



УДК 543.421

Графический способ выявления изменений химической структуры по ИК-спектрам твердофазных лекарственных препаратов

© 2021 Ельцова Н.О.¹, Будко Е.В.², Ямпольский Л.М.²¹Общество с ограниченной ответственностью «Специальный Технологический Центр», Санкт-Петербург²Курский государственный медицинский университет, Курск

Поступила в редакцию 23.09.2021 г.

DOI: 10.17308/sorpchrom.2021.21/3834

Предложен способ обработки узких участков данных ИК-спектроскопии после нагревания фармацевтических субстанций и модельных смесей на основе анализа изменения значений оптической плотности в точках максимума. Способ основан на графическом методе построения зависимостей в координатах относительная оптическая плотность – температура нагрева и на основе анализа поведения зависимостей позволяет выявить в спектрах смещения связанные с изменением структуры вещества под действием стресс-фактора (температуры). В предположении двухкомпонентности системы схожесть поведения зависимостей в пределах погрешности эксперимента позволяет сделать вывод о существенном влиянии в данном диапазоне двух компонент, а существенные различия в их поведении – о наличии межмолекулярных процессов в твердой фазе и увеличении количества компонент в системе более двух. Модельная смесь нагревается до значений температуры 20, 50, 90 и 115°C в течении 8 часов с последующим охлаждением. В качестве спектра сравнения выбран спектр вещества при 50°C. На основе обобщения результатов экспериментальных исследований получены статистические характеристики оцениваемых значений оптической плотности. На основе формулы распространения погрешностей получены аналитические выражения для расчета среднеквадратического отклонения расчетного значения относительной оптической плотности. Проведен анализ зависимостей статистических характеристик для различных условий эксперимента. Установлена правильность определения появления новых компонент в фармацевтических субстанциях под действием стресс-факторов. Применение способа в технологическом процессе использования фенирамина малеата позволило выявить приближение структуры фенирамина малеата к структуре основной формы фенирамина по всему диапазону характеристического спектра третичного алифатического азота в диапазоне волновых чисел 1621-1557 см⁻¹. В тоже время по графическому анализу отклонений на характеристическом участке спектра 930-860 см⁻¹ выявлено, что пиридиновый азот фенирамина малеата образует электронную структуру отличную от той, что у него была в фенираmine малеате и фенираmine. Выводы по изменению структуры вещества под действием стресс-фактора температуры подтверждаются химизмом протекающих процессов.

Ключевые слова: ИК-спектроскопия, фенирамина малеат, лекарственный препарат.

Введение

Современные таблетированные лекарственные препараты представляют собой многокомпонентные твердофазные системы, в которых высока вероятность внутрисистемных взаимодействий, что в ряде случаев приводит к ситуациям,

связанным со снижением биологической активности действующего вещества и сложностью получения таблетированных форм. При разработке препаратов пенталгинового ряда были выявлены проблемы с устойчивостью лекарственной формы [1]. Длительное время эту проблему решали модификацией технологии изготовления

лекарственного препарата. Однако, с принятием стандарта GMP (Good Manufacturing Practice, надлежащая производственная практика), являющегося обязательным набором правил фармацевтической промышленности и подлежащего проверке государством, были включены требования обоснования состава и подтверждения отсутствия внутрисистемных взаимодействий на этапе разработки препарата. В настоящее время не существует единой рекомендованной аналитической процедуры для определения взаимодействия между действующими и вспомогательными веществами на этапе разработки. Каждое предприятие использует свой комплекс аналитических методов, регламентируя их внутренними стандартами. Для предотвращения возможного взаимодействия была поставлена задача разработать способы экспресс-анализа взаимодействия лекарственных веществ и (полноценной) методики, подтверждающей отсутствие взаимодействия на этапе производства и хранения.

