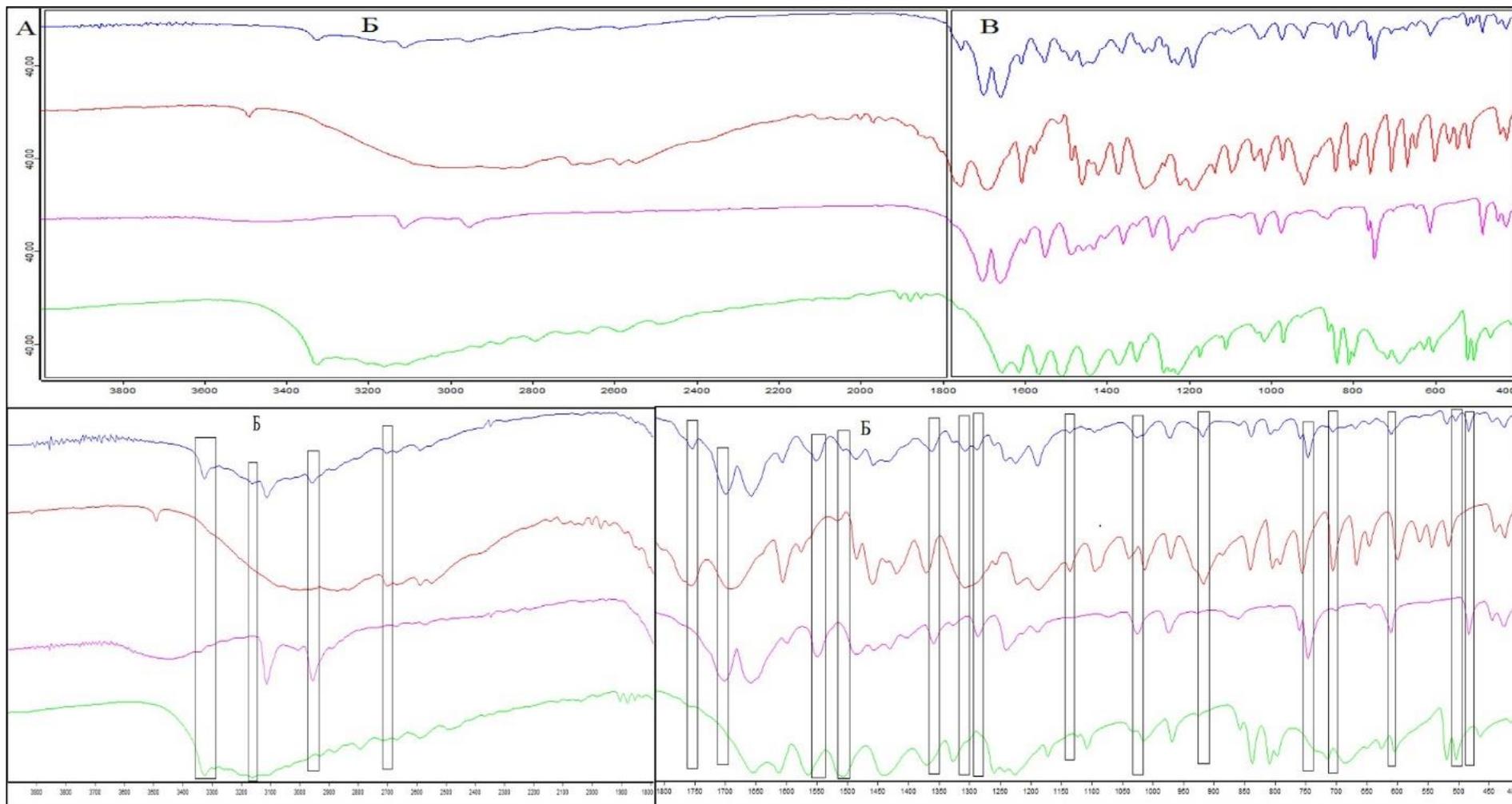


Рисунок 32В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,25:0,50:0,25 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{cm}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

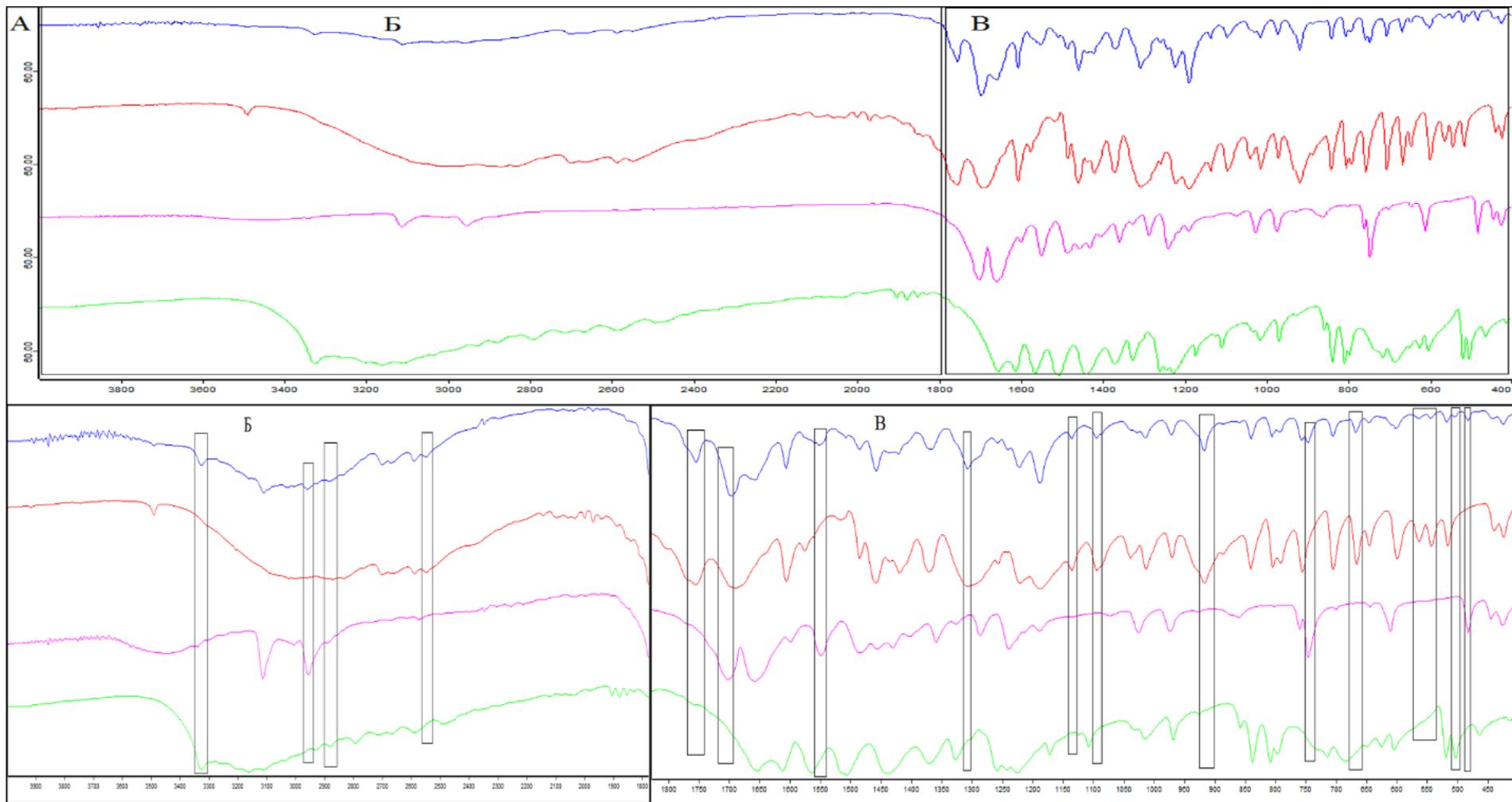


Рисунок 33В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,20:0,60:0,20 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{см}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{см}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{см}^{-1}$ .