В качестве экспериментального метода формирования исходной базы данных о веществах применяется ИК-спектроскопия – современный метод, позволяющий получать объективные данные при исследовании гетерофазных систем, в частности твердых лекарственных смесей. Метод ИК-спектроскопии может быть применен для исследования химизма и особенностей структуры продуктов реакции, например зафиксировано изменение состава раствора вольфрамата и молибдата натрия [2], отмечена разница химической структуры нитридамида – продукта взаимодействия между динитромочевой и сульфимата в разных условиях синтеза за счет ассоциированных межмолекулярных водородных связей [3], обнаружены различия образцов полиакрилата натрия при варьировании количества акриловой кислоты и сшивающего агента [4]. Сочетание

методов ИК-спектроскопии с другими аналитическими методами [5,6] позволяет получить полную информацию для обоснования механизма межмолекулярного взаимодействия [7].

Следует также отметить, что для обработки результатов ИК-спектроскопии важную роль играют хемометрические методы, официально признанные федеральной комиссией США по контролю за лекарствами (FDA) [8]. Это актуализирует применение математических алгоритмов интерпретации результатов количественного анализа лекарственных препаратов оптическими методами, которые являются одними из самых распространенных [9]. Например, для более точного определения структуры продукта карамелизации D-глюкозы использовался анализ вторых производных полос спектров, что позволило повысить разрешение сигналов [10]. Так же метод ИК-спектроскопии может комбинироваться с квантово-химическими расчетами структуры и колебательного спектра молекулы в программе Chemcraft [11] или Gaussian 09 [12] или сразу в нескольких программах – Avogadro, Gaussian и ChemCraft [13,14].

Кроме того, метод ИК-спектроскопии используется в медицинской диагностике – для обнаружения воспалительного процесса в роговице по усилению интенсивности полосы характеристичной для белковых фракций слезной жидкости [15].

Цель работы состояла в разработке методического подхода оценки стабильности фармацевтических субстанций в составе лекарственных композиций в твердой фазе по данным метода ИК-спектроскопии.

Теоретическая часть

Графический метод выявления изменения химической структуры представляет собой построение графика в координатах относительная оптическая

плотность – температура нагрева смеси. Точки на графике представляют собой относительную оптическую плотность смеси:

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

где A_1 – оптическая плотность смеси без температурного воздействия (20°C); A_n – оптическая плотность после выдерживания при n -ой температуре в течении 8 часов с последующим охлаждением (A_2 – после выдерживания при температуре 50°C, A_3 – после выдерживания при температуре 90°C, A_4 – после выдерживания при температуре 115°C); $A_1, \dots, A_i, \dots, A_n$ – оптические плотности единичных измерений на одной и той же длине волны для различных температур нагрева; A_{cp} – сумма всех A_i деленная на число точек.

В выражении (1) заложена двухэтапная процедура проверки компонентности смеси. Первый этап заключается в нахождении среднего значения оптической плотности и вычитании из каждого спектра «среднего». Данный этап эквивалентен приведению двухкомпонентной смеси к однокомпонентной. Второй этап заключается в делении каждого столбца на второй элемент этого же столбца. Этот этап является тестом на однокомпонентность, заключающемся в проверке того, что отношение оптических плотностей однокомпонентной системы при любой длине волны постоянно в пределах погрешности эксперимента. Предложенная процедура, в отличие от стандартного общепринятого анализа спектральных значений оптических плотностей в характеристической области частот позволяет индивидуализировать значения поглощения по отношению к количеству независимых компонентов по сопоставлению графических зависимостей для смесей при различных значениях длин волн на предмет выявления графического сходства или различия, что и выявляет компонентность системы.

В ходе проведения исследований оценим правильность определения характеристики рассчитываемых величин путем расчета стандартного отклонения разности оптической плотности и среднего значения для четырех различных условий эксперимента, а также для относительной оптической плотности – отношения разностей оптических плотностей. Выведем формулы для расчета стандартного отклонения данных функций случайных величин.

Как известно [16], точность оценки случайной величины $u = f(x, y, \dots, z)$ рассчитывается на основе формулы распространения погрешностей:

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

На основе применения формулы (2) найдем выражения для стандартного отклонения функций случайных величин, которые будем использовать в дальнейших исследованиях.