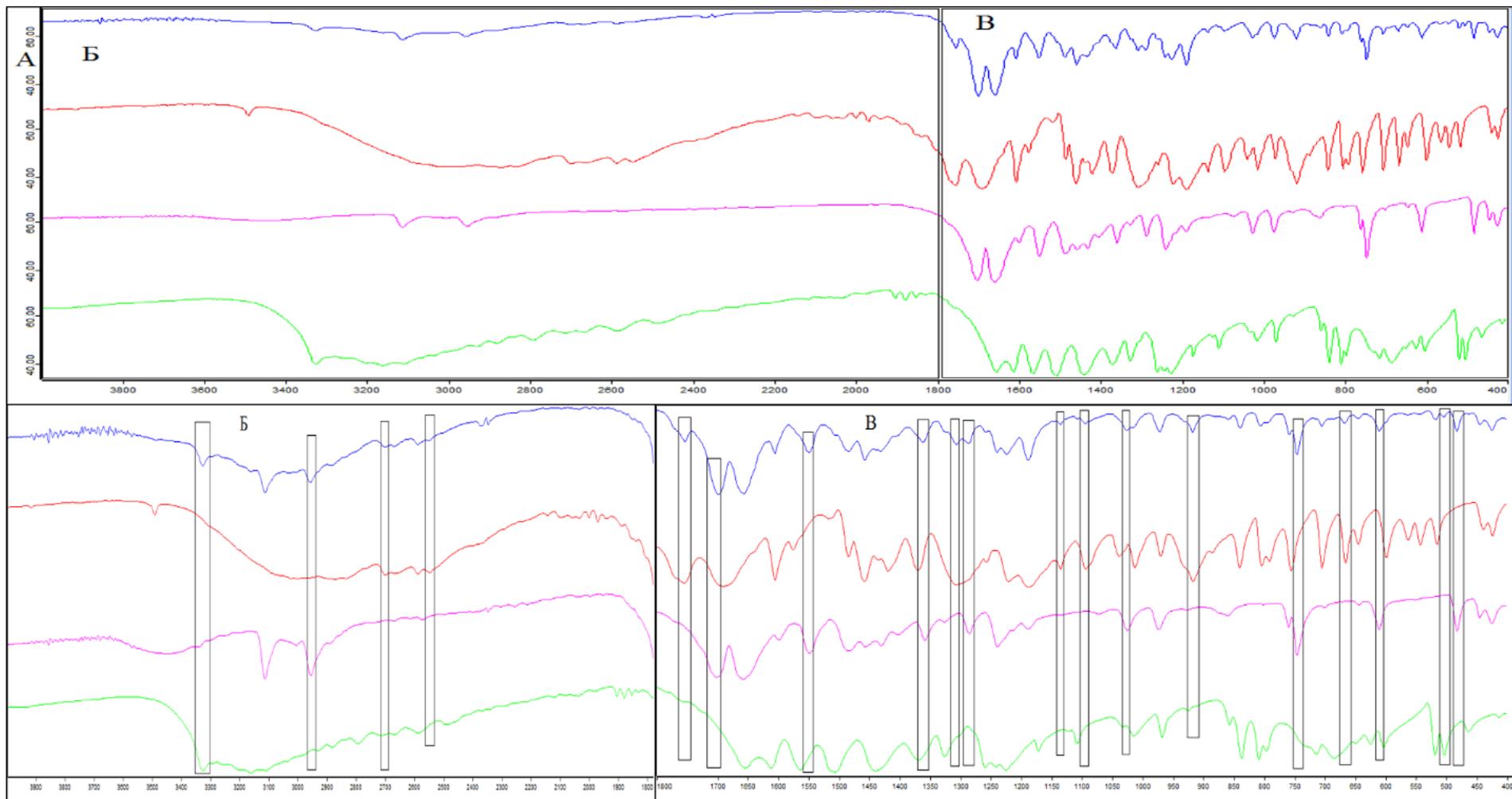


Рисунок 34В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,33:0,50:0,17 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{cm}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

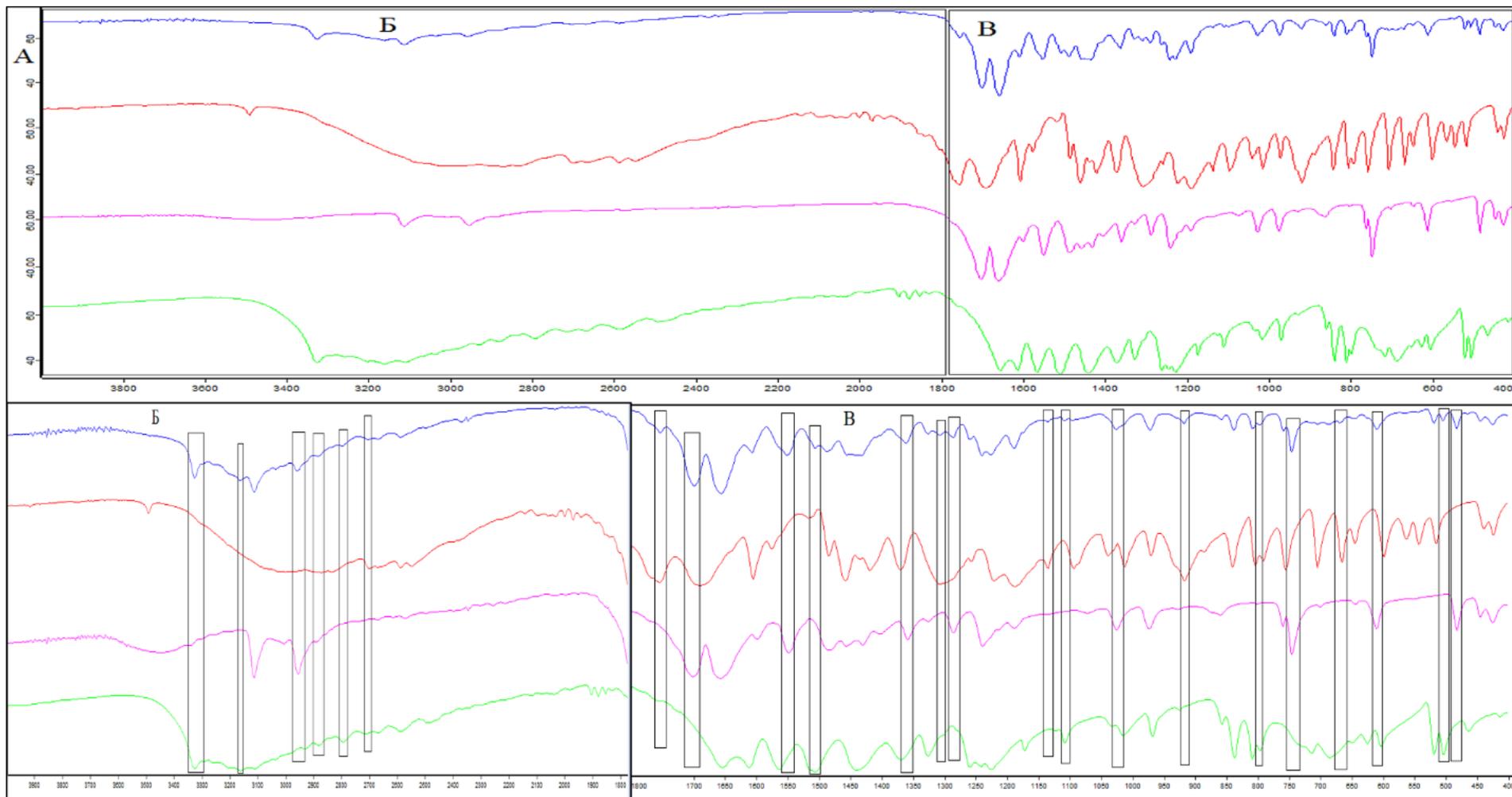


Рисунок 35В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,17:0,50:0,33 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400) см<sup>-1</sup>, Б – увеличенный участок (4000-1800) см<sup>-1</sup>, В – увеличенный участок (1800-400) см<sup>-1</sup>.

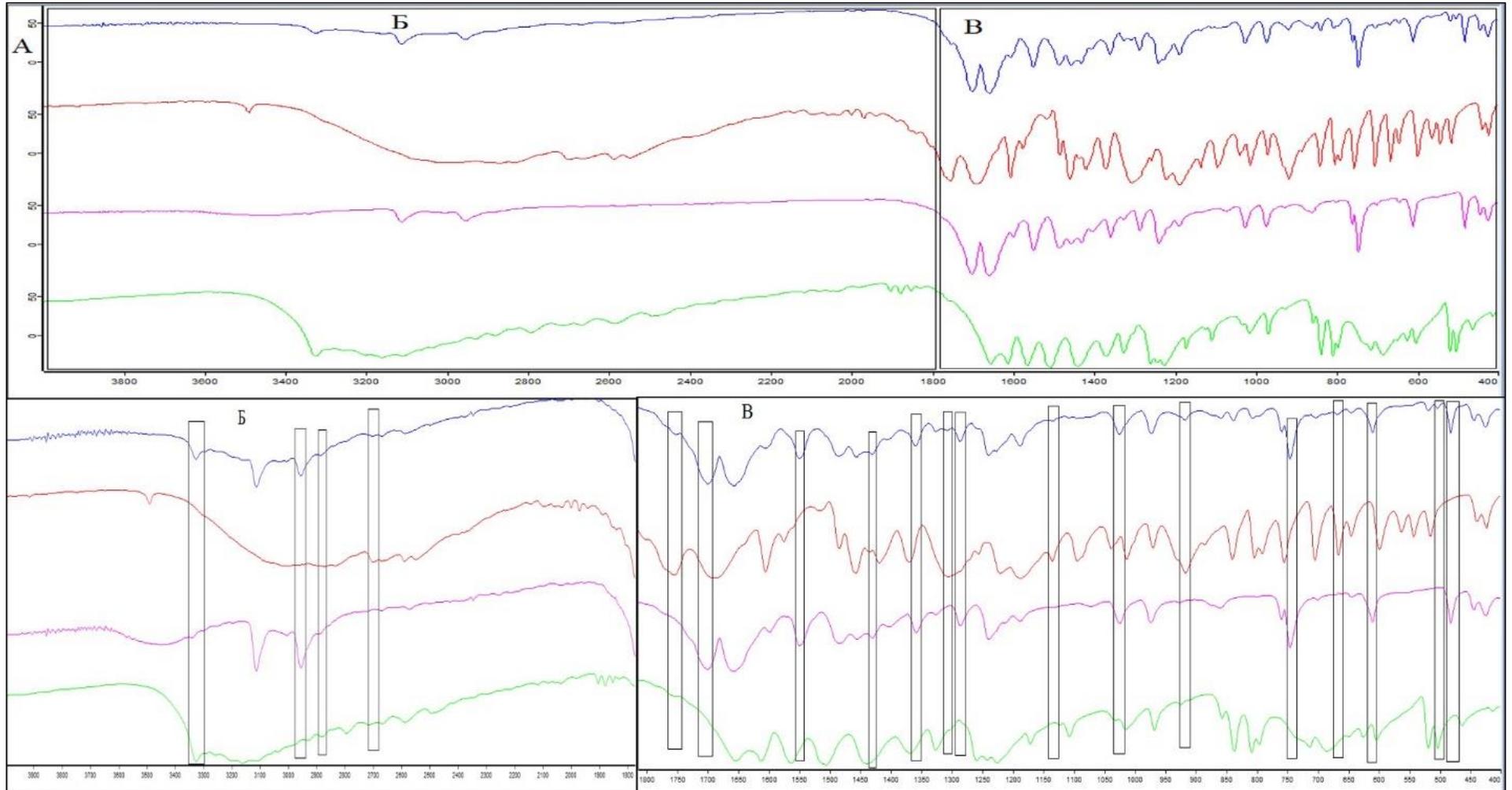


Рисунок 36В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,17:0,66:0,17 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{см}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{см}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{см}^{-1}$ .