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

$$\Delta A_2 = A_2 - \frac{A_1 + A_2 + A_3 + A_4}{4} \quad (3)$$

при условии равенства точностей оценки каждого значения оптической плотности стандартное отклонение определяется выражением:

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

Для относительной оптической плотности (отношения разностей оптических плотностей):

$$k = \frac{\Delta A_1}{\Delta A_2} \quad (5)$$

с учетом

$$\frac{dk}{d\Delta A_1} = \frac{1}{\Delta A_2}; \quad \frac{dk}{d\Delta A_2} = -\frac{\Delta A_1}{(\Delta A_2)^2} \quad (6)$$

стандартное отклонение определяется выражением:

$$S_k = S_{\Delta} \frac{\sqrt{1+k^2}}{\Delta A_2} \quad (7)$$

где $S_{\Delta} = S_{\Delta_1} = S_{\Delta_2}$ – СКО оценки разности значений оптической плотности.

Экспериментальная часть

Данный графический способ применен для анализа фенирамина малеата, широко применяемого в многокомпонентных лекарственных препаратах обезболивающего, жаропонижающего и противовоспалительного действия [17]. Спектры поглощения в ИК-области получали на спектрометре ИК-Фурье «Avatar 360 FT-IR E.S.P» (Nicolet, США) с приставкой однократного НПВО (нарушенного полного внутреннего отражения) Smart Performer (оптический кристалл ZnSe): спектральный диапазон 7400-375 см^{-1} . Для обработки результатов ИК-спектроскопии использовали встроенное программное обеспечение Thermo Scientific Specta.

Для ИК-спектроскопии навески по 0.1 г веществ, помещали в агатовую ступку и тщательно растирали в течении 5 минут. Смеси нагревали в сушильном шкафу в стеклянных бюксах и выдерживали при заданной температуре в течении 8 часов с последующим охлаждением. Регистрировали ИК-спектр смеси после нагревания с оцифровкой всего диапазона спектральной кривой с шагом 20 см^{-1} .

В ходе работы были разработаны методики оценки межмолекулярного взаимодействия, на основе метода ускоренного старения и ИК-спектроскопии, выявлены пары веществ, которые при совместном введении в твердые лекарственные формы дают изменения в структуре, например, напроксен и фенирамина малеат, фенирамина малеат и аскорбиновая кислота.

Для обоснования и визуализации результатов разработан хемометрический подход, который представлен в статье.

Обсуждение результатов

Данная работа посвящена обоснованию графического экспресс-способа, позволяющего определять количество независимых компонентов в системе и их изменение, когда приоритетно определение факта появления новых компонент в лекарственной форме в результате воздействия стресс-факторов, а изменения на спектрах незначительны. В качестве стресс-фактора выбрано нагревание для ускорения вынужденного процесса разложения лекарственного средства [19]. Отдельные подходы к разработке методов быстрой отбраковки недопустимых сочетаний лекарственных препаратов на основе методов матричного анализа были изложены в [18]. С учетом целесообразности подтверждения факта межкомпонентного взаимодействия на основе других методов обработки ИК-спектров в дополнение разработан графический метод выявления изменения химической структуры в твердофазных лекарственных препаратах. Степень доверия результатам графического метода определяется точностными характеристиками оцениваемых параметров, поэтому большое внимание уделено аналитическому описанию влияния условий эксперимента на результирующее среднее квадратическое отклонение.

Пример расчёта относительной оптической плотности представлен в таблице 1 на примере фенирамина малеата.

Для интерпретации ИК-спектра фенирамина малеата графическим способом рассмотрены характеристические участки третичного алифатического азота (1621-1557 см^{-1}) и пиридинового азота (930-860 см^{-1}). ИК-спектры фенирамина малеата в области 1621-1557 см^{-1} (а) и 930-860 см^{-1} (б) для

Таблица 1. Пример расчета значений относительной оптической плотности для полос поглощения фенирамина малеата

Table 1. The example of calculating the values of the relative optical density for pheniramine maleate absorption bands

| ν , cm^{-1} | A_1 | A_2 | A_3 | A_4 | A_{cp} | $\frac{A_1 - A_{cp}}{A_2 - A_{cp}}$ | $\frac{A_2 - A_{cp}}{A_2 - A_{cp}}$ | $\frac{A_3 - A_{cp}}{A_2 - A_{cp}}$ | $\frac{A_4 - A_{cp}}{A_2 - A_{cp}}$ |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|----------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 867.4 | 0.976 | 0.620 | 0.500 | 0.213 | 0.577 | 9.40 | 1 | -1.82 | -8.57 |
| 887.2 | 0.236 | 0.230 | 0.186 | 0.166 | 0.210 | 1.68 | 1 | -1.55 | -2.85 |
| 908.1 | 0.127 | 0.109 | 0.104 | 0.077 | 0.104 | 5.24 | 1 | -0.084 | -6.16 |
| ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... | ... |

различных значений температуры нагревания приведены на рисунке 1. Значения температур выбраны исходя из значения температуры плавления вещества.

В качестве спектра сравнения выбран спектр вещества при 50°C. Результаты обработки в выбранных системах координат представлены на рисунке 2.

Анализ полученных результатов показывает следующее. На рисунке 2а анализ графиков в предложенной системе координат ($\Delta A_i/\Delta A_2$) после нагревания показывает совпадение общей тенденции поведения данных зависимостей в характеристических областях в диапазоне волновых чисел 1621-1557 cm^{-1} , что свидетельствует о присутствии

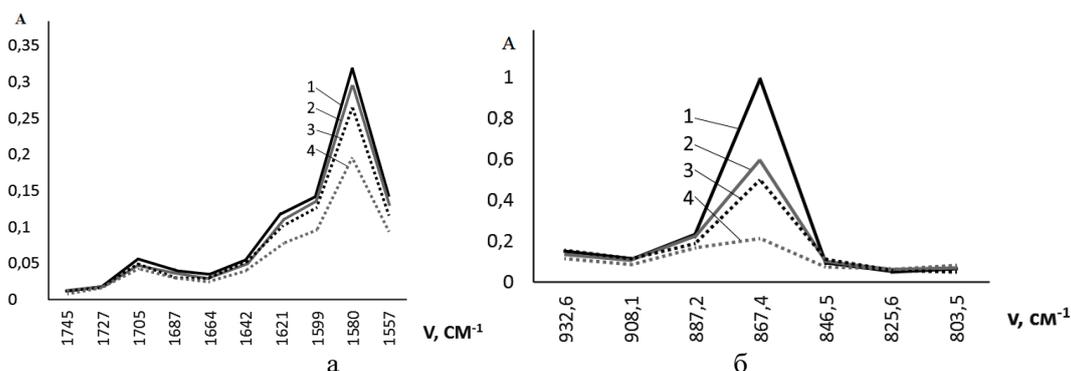


Рис. 1. ИК-спектры фенирамина малеата в области 1621-1557 cm^{-1} (а) и 930-860 cm^{-1} (б) для различных значений температуры нагревания (1 – 20°C, 2 – 50°C, 3 – 90°C, 4 – 115°C)

Fig. 1. IR spectra of pheniramine maleate in the range of 1621-1557 cm^{-1} (a) and 930-860 cm^{-1} (b) for various heating temperatures (1 – 20°C, 2 – 50°C, 3 – 90°C, 4 – 115°C)

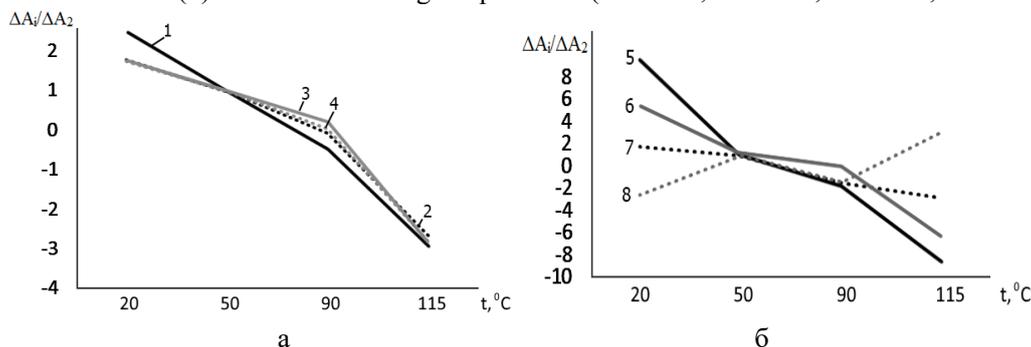


Рис. 2. Относительная оптическая плотность фенирамина малеата при различных условиях нагревания для различных значений волновых чисел в диапазонах 1621-1557 cm^{-1} (а) и 930-860 cm^{-1} (б) (1 – 1557 cm^{-1} , 2 – 1580 cm^{-1} , 3 – 1599 cm^{-1} , 4 – 1621 cm^{-1} , 5 – 867.4 cm^{-1} , 6 – 887.2 cm^{-1} , 7 – 908.1 cm^{-1} , 8 – 932.6 cm^{-1}).