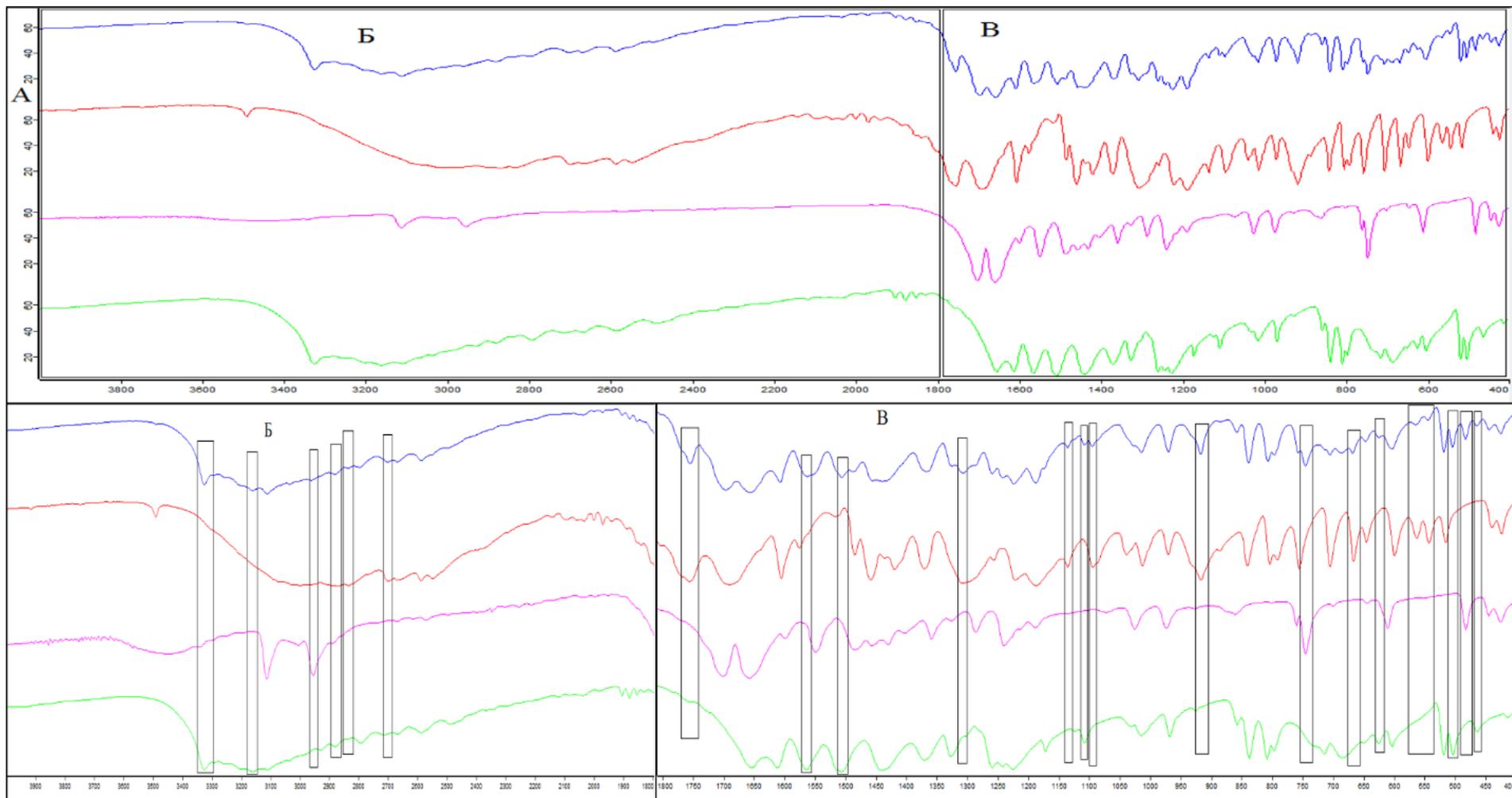


Рисунок 37В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,25:0,25:0,50 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{см}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{см}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{см}^{-1}$ .

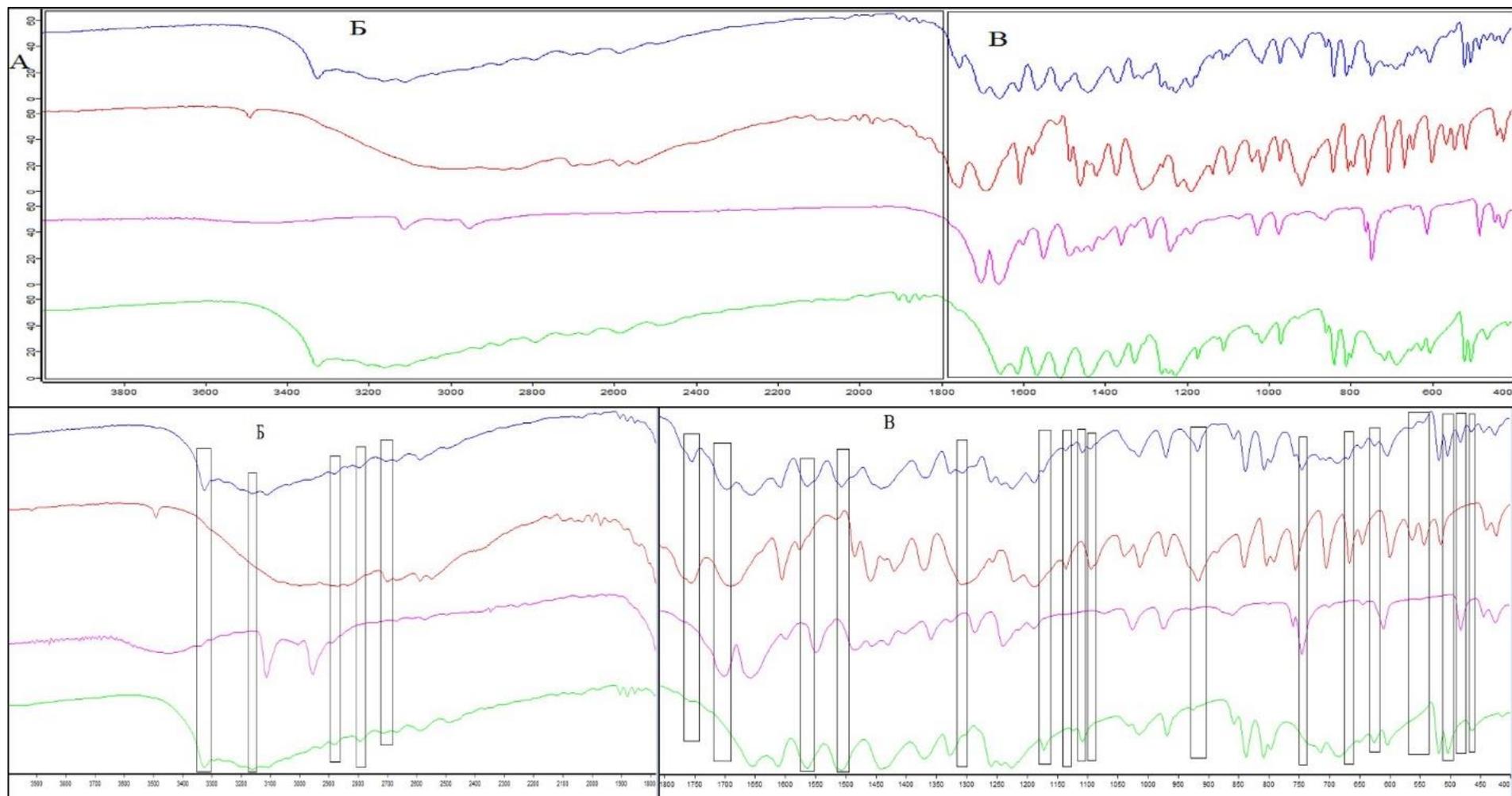


Рисунок 38В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,20:0,20:0,60 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{см}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{см}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{см}^{-1}$ .

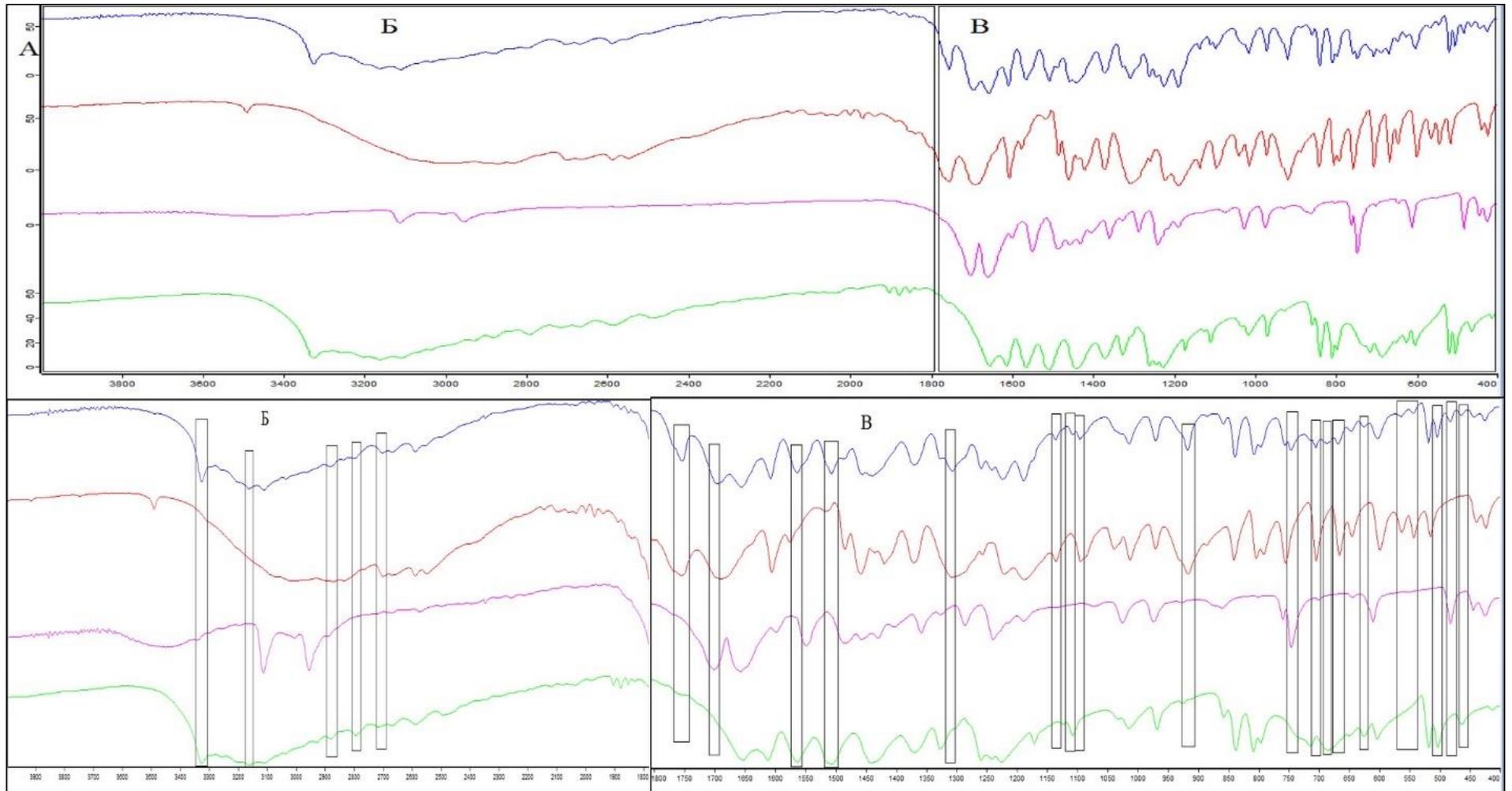


Рисунок 39В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,33:0,17:0,50 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{cm}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