Fig. 2. Relative optical density of pheniramine maleate under different heating conditions for different values of wave numbers in the range of 1621-1557 cm^{-1} (a) and 930-860 cm^{-1} (b) (1 – 1557 cm^{-1} , 2 – 1580 cm^{-1} , 3 – 1599 cm^{-1} , 4 – 1621 cm^{-1} , 5 – 867.4 cm^{-1} , 6 – 887.2 cm^{-1} , 7 – 908.1 cm^{-1} , 8 – 932.6 cm^{-1}).

Таблица 2. Результаты оценки статистических характеристик определения значений оптической плотности для характеристических частот по 15 опытам

Table 2. The results of evaluating the statistical characteristics of determination of the optical density values for characteristic frequencies for 15 experiments

| Наименование статистической характеристики | Значения оптической плотности | |
|--|-------------------------------|-----------------------|
| | 867.4 см ⁻¹ | 1580 см ⁻¹ |
| Среднее значение | 0.9759 | 0.3195 |
| Доверительный интервал ($\alpha=0.05$) | 0.002 | 0.002 |
| Стандартное отклонение | 0.0036 | 0.0037 |

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

На изучаемом характеристическом участке спектра 930-860 см⁻¹ (рисунок 2б) по графическому анализу отклонений видна закономерность: с повышением температуры пиридиновый азот фенирамина малеата образует электронную структуру отличную от той, что у него была в фенирамина малеате и фенираmine.

Оценка точности определения оптической плотности на примере фенирамина малеата при температуре 20°C для двух значений волновых чисел была проведена по 15 опытам. Результаты приведены в таблице 2.

Установлено, что стандартное отклонение полученных значений оптической плотности не более 0.0037. Стандартное отклонение оценки разности значений оптической плотности

и среднего значения в соответствии с (4) не более 0.0032.

Стандартное отклонение оценки относительной оптической плотности в соответствии с (7) зависит как от значения $\Delta A_2 = A_2 - A_{ср}$, так и от отношения $k = \Delta A_1 / \Delta A_2$, которое отражает на сколько больше (меньше) отклонение относительной оптической плотности для i -ой температуры нагрева чем для температуры нагрева A_2 . Зависимости стандартного отклонения оценки относительной оптической плотности от разности оптической плотности и среднего значения для четырех различных условий эксперимента при различных значениях отношения k приведено на рисунке 3.

Для типовой области значений $\Delta A_2 > 0.02$ значение стандартного отклонения не превысит 0.5, что подтверждает правильность сделанных выводов в условиях погрешности эксперимента.

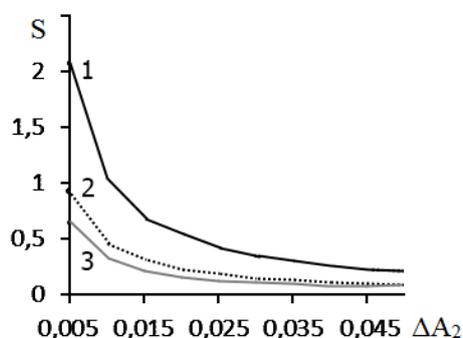


Рис. 3. Зависимость стандартного отклонения оценки относительной оптической плотности от разности оптической плотности и среднего значения при различных значениях отношения k (1 – $k=3$, 2 – $k=1$, 3 – $k=0.1$).

Fig. 3. Dependence of the standard deviation of the estimate of the relative optical density on the difference in optical density and the mean value for different values of the ratio k (1 – $k=3$, 2 – $k=1$, 3 – $k=0.1$).

Процедура изучения возможности межкомпонентного взаимодействия в условиях стресс-факторов, возникающих при производстве и хранении таблетированных многокомпонентных лекарственных препаратов, составной частью которой является графический способ выявления изменений химической структуры по ИК-спектрам твердофазных лекарственных препаратов, была внедрена на предприятии, ведущем разработку многокомпонентных лекарственных препаратов. Способ универсален для опровержения или подтверждения компонентности системы. Семейство спектральных кривых, полученное вычитанием среднего спектра из экспериментальных, должно удовлетворять тесту на однокомпонентность. Далее используется свойство однокомпонентной системы, при котором отношение оптических плотностей при любой длине волны постоянно.

Список литературы

1. Куликов А.Л., Голубицкий Г.Б., Валюкевич Т.Ю., Будко Е.В. и др. // *Вестник Московского университета. Серия 2. Химия*. 2007. Т. 48. № 3. С. 178-181.
2. Матвейчук Ю.В. // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2017. Т. 60. Вып.1. С. 56-63.
3. Ильясов Д.С., Ильясов С.Г., Верещагин А.Л. // *Ползуновский вестник*. 2015. № 3. С. 72-74.
4. Гредюхина И.В., Плотникова Л.В., Нечипоренко А.П., Успенская М.В. // *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология*. 2017. №4 (23). С.132-135.
5. Ельцова Н.О., Будко Е.В., Ямпольский Л.М., Куликов А.Л. // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2016. Т. 16. № 5. С. 719-723.
6. Ельцова Н.О., Будко Е.В. // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2019. Т. 19. № 4. С. 474-480.
7. Будко Е.В., Голубицкий Г.Б., Ельцова Н.О. // *Журнал аналитической химии*. 2014. Т. 69. № 10. С. 1-13.

Заключение

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

8. Gabrielsson J., Lindberg N-O., Gabrielsson J., Lundstedt T. et al. // *Journal of chemometrics*. 2002. No 16. pp. 141-160.
9. Szymanska-Chargot M. Zdunek A. // *Food Biophysics*. 2013. No 8. pp. 29-42.
10. Черепанов И.С. // *Ползуновский вестник*. 2019. № 1. С. 137-141.
11. Савельев Д.С., Исляйкин М.К., Гиричев Г.В. // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2016. № 3. С. 35-42.
12. Суров О.В., Крестьянинов М.А., Мамардашвили Н.Ж. // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. 2016. № 5. С. 30-36.
13. Назаров Н.И., Бекназаров Х.С., Раззоков Х.К., Назаров С.И. // *Universum: технические науки*. 2020. № 11-3 (80). С. 93-97.
14. Абдурахмонов С.Ф., Умаров Б.Б., Худоярова Э.А. // *Universum: химия и биология*. 2020. №10-2 (76). С. 5-9.
15. Рудаков О.Б., Полянская Н.К., Байдичева О.В., Селеменев В.Ф. и др. // *Журнал аналитической химии*. 2009. Т. 64. № 5. С. 506-510.
16. Берштейн И.Я. Каминский Ю.Л. Спектрофотометрический анализ в

органической химии. Ленинград. Химия. 1986. 200 с.

17. Покровский М.В., Бобынцев И.И., Корокин М.В., Семочкина Е.А. и др. // *Курский научно-практический вестник человек и его здоровье*. 2007. № 4. С. 22-29.

18. Будко Е.В. Ельцова Н.О. // *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. 2019. № 9. С. 79-83.

19. Государственная фармакопея Российской Федерации – 12-е изд. Минздравсоцразвития России. 2008. 704 с.

Graphical method for detecting changes in chemical structures by the IR spectra of solid-phase drugs