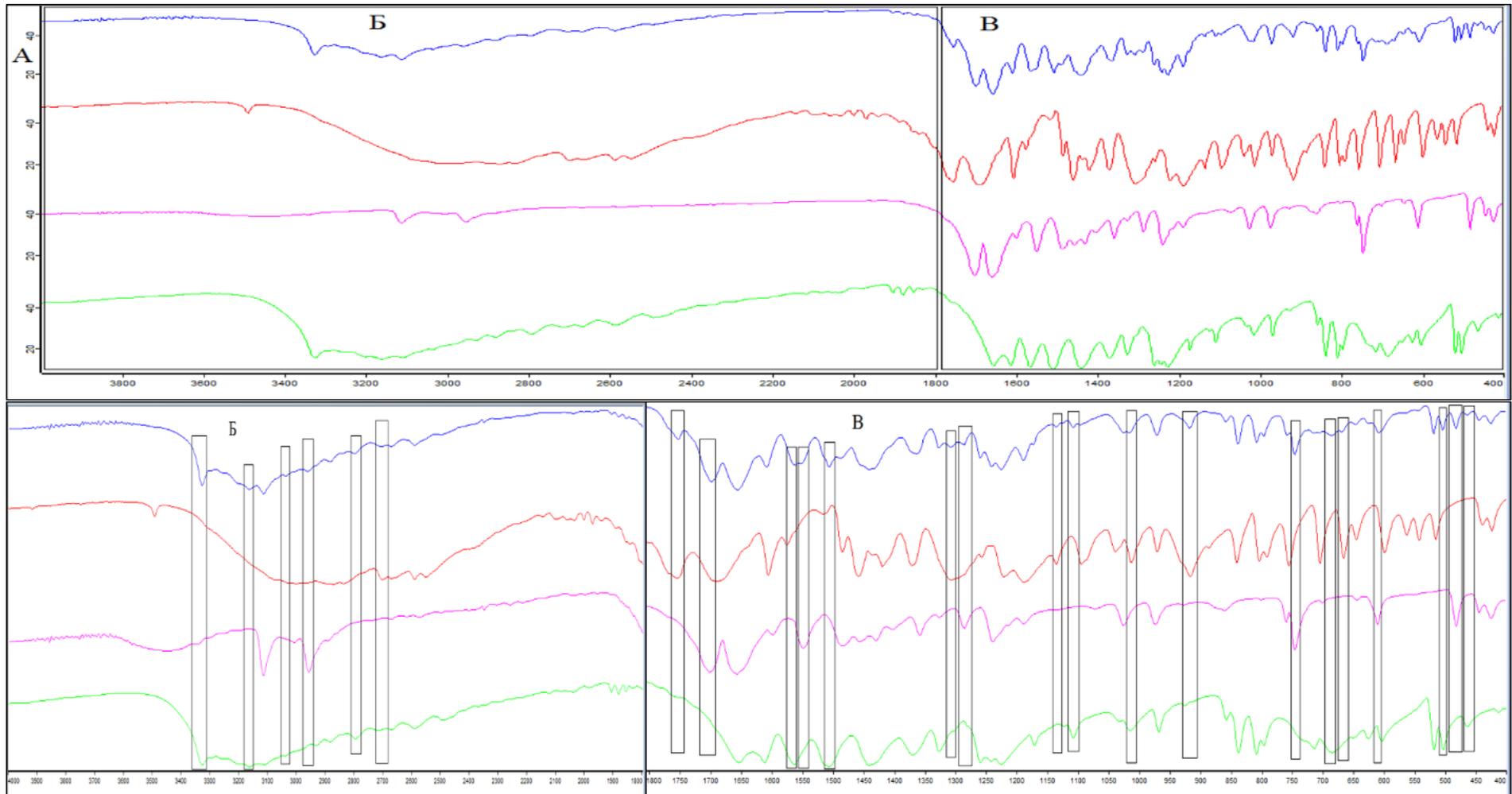


Рисунок 40В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,17:0,33:0,50 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{см}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{см}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{см}^{-1}$ .

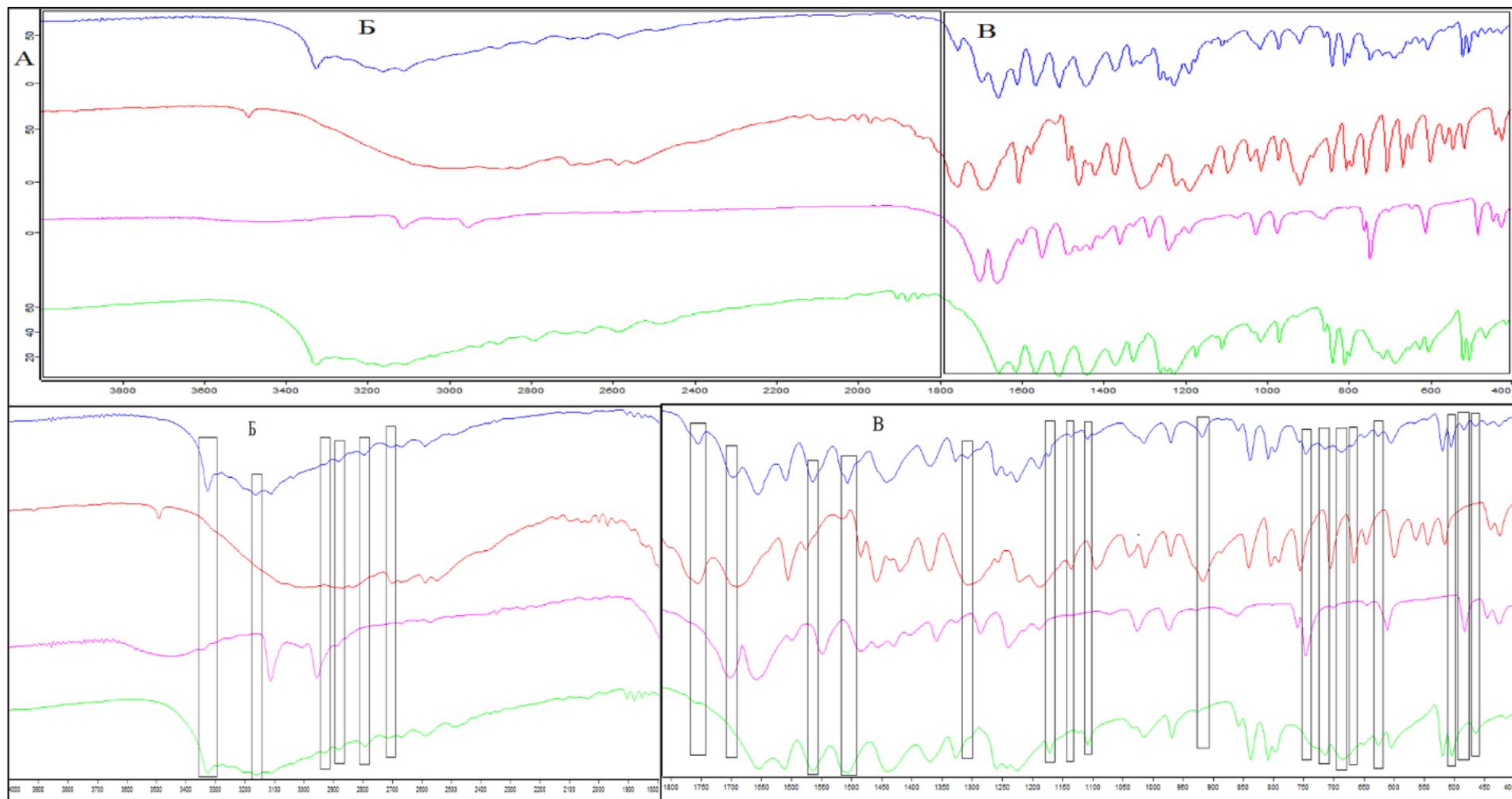


Рисунок 41В. ИК-спектры модельной смеси ацетилсалициловая кислота-кофеин-парацетамол 0,17:0,17:0,66 (синий), ацетилсалициловой кислоты (красный), кофеина (розовый), парацетамола (зеленый): А – (4000-400)  $\text{cm}^{-1}$ , Б – увеличенный участок (4000-1800)  $\text{cm}^{-1}$ , В – увеличенный участок (1800-400)  $\text{cm}^{-1}$ .

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Продолжение таблицы 18

Результаты оценки линейности, правильности интегральной интенсивности  
аскорбиновой кислоты, ацетилсалициловой кислоты, кофеина и парацетамола

Ацетилсалициловая кислота										
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Xi ср	Yi ср	Zi ср
1	80	0,0398	976,27	97	79,60	80,46	101,09	80,3	80,1	99,8
		0,0401	967,92		80,20	79,78	99,47			
		0,0405	972,87		81,00	80,18	98,99			
2	90	0,0453	1108,35	1092	90,60	91,35	100,83	90,2	90,0	99,8
		0,0449	1078,65		89,80	88,90	99,00			
		0,0451	1087,82		90,20	89,66	99,40			
3	100	0,0501	1220,82	1217	100,20	100,62	100,42	100,1	100,3	100,2
		0,0499	1217,55		99,80	100,35	100,55			
		0,0502	1211,72		100,40	99,87	99,47			
4	110	0,0553	1331,16	1339	110,60	109,71	99,20	110,1	110,4	100,2
		0,0547	1347,71		109,40	111,08	101,53			
		0,0552	1339,30		110,40	110,39	99,99			
5	120	0,0604	1463,82	1469	120,80	120,65	99,87	120,2	121,0	100,7
		0,0602	1473,58		120,40	121,45	100,87			
		0,0597	1468,34		119,40	121,02	101,36			

Метрологические характеристики:  $\sigma = 0,1980$ ;  $\max u = 0,1339$  %;  $u_z = 0,8012$  %,

Продолжение таблицы 18

Кофеин										
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Xi ср	Yi ср	Zi ср
1	80	0,0405	1737,04	1725	81,00	80,10	98,88	80,3	79,6	99,1
		0,0402	1713,79		80,40	79,02	98,29			
		0,0397	1724,90		79,40	79,54	100,17			
2	90	0,0453	1958,27	1959	90,60	90,30	99,67	89,9	90,3	100,4
		0,0447	1941,49		89,40	89,52	100,14			
		0,0449	1975,84		89,80	91,11	101,46			
3	100	0,0502	2177,59	2160	100,40	100,41	100,01	100,1	99,6	99,5
		0,0498	2160,46		99,60	99,62	100,02			
		0,0502	2141,59		100,40	98,75	98,36			
4	110	0,0549	2367,68	2399	109,80	109,18	99,43	110,1	110,6	100,5
		0,0552	2407,52		110,40	111,01	100,55			
		0,0550	2422,55		110,00	111,71	101,55			
5	120	0,0597	2569,65	2596	119,40	118,49	99,24	120,1	119,7	99,7
		0,0603	2595,67		120,60	119,69	99,24			
		0,0601	2621,70		120,20	120,89	100,57			

Метрологические характеристики:  $\sigma = 0,6424$ ;  $\max u = 0,1630$  %;  $u_z = 1,300$  %.

Парацетамол										
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Xi ср	Yi ср	Zi ср
1	80	0,0402	2012,41	1999	80,40	80,42	100,02	80,1	79,9	99,7
		0,0397	1984,98		79,40	79,32	99,90			
		0,0403	1999,20		80,60	79,89	99,12			
2	90	0,0452	2254,95	2268	90,40	90,11	99,68	90,3	90,6	100,3
		0,0453	2269,37		90,60	90,68	100,09			
		0,0450	2279,50		90,00	91,09	101,21			
3	100	0,0502	2506,25	2496	100,40	100,15	99,75	100,1	99,7	99,6
		0,0498	2495,49		99,60	99,72	100,12			
		0,0502	2486,23		100,40	99,35	98,95			
4	110	0,0549	2769,54	2778	109,80	110,67	100,79	110,3	111,0	100,7
		0,0552	2776,70		110,40	110,96	100,50			
		0,0553	2786,33		110,60	111,34	100,67			
5	120	0,0597	2971,77	2991	119,40	118,75	99,46	120,1	119,5	99,5
		0,0603	2992,19		120,60	119,57	99,14			
		0,0601	3008,11		120,20	120,20	100,00			

Метрологические характеристики:  $\sigma = 0,6147$ ;  $\max u = 0,0400$  %;  $u_z = 1,0676$  %.

Ацетилсалициловая кислота														
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Zcp	ZDcp	σ z	σ Dz	uz	Fпрак	tпрак
1	100	0,0503	1220,34	1214	100,60	100,58	99,98	100,2	100,3	0,546	0,472	1,04	1,68	0,543
		0,0496	1209,90		99,20	99,72	100,52							
		0,0500	1216,09		100,00	100,23	100,23							
		0,0504	1231,50		100,80	101,50	100,69							
		0,0498	1198,50		99,60	98,78	99,18							
		0,0496	1208,69		99,20	99,62	100,42							
2	100	0,0501	1220,82	1217	100,20	100,62	100,42	100,3	100,3	0,422	0,472	1,04	1,68	0,543
		0,0499	1217,55		99,80	100,35	100,55							
		0,0502	1211,72		100,40	99,87	99,47							
		0,0496	1210,15		99,20	99,74	100,54							
		0,0503	1225,19		100,60	100,98	100,38							
		0,0499	1217,55		99,80	100,35	100,55							
Метрологические характеристики: $u_z = 1,04$ ; $F_{прак} = 1,68$ ; $t_{прак} = 0,543$ .														

Кофеин														
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Zcp	ZDcp	$\sigma z$	$\sigma Dz$	$u_z$	Fпрак	tпрак
1	100	0,0502	2177,59	2161	100,40	100,41	100,01	99,6	99,9	0,708	0,638	1,40	2,12	1,390
		0,0498	2160,46		99,60	99,62	100,02							
		0,0502	2141,59		100,40	98,75	98,36							
		0,0498	2158,29		99,60	99,52	99,92							
		0,0499	2145,49		99,80	98,93	99,13							
		0,0502	2180,41		100,40	100,54	100,14							
2	100	0,0499	2155,90	2173	99,80	99,41	99,61	100,1	99,9	0,486	0,638	1,40	2,12	1,390
		0,0496	2171,30		99,20	100,12	100,93							
		0,0504	2182,58		100,80	100,64	99,84							
		0,0503	2186,27		100,60	100,81	100,21							
		0,0501	2179,98		100,20	100,52	100,32							
		0,0500	2163,06		100,00	99,74	99,74							
Метрологические характеристики: $u_z = 1,40$ ; Fпрак = 2,12; tпрак = 1,390.														

Парацетамол														
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Z <sub>ср</sub>	ZD <sub>ср</sub>	σ z	σ Dz	u <sub>z</sub>	F <sub>прак</sub>	t <sub>прак</sub>
1	100	0,0502	2506,25	2450	100,40	100,15	99,75	99,7	99,8	0,579	0,620	1,36	1,28	1,021
		0,0498	2495,49		99,60	99,72	100,12							
		0,0502	2486,23		100,40	99,35	98,95							
		0,0502	2506,25		100,40	100,15	99,75							
		0,0504	2531,28		100,80	101,15	100,35							
		0,0499	2471,72		99,80	98,77	98,97							
2	100	0,0503	2521,02	2509	100,60	100,74	100,14	100,0	99,8	0,656	0,620	1,36	1,28	1,021
		0,0500	2507,76		100,00	100,21	100,21							
		0,0498	2493,74		99,60	99,65	100,05							
		0,0503	2499,25		100,60	99,87	99,27							
		0,0505	2511,01		101,00	100,34	99,35							
		0,0498	2519,02		99,60	100,66	101,06							
Метрологические характеристики: u <sub>z</sub> = 1,36; F <sub>прак</sub> = 1,28; t <sub>прак</sub> = 1,021.														

Результаты оценки линейности, правильности интегральной интенсивности смеси кофеин: парацетамол в соотношениях 0,50:0,50, 0,33:0,66, 0,25:0,75, 0,66:0,33, 0,75:0,25 в растворе

Соотношение 0,33:0,66										
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Xi ср	Yi ср	Zi ср
1	80	0,0402	1879,32	1866	80,40	80,46	100,08	80,0	79,9	99,8
		0,0402	1844,56		80,40	78,98	98,23			
		0,0396	1872,78		79,20	80,18	101,24			
2	90	0,0455	2133,57	2108	91,00	91,35	100,38	90,3	90,3	99,9
		0,0453	2076,40		90,60	88,90	98,13			
		0,0447	2115,07		89,40	90,56	101,30			
3	100	0,0504	2350,08	2350	100,80	100,62	99,82	100,5	100,6	100,1
		0,0500	2367,13		100,00	101,35	101,35			
		0,0504	2332,56		100,80	99,87	99,08			
4	110	0,0555	2562,48	2596	111,00	109,71	98,84	110,3	111,1	100,7
		0,0548	2594,34		109,60	111,08	101,35			
		0,0552	2629,54		110,40	112,59	101,98			
5	120	0,0595	2817,85	2808	119,00	120,65	101,38	119,8	120,2	100,4
		0,0598	2836,63		119,60	121,45	101,55			
		0,0604	2770,49		120,80	118,62	98,20			

Метрологические характеристики:  $\sigma = 0,8492$ ;  $\max u = 0,1876 \%$ ;  $u_z = 0,7615 \%$ .

Соотношение 0,25:0,75										
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Xi ср	Yi ср	Zi ср
1	80	0,0402	1870,72	1858	80,40	80,10	99,62	80,2	79,6	99,2
		0,0398	1845,68		79,60	79,02	99,28			
		0,0403	1857,64		80,60	79,54	98,68			
2	90	0,0452	2108,98	2109	90,40	90,30	99,89	90,1	90,3	100,3
		0,0446	2090,90		89,20	89,52	100,36			
		0,0453	2127,90		90,60	91,11	100,56			
3	100	0,0502	2345,18	2326	100,40	100,41	100,01	100,1	99,6	99,5
		0,0503	2326,72		100,60	99,62	99,03			
		0,0496	2306,41		99,20	98,75	99,55			
4	110	0,0549	2549,89	2584	109,80	109,18	99,43	109,9	110,6	100,7
		0,0550	2592,80		110,00	111,01	100,92			
		0,0549	2608,98		109,80	111,71	101,73			
5	120	0,0602	2767,41	2795	120,40	118,49	98,41	120,3	119,7	99,5
		0,0605	2795,43		121,00	119,69	98,92			
		0,0598	2823,46		119,60	120,89	101,08			

Метрологические характеристики:  $\sigma = 0,9268$ ;  $\max u = 0,1706 \%$ ;  $u_z = 1,3377 \%$ .

Продолжение таблицы 23

Соотношение 0,66:0,33										
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Xi ср	Yi ср	Zi ср
1	80	0,0398	1878,20	1866	79,60	80,42	101,03	79,7	79,9	100,3
		0,0397	1852,60		79,40	79,32	99,90			
		0,0400	1865,86		80,00	79,89	99,86			
2	90	0,0451	2104,56	2117	90,20	90,11	99,90	90,2	90,6	100,5
		0,0454	2118,02		90,80	90,68	99,87			
		0,0448	2127,47		89,60	91,09	101,66			
3	100	0,0503	2339,10	2330	100,60	100,15	99,55	100,1	99,7	99,6
		0,0501	2329,06		100,20	99,72	99,52			
		0,0498	2320,42		99,60	99,35	99,75			
4	110	0,0553	2584,83	2592	110,60	110,67	100,06	110,1	111,0	100,8
		0,0547	2591,51		109,40	110,96	101,42			
		0,0551	2600,50		110,20	111,34	101,04			
5	120	0,0602	2773,57	2791	120,40	118,75	98,63	120,3	119,5	99,4
		0,0605	2792,63		121,00	119,57	98,82			
		0,0597	2807,48		119,40	120,20	100,67			

Метрологические характеристики:  $\sigma = 0,7408$ ;  $\max u = 0,1099$  %;  $u_z = 1,3003$  %.

Продолжение таблицы 23

Соотношение 0,75:0,25										
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Xi ср	Yi ср	Zi ср
1	80	0,0402	1874,46	1862	80,40	80,26	99,82	80,3	79,7	99,3
		0,0397	1846,99		79,40	79,08	99,60			
		0,0405	1863,81		81,00	79,80	98,52			
2	90	0,0452	2133,57	2101	90,40	91,35	101,05	90,4	90,0	99,5
		0,0453	2076,40		90,60	88,90	98,13			
		0,0451	2094,05		90,20	89,66	99,40			
3	100	0,0502	2345,18	2326	100,40	100,41	100,01	100,1	99,6	99,5
		0,0498	2326,72		99,60	99,62	100,02			
		0,0502	2306,41		100,40	98,75	98,36			
4	110	0,0548	2584,83	2592	109,60	110,67	100,98	110,4	111,0	100,5
		0,0555	2591,51		111,00	110,96	99,96			
		0,0553	2600,50		110,60	111,34	100,67			
5	120	0,0595	2799,08	2816	119,00	119,84	100,71	120,0	120,6	100,5
		0,0604	2840,28		120,80	121,61	100,67			
		0,0601	2807,48		120,20	120,20	100,00			

Метрологические характеристики:  $\sigma = 1,0818$ ;  $\max u = 0,1423$  %;  $u_z = 1,2570$  %.

Результаты оценки прецизионности интегральной интенсивности смеси кофеин: парацетамол в соотношениях 0,50:0,50, 0,33:0,66, 0,25:0,75, 0,66:0,33, 0,75:0,25 в растворе

Соотношение 0,33:0,66														
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Zcp	ZDcp	σ z	σ Dz	uz	Fпрак	tпрак
1	100	0,0502	2406,03	2385	100,40	103,02	102,60	102,1	102,8	1,268	1,190	2,62	3,60	1,934
		0,0500	2423,48		100,00	103,76	103,76							
		0,0498	2388,09		99,60	102,25	102,66							
		0,0501	2401,24		100,20	102,81	102,61							
		0,0500	2349,35		100,00	100,59	100,59							
		0,0498	2340,75		99,60	100,22	100,62							
2	100	0,0497	2428,26	2413	99,40	103,97	104,60	103,5	102,8	0,669	1,190	2,62	3,60	1,934
		0,0502	2408,89		100,40	103,14	102,73							
		0,0505	2427,55		101,00	103,94	102,91							
		0,0498	2404,11		99,60	102,93	103,35							
		0,0495	2399,33		99,00	102,73	103,77							
		0,0498	2406,98		99,60	103,06	103,47							

Метрологические характеристики:  $u_z = 2,62$ ;  $F_{прак} = 3,60$ ;  $t_{прак} = 1,934$ .

Соотношение 0,25:0,75														
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Z <sub>ср</sub>	ZD <sub>ср</sub>	σ z	σ Dz	u <sub>z</sub>	F <sub>прак</sub>	t <sub>прак</sub>
1	100	0,0502	2428,92	2414	100,40	104,00	103,58	103,4	103,7	0,767	0,956	2,10	2,05	1,085
		0,0500	2409,81		100,00	103,18	103,18							
		0,0498	2388,76		99,60	102,28	102,69							
		0,0501	2422,63		100,20	103,73	103,52							
		0,0500	2446,82		100,00	104,76	104,76							
		0,0498	2389,25		99,60	102,30	102,71							
2	100	0,0497	2436,90	2425	99,40	104,34	104,97	104,0	103,7	1,099	0,956	2,10	2,05	1,085
		0,0502	2424,08		100,40	103,79	103,37							
		0,0505	2410,53		101,00	103,21	102,19							
		0,0498	2415,86		99,60	103,44	103,85							
		0,0495	2427,22		99,00	103,92	104,97							
		0,0498	2434,97		99,60	104,25	104,67							

Метрологические характеристики: u<sub>z</sub> = 2,10; F<sub>прак</sub> = 2,05; t<sub>прак</sub> = 1,085.

Соотношение 0,66:0,33														
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Z <sub>ср</sub>	ZD <sub>ср</sub>	σ z	σ Dz	u <sub>z</sub>	F <sub>прак</sub>	t <sub>прак</sub>
1	100	0,0502	2283,42	2287	100,40	97,77	97,38	98,0	97,8	0,759	0,754	1,66	1,05	0,779
		0,0500	2273,62		100,00	97,35	97,35							
		0,0498	2265,18		99,60	96,98	97,37							
		0,0501	2293,91		100,20	98,21	98,02							
		0,0500	2299,84		100,00	98,47	98,47							
		0,0498	2307,82		99,60	98,81	99,21							
2	100	0,0497	2256,29	2276	99,40	96,60	97,19	97,6	97,8	0,778	0,754	1,66	1,05	0,779
		0,0502	2271,79		100,40	97,27	96,88							
		0,0505	2283,88		101,00	97,79	96,82							
		0,0498	2277,04		99,60	97,49	97,88							
		0,0495	2273,62		99,00	97,35	98,33							
		0,0498	2295,05		99,60	98,26	98,66							

Метрологические характеристики: u<sub>z</sub> = 1,66; F<sub>прак</sub> = 1,05; t<sub>прак</sub> = 0,779.

Соотношение 0,75:0,25														
№	%	Навески, г	Значение площади	Среднее значение	Xi	Yi	Zi	Z <sub>ср</sub>	ZD <sub>ср</sub>	σ z	σ Dz	u <sub>z</sub>	F <sub>прак</sub>	t <sub>прак</sub>
1	100	0,0502	2261,33	2258	100,40	96,82	96,43	96,7	96,8	0,859	1,002	2,21	1,98	0,210
		0,0500	2243,54		100,00	96,06	96,06							
		0,0498	2223,95		99,60	95,22	95,60							
		0,0501	2265,84		100,20	97,01	96,82							
		0,0500	2271,69		100,00	97,26	97,26							
		0,0498	2279,58		99,60	97,60	97,99							
2	100	0,0497	2249,17	2257	99,40	96,30	96,88	96,8	96,8	1,209	1,002	2,21	1,98	0,210
		0,0502	2282,28		100,40	97,72	97,33							
		0,0505	2255,93		101,00	96,59	95,63							
		0,0498	2246,47		99,60	96,18	96,57							
		0,0495	2285,88		99,00	97,87	98,86							
		0,0498	2224,62		99,60	95,25	95,63							

Метрологические характеристики: u<sub>z</sub> = 2,21; F<sub>прак</sub> = 1,98; t<sub>прак</sub> = 0,210.

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Продолжение таблицы 32

Полосы поглощения ИК-спектров модельных смесей и соотнесение их с полосами поглощения действующих веществ

	Соотношение	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотнесение полос поглощения	
Аскорбиновая кислота - парацетамол	0,50:0,50	3526, 3408, 3324, 3204, 3162, 3110, 3035, 2918, 2882, 2794, 2714, 2588, 2494, 1902, 1877, 1850, 1754, 1654, 1611, 1564, 1506, 1441, 1369, 1327, 1260, 1244, 1226, 1172, 1140, 1122, 1110, 1076, 1026, 989, 969, 923, 870, 857, 837, 821, 808, 796, 755, 714, 686, 650, 626, 604, 566, 518, 503, 464, 449, 415	3526, 3408, 2918, 1754, 1076, 1026, 989, 870, 821, 755, 566, 449	Аскорбиновая кислота
			3324, 3204, 3162, 3110, 3035, 2882, 2794, 2714, 2588, 2494, 1902, 1877, 1850, 1611, 1563, 1506, 1441, 1369, 1327, 1260, 1244, 1226, 1172, 969, 923, 857, 796, 714, 650, 604, 518, 503, 464, 415	Парацетамол
	0,33:0,66	3526, 3409, 3325, 3204, 3162, 3111, 3035, 2880, 2794, 2714, 2588, 2494, 1902, 1877, 1851, 1753, 1655, 1611, 1563, 1507, 1440, 1369, 1327, 1260, 1243, 1226, 1172, 1142, 1122, 1109, 1077, 1026, 1018, 990, 968, 926, 857, 837, 808, 796, 714, 686, 649, 626, 604, 518, 503, 464, 449, 413	3526, 3409, 1753, 1077, 1026, 990, 449	Аскорбиновая кислота
			3325, 3204, 3162, 3111, 3035, 2880, 2794, 2714, 2588, 2494, 1902, 1877, 1851, 1655, 1611, 1563, 1507, 1440, 1369, 1327, 1260, 1243, 1226, 1172, 1018, 968, 926, 857, 808, 796, 714, 649, 604, 518, 503, 464, 413	Парацетамол
	0,25:0,75	3526, 3408, 3325, 3203, 3162, 3111, 3035, 2881, 2794, 2715, 2587, 2494, 1902, 1877, 1851, 1754, 1654, 1611, 1564, 1506, 1441, 1370, 1327, 1260, 1243, 1226, 1172, 1142, 1124, 1108, 1078, 1027, 1016, 990, 969, 925, 857, 837, 808, 796, 714, 686, 650, 626, 604, 518, 503, 464, 449, 413	3526, 3408, 1754, 1078, 1027, 990, 449	Аскорбиновая кислота
			3325, 3203, 3162, 3111, 3035, 2881, 2794, 2715, 2587, 2494, 1902, 1877, 1851, 1654, 1611, 1563, 1506, 1441, 1370, 1327, 1260, 1243, 1226, 1172, 1108, 1016, 969, 925, 857, 808, 796, 714, 650, 604, 518, 503, 464, 413	Парацетамол
	0,66:0,33	3526, 3409, 3324, 3205, 3162, 3109, 3036, 2917, 2881, 2794, 2715, 2588, 1902, 1877, 1847, 1754, 1655, 1611, 1564, 1507, 1441, 1367, 1326, 1260, 1245, 1225, 1172, 1140, 1122, 1112, 1076, 1044, 1026, 989, 969, 869, 857, 837, 821, 808, 796, 756, 715, 686, 627, 604, 566, 519, 503, 465, 448, 413	3526, 3409, 2917, 1754, 1112, 1076, 1044, 1026, 989, 869, 821, 756, 566, 448	Аскорбиновая кислота
			3324, 3205, 3162, 3109, 3036, 2881, 2794, 2715, 2588, 1902, 1877, 1847, 1655, 1611, 1564, 1507, 1441, 1326, 1260, 1245, 1225, 1172, 969, 857, 808, 796, 715, 604, 519, 503, 465, 413	Парацетамол
	0,75:0,25	3526, 3409, 3323, 3205, 3162, 3108, 3035, 2917, 2882, 2794, 2715, 2588, 1902, 1877, 1849, 1754, 1655, 1611, 1564, 1506, 1441, 1366, 1326, 1260, 1245, 1225, 1172, 1140, 1121, 1112, 1076, 1044, 1026, 989, 969, 869, 857, 837, 821, 808, 796, 756, 715, 685, 627, 604, 566, 518, 503, 464, 448, 413	3256, 3409, 2917, 1754, 1112, 1076, 1044, 1026, 989, 869, 821, 756, 566, 448	Аскорбиновая кислота
			3323, 3205, 3162, 3108, 3036, 2882, 2794, 2715, 2588, 1902, 1877, 1849, 1655, 1611, 1564, 1506, 1441, 1326, 1260, 1245, 1225, 1172, 969, 857, 808, 796, 715, 604, 519, 503, 464, 413	Парацетамол

## Характеристики суммарных ИК-спектров модельных смесей ацетилсалициловой кислоты-кофеина-парацетамола

Соотношение	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотнесение полос поглощения	
0,50:0,25:0,25	3490, 3325, 3163, 3111, 3033, 2957, 2881, 2701, 2668, 2587, 1754, 1697, 1657, 1606, 1551, 1506, 1485, 1457, 1364, 1306, 1258, 1240, 1223, 1188, 1135, 1095, 1026, 1014, 971, 917, 858, 839, 806, 757, 745, 705, 687, 667, 645, 609, 563, 543, 518, 504, 482, 464, 443, 424	3490, 2701, 1754, 1306, 1135, 1095, 917, 667, 563, 543	Ацетилсалициловая кислота
		2957, 1697, 1551, 1026, 745, 609, 482, 443	Кофеин
		3325, 3163, 3033, 2881, 1506, 687, 504, 464	Парацетамол
0,60:0,20:0,20	3491, 3325, 3110, 2958, 2883, 2700, 2668, 2587, 1754, 1697, 1656, 1606, 1551, 1507, 1484, 1458, 1421, 1367, 1306, 1257, 1222, 1187, 1135, 1095, 1013, 971, 917, 839, 805, 792, 756, 745, 705, 667, 645, 600, 563, 543, 517, 504, 482, 441, 423	3491, 2700, 1754, 1421, 1306, 1135, 1095, 917, 667, 563, 543	Ацетилсалициловая кислота
		2958, 1697, 1551, 745, 482	Кофеин
		3325, 2883, 1507, 504	Парацетамол
0,50:0,17:0,33	3490, 3325, 3160, 3110, 3035, 2960, 2880, 2700, 2670, 2587, 2548, 1754, 1694, 1656, 1606, 1563, 1506, 1485, 1457, 1437, 1421, 1369, 1306, 1258, 1241, 1222, 1188, 1135, 1095, 1013, 970, 917, 885, 858, 839, 805, 756, 745, 705, 667, 645, 600, 563, 543, 517, 503, 482, 463, 442, 424	3490, 2700, 2548, 1754, 1421, 1306, 1135, 1095, 917, 885, 667, 563, 543	Ацетилсалициловая кислота
		2960, 745, 482	Кофеин
		3325, 3160, 3035, 2880, 1563, 1506, 503, 463	Парацетамол
0,50:0,33:0,17	3489, 3325, 3110, 2957, 2880, 2699, 2670, 2587, 2547, 1754, 1696, 1659, 1606, 1550, 1485, 1457, 1432, 1420, 1365, 1306, 1257, 1240, 1222, 1187, 1135, 1095, 1027, 1013, 971, 917, 885, 859, 839, 805, 792, 756, 745, 704, 666, 645, 600, 563, 543, 517, 503, 482, 443, 424	3489, 2699, 2547, 1754, 1420, 1306, 1135, 1095, 917, 885, 666, 563, 543	Ацетилсалициловая кислота
		2957, 1550, 1432, 1027, 745, 482	Кофеин
		3325, 2880, 503	Парацетамол
0,66:0,17:0,17	3490, 3325, 3026, 2959, 2878, 2699, 2966, 2874, 2699, 2668, 2587, 2548, 1754, 1693, 1606, 1553, 1506, 1485, 1457, 1436, 1420, 1369, 1306, 1257, 1221, 1188, 1135, 1095, 1029, 1013, 970, 917, 885, 858, 840, 804, 792, 756, 746, 705, 667, 645, 599, 563, 543, 517, 504, 482, 441, 424	3490, 2699, 2548, 1754, 1420, 1306, 1135, 1095, 917, 885, 667, 563, 543	Ацетилсалициловая кислота
		2959, 1553, 746, 482	Кофеин
		3325, 2878, 1506, 504	Парацетамол
0,25:0,50:0,25	3325, 3160, 3111, 3035, 2956, 2883, 2701, 2667, 2587, 1753, 1699, 1656, 1606, 1550, 1507, 1485, 1457, 1431, 1361, 1327, 1307, 1287, 1259, 1240, 1224, 1188, 1135, 1095, 1025, 971, 917, 858, 838, 806, 758, 745, 704, 668, 645, 609, 562, 544, 518, 503, 482, 443, 424	2701, 1753, 1307, 1135, 1095, 917, 668, 562, 544	Ацетилсалициловая кислота
		2956, 1699, 1550, 1431, 1361, 1287, 1025, 745, 609, 482	Кофеин
		3325, 3160, 3035, 2883, 1507, 503	Парацетамол
0,20:0,60:0,20	3325, 3162, 3112, 3035, 2956, 2883, 2701, 2670, 2587, 1753, 1699, 1657, 1606, 1550, 1485, 1456, 1431, 1360, 1326, 1307, 1287, 1258, 1240, 1225, 1188, 1135, 1095, 1025, 972, 917, 859, 838, 806, 758, 745, 704, 667, 645, 610, 564, 544, 518, 504, 482, 444, 425	2701, 1753, 1307, 1135, 1095, 917, 667, 564, 544	Ацетилсалициловая кислота
		2956, 1699, 1550, 1431, 1360, 1287, 1025, 745, 610, 482	Кофеин
		3325, 3162, 3035, 2883, 504	Парацетамол

0,17:0,50:0,33	3325, 3161, 3112, 3033, 2957, 2883, 2795, 2703, 2667, 2587, 1753, 1699, 1656, 1607, 1551, 1506, 1486, 1432, 1361, 1327, 1307, 1287, 1259, 1240, 1226, 1188, 1135, 1107, 1095, 1025, 971, 917, 858, 838, 807, 796, 758, 745, 704, 686, 668, 646, 609, 518, 504, 482, 444, 424	2703, 1753, 1307, 1135, 1095, 917, 668	Ацетилсалициловая кислота
		2957, 1699, 1551, 1432, 1361, 1287, 1025, 745, 609, 482	Кофеин
		3325, 3161, 3033, 2883, 2795, 1506, 1107, 796, 686, 504,	Парацетамол
0,33:0,50:0,17	3326, 3112, 3031, 2956, 2885, 2700, 2670, 2587, 1753, 1699, 1656, 1606, 1550, 1485, 1457, 1431, 1361, 1306, 1287, 1259, 1240, 1224, 1188, 1135, 1095, 1026, 972, 917, 859, 839, 805, 758, 745, 704, 667, 645, 609, 563, 544, 517, 504, 482, 444, 424	2700, 1753, 1306, 1135, 1095, 917, 667, 563, 544	Ацетилсалициловая кислота
		2956, 1699, 1550, 1431, 1361, 1287, 1026, 745, 609, 482	Кофеин
		3326, 3031, 2885, 504	Парацетамол
0,17:0,66:0,17	3326, 3112, 2955, 2883, 2700, 1754, 1700, 1656, 1606, 1549, 1485, 1457, 1430, 1359, 1326, 1307, 1286, 1239, 1188, 1135, 1095, 1025, 972, 917, 859, 838, 806, 759, 745, 703, 668, 645, 609, 518, 503, 481, 444, 424	2700, 1754, 1307, 1135, 1095, 917, 668	Ацетилсалициловая кислота
		2955, 1700, 1549, 1430, 1359, 1286, 1025, 745, 609, 481	Кофеин
		3326, 2883, 503	Парацетамол
0,25:0,25:0,50	3490, 3325, 3161, 3111, 3035, 2957, 2881, 2834, 2795, 2701, 2670, 2587, 1902, 1877, 1851, 1754, 1698, 1656, 1607, 1563, 1506, 1486, 1456, 1438, 1368, 1325, 1306, 1259, 1241, 1223, 1188, 1135, 1107, 1095, 1014, 970, 917, 884, 857, 838, 807, 796, 756, 745, 704, 686, 667, 646, 624, 603, 564, 544, 518, 503, 483, 463, 443, 424	3490, 2834, 2701, 1754, 1306, 1135, 1095, 917, 884, 667, 564, 544	Ацетилсалициловая кислота
		2957, 1698, 745, 483	Кофеин
		3325, 3161, 3035, 2881, 2795, 1902, 1877, 1851, 1563, 1506, 1107, 686, 624, 603, 503, 463	Парацетамол
0,20:0,60:0,20	3325, 3162, 3112, 3035, 2956, 2883, 2701, 2670, 2587, 1753, 1699, 1657, 1606, 1550, 1485, 1456, 1431, 1360, 1326, 1307, 1287, 1258, 1240, 1225, 1188, 1135, 1095, 1025, 972, 917, 859, 838, 806, 758, 745, 704, 667, 645, 610, 564, 544, 518, 504, 482, 444, 425	2701, 1753, 1307, 1135, 1095, 917, 667, 564, 544	Ацетилсалициловая кислота
		2956, 1699, 1550, 1431, 1360, 1287, 1025, 745, 610, 482	Кофеин
		3325, 3162, 3035, 2883, 504	Парацетамол
0,17:0,66:0,33	3325, 3161, 3112, 3033, 2957, 2883, 2795, 2703, 2667, 2587, 1753, 1699, 1656, 1607, 1551, 1506, 1486, 1432, 1361, 1327, 1307, 1287, 1259, 1240, 1226, 1188, 1135, 1107, 1095, 1025, 971, 917, 858, 838, 807, 796, 758, 745, 704, 686, 668, 646, 609, 518, 504, 482, 444, 424	2703, 1753, 1307, 1135, 1095, 917, 668	Ацетилсалициловая кислота
		2957, 1699, 1551, 1432, 1361, 1287, 1025, 745, 609, 482	Кофеин
		3325, 3161, 3033, 2883, 2795, 1506, 1107, 796, 686, 504,	Парацетамол

Продолжение таблицы 38

Соотношение	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотнесение полос поглощения	
0,33:0,50:0,17	3326, 3112, 3031, 2956, 2885, 2700, 2670, 2587, 1753, 1699, 1656, 1606, 1550, 1485, 1457, 1431, 1361, 1306, 1287, 1259, 1240, 1224, 1188, 1135, 1095, 1026, 972, 917, 859, 839, 805, 758, 745, 704, 667, 645, 609, 563, 544, 517, 504, 482, 444, 424	2700, 1753, 1306, 1135, 1095, 917, 667, 563, 544	Ацетилсалициловая кислота
		2956, 1699, 1550, 1431, 1361, 1287, 1026, 745, 609, 482	Кофеин
		3326, 3031, 2885, 504	Парацетамол
0,17:0,66:0,17	3326, 3112, 2955, 2883, 2700, 1754, 1700, 1656, 1606, 1549, 1485, 1457, 1430, 1359, 1326, 1307, 1286, 1239, 1188, 1135, 1095, 1025, 972, 917, 859, 838, 806, 759, 745, 703, 668, 645, 609, 518, 503, 481, 444, 424	2700, 1754, 1307, 1135, 1095, 917, 668	Ацетилсалициловая кислота
		2955, 1700, 1549, 1430, 1359, 1286, 1025, 745, 609, 481	Кофеин
		3326, 2883, 503	Парацетамол
0,25:0,25:0,50	3490, 3325, 3161, 3111, 3035, 2957, 2881, 2834, 2795, 2701, 2670, 2587, 1902, 1877, 1851, 1754, 1698, 1656, 1607, 1563, 1506, 1486, 1456, 1438, 1368, 1325, 1306, 1259, 1241, 1223, 1188, 1135, 1107, 1095, 1014, 970, 917, 884, 857, 838, 807, 796, 756, 745, 704, 686, 667, 646, 624, 603, 564, 544, 518, 503, 483, 463, 443, 424	3490, 2834, 2701, 1754, 1306, 1135, 1095, 917, 884, 667, 564, 544	Ацетилсалициловая кислота
		2957, 1698, 745, 483	Кофеин
		3325, 3161, 3035, 2881, 2795, 1902, 1877, 1851, 1563, 1506, 1107, 686, 624, 603, 503, 463	Парацетамол
0,20:0,20:0,60	3490, 3325, 3161, 3110, 3036, 2881, 2836, 2795, 2703, 2668, 2587, 1902, 1877, 1851, 1754, 1697, 1655, 1608, 1563, 1506, 1440, 1369, 1326, 1306, 1259, 1241, 1225, 1188, 1173, 1135, 1107, 1095, 1014, 969, 917, 857, 838, 807, 796, 757, 745, 713, 705, 686, 668, 647, 624, 604, 566, 544, 518, 503, 482, 464, 443, 425	3490, 2836, 2703, 1754, 1306, 1135, 1095, 917, 668, 566, 544	Ацетилсалициловая кислота
		1697, 745, 482	Кофеин
		3325, 3161, 3036, 2881, 2795, 1902, 1877, 1851, 1563, 1506, 1173, 1107, 713, 686, 624, 604, 503, 464	Парацетамол
0,33:0,17:0,50	3489, 3325, 3161, 3110, 3036, 2880, 2797, 2701, 2668, 2587, 1902, 1877, 1851, 1754, 1697, 1655, 1607, 1563, 1507, 1486, 1456, 1439, 1369, 1327, 1307, 1259, 1242, 1223, 1188, 1135, 1107, 1095, 1014, 970, 917, 885, 857, 838, 807, 796, 756, 745, 705, 687, 667, 646, 625, 602, 564, 544, 518, 503, 482, 464, 442, 424	3489, 2701, 1754, 1307, 1135, 1095, 917, 885, 705, 667, 564, 544	Ацетилсалициловая кислота
		1697, 745, 482	Кофеин
		3325, 3161, 3036, 2880, 2797, 1902, 1877, 1851, 1563, 1507, 1107, 687, 625, 602, 503, 464	Парацетамол

Соотношение	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотнесение полос поглощения	
0,17:0,33:0,50	3325, 3162, 3111, 3035, 2957, 2796, 2703, 2668, 2587, 2495, 1902, 1877, 1851, 1753, 1698, 1655, 1608, 1562, 1552, 1506, 1440, 1363, 1327, 1307, 1287, 1259, 1241, 1225, 1188, 1135, 1108, 1095, 1026, 1015, 970, 917, 858, 838, 808, 796, 758, 745, 714, 705, 686, 667, 647, 624, 608, 518, 503, 482, 464, 444, 425	2703, 1753, 1307, 1135, 1095, 917, 705, 667	Ацетилсалициловая кислота
		2957, 1698, 1552, 1287, 1026, 745, 608, 482	Кофеин
		3325, 3162, 3035, 2796, 2495, 1902, 1877, 1851, 1562, 1506, 1108, 714, 686, 624, 503, 464	Парацетамол
0,17:0,17:0,66	3325, 3162, 3111, 3035, 2881, 2795, 2703, 2668, 2587, 1902, 1877, 1851, 1754, 1697, 1655, 1609, 1563, 1506, 1440, 1369, 1327, 1307, 1259, 1242, 1225, 1188, 1173, 1135, 1108, 1096, 1014, 969, 917, 857, 838, 808, 796, 745, 714, 686, 667, 648, 625, 604, 518, 503, 482, 463, 443, 424	2703, 1754, 1307, 1135, 1096, 917	Ацетилсалициловая кислота
		1697, 745, 482	Кофеин
		3325, 3162, 3035, 2881, 2795, 1902, 1877, 1851, 1563, 1506, 1173, 1108, 714, 686, 625, 503, 463	Парацетамол

## Характеристики суммарных ИК-спектров модельных смесей и некоторых таблеток промышленного изготовления

Испытуемый образец	Максимумы поглощения $\lambda$ , см <sup>-1</sup>	Соотнесение полос поглощения, см <sup>-1</sup>	
Таблетки «Цитрамон» (ОАО Татхимфарм препараты)	3490, 3325, 3160, 3108, 3035, 2919, 2880, 2850, 2700, 2668, 2587, 2550, 1754, 1691, 1656, 1606, 1564, 1507, 1485, 1457, 1438, 1421, 1370, 1306, 1259, 1242, 1222, 1187, 1135, 1108, 1094, 1037, 1013, 969, 917, 885, 857, 838, 805, 795, 755, 704, 687, 666, 645, 625, 600, 563, 543, 517, 503, 482, 464, 439, 423	3490, 2700, 2550, 1754, 1691, 1606, 1421, 1306, 1135, 1094, 917, 885, 563, 543	Ацетилсалициловая кислота
		482	Кофеин
		3325, 3160, 3108, 3035, 2880, 1564, 1507, 1108, 687, 625, 503, 464	Парацетамол
		2919, 2850, 666	Вспомогательные вещества
Таблетки «Цитрамон» (ОАО Фармстандарт)	3490, 3325, 3160, 3108, 3034, 2918, 2880, 2850, 2700, 2670, 2587, 2550, 1754, 1691, 1656, 1606, 1564, 1507, 1485, 1457, 1440, 1420, 1370, 1306, 1258, 1243, 1222, 1187, 1135, 1107, 1094, 1013, 969, 917, 887, 857, 838, 805, 796, 755, 704, 686, 666, 645, 625, 600, 563, 542, 517, 503, 481, 464, 440, 423	3490, 2850, 2700, 2550, 1754, 1691, 1606, 1420, 1306, 1135, 1094, 917, 887, 563, 542	Ацетилсалициловая кислота
		481	Кофеин
		3325, 3160, 3108, 3034, 2880, 1564, 1507, 1107, 686, 625, 503, 464	Парацетамол
		2918, 2850, 666	Вспомогательные вещества
Таблетки «Цитрамон ультра»	3326, 3163, 3110, 2920, 2901, 2850, 2701, 2668, 2587, 2550, 1754, 1688, 1657, 1606, 1564, 1507, 1485, 1457, 1438, 1421, 1370, 1306, 1259, 1243, 1222, 1187, 1135, 1094, 1037, 1014, 970, 917, 857, 839, 805, 793, 755, 704, 666, 645, 599, 563, 543, 517, 503, 464, 438, 423	2850, 2701, 2550, 1754, 1688, 1606, 1421, 1306, 1135, 1094, 917, 563, 543	Ацетилсалициловая кислота
			Кофеин
		3326, 3163, 3110, 1564, 1507, 503, 464	Парацетамол
		2920, 2850, 666	Вспомогательные вещества

## ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Алгоритм выбора способа идентификации многокомпонентных лекарственных средств с помощью стандартных суммарных УФ- и ИК-спектров.