© 2021 Eltsova N.O.¹, Budko E.V.², Yampolsky L.M.²

¹LLC "Special Technological Center", St Petersburg

²Kursk State Medical University, Kursk

The method for processing narrow areas of IR spectroscopy data after heating pharmaceutical substances and model mixtures based on the analysis of changes in optical density values at maximum points, was proposed. The method is based on a graphical approach for plotting dependencies in the relative optical density – heating temperature coordinates. The method allows to identify in the spectra displacements associated with a change in the structure of a substance under the influence of a stress factor (temperature) based on the analysis of the dependencies. Based on the assumption that the system is two-component, the similarity of the dependences within the experimental error allows to conclude that two components have a significant effect in this range. Significant differences of the dependences indicate the presence of intermolecular processes in the solid phase and an increase in the number of components in the system by more than two. The model mixture was heated to temperatures of 20, 50, 90, and 115°C for 8 h, followed by cooling. The spectrum of a substance at 50°C was selected as a comparison spectrum. Based on the generalization of the results of experimental studies, statistical characteristics of the estimated values of optical density were obtained. Analytical expressions for calculating the standard deviation of the calculated value of the relative optical density were obtained based on the formula of propagation of uncertainty. The analysis of the dependences of the statistical characteristics for various experimental conditions was carried out. The correctness of determination of the appearance of new components in pharmaceutical substances under the influence of stress factors was established. Application of the method in the technological process of using pheniramine maleate allowed to reveal the approximation of the structure of pheniramine maleate to the structure of the main form of pheniramine over the entire range of the characteristic spectrum of tertiary aliphatic nitrogen in the range of wave numbers 1621-1557 cm⁻¹. At the same time, according to the graphical analysis of deviations in the functional group region of the spectrum 930-860 cm⁻¹ it was revealed that the pyridine nitrogen of pheniramine maleate forms an electronic structure different from that which it had in pheniramine maleate and pheniramine. The conclusions on the change in the structure of a substance under the influence of the stress factor of temperature are confirmed by the chemistry of the ongoing processes.

Keywords: IR spectroscopy, pheniramine maleate, drug.

References

1. Kulikov A.L., Golubiczkij G.B., Valyukevich T.Yu., Budko E.V. et al., *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Khimiya*, 2007, Vol. 48, No 3, pp. 178-181.

2. Matvejchuk Yu.V., *Izvestiya vuzov. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 2017, Vol. 60, Vy`p. 1, pp. 56-63.

3. Il'yasov D.S., Il'yasov S.G., Vereshhagin A.L., *Polzunovskij vestnik*, 2015, No 3, pp. 72-74.

4. Gredyukhina I.V., Plotnikova L.V., Nechiporenko A.P., Uspenskaya M.V., *Izvestiya vuzov. Prikladnaya khimiya i biotekhnologiya*, 2017, No 4 (23), pp. 132-135.

5. Eltsova N.O., Budko E.V., Yampol'skij L.M., Kulikov A.L., *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*, 2016, Vol. 16, No 5, pp. 719-723.

6. Eltsova N.O., Budko E.V., *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*, 2019, Vol. 19, No 4, pp. 474-480.

7. Budko E.V., Golubiczkij G.B., El'czova N.O., *Zhurnal analiticheskoy khimii*, 2014, Vol. 69, No 10, pp. 1-13.

8. Gabrielsson J., Lindberg N.-O., Gabrielsson J., Lundstedt T. et al., *Journal of chemometrics*, 2002, No 16, pp. 141-160.

9. Szymanska-Chargot M., Zdunek A., *Food Biophysics*, 2013, No 8, pp. 29-42.

10. Cherepanov I.S., *Polzunovskij vestnik*, 2019, No 1, pp. 137-141.
11. Savel'ev D.S., Islyajkin M.K., Girichev G.V., *Izvestiya vuzov. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 2016, No 3, pp. 35-42.
12. Surov O.V., Krest'yaninov M.A., Mamar-dashvili N.Zh., *Izvestiya vuzov. Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya*, 2016, No 5, pp. 30-36.
13. Nazarov N.I., Beknazarov Kh.S., Razzoков Kh.K., Nazarov S.I., *Universum: tekhnicheskie nauki*, 2020, No 11-3 (80), pp. 93-97.
14. Abdurakhmonov S.F., Umarov B.B., Khudoyarova E.A., *Universum: khimiya i biologiya*, 2020, No 10-2 (76), pp. 5-9.
15. Rudakov O.B., Polyanskaya N.K., Bajdicheva O.V., Selemenev V.F. et al., *Zhurnal analiticheskoy khimii*, 2009, Vol. 64, No 5, pp. 506-510.
16. Bershtejn I.Ya. Kaminskij Yu.L. Spektrofotometricheskij analiz v organicheskoy khimii. Leningrad. Khimiya, 1986, 200 p.
17. Pokrovskij M.V., Boby'nczev I.I., Korokin M.V., Semochkina E.A. et al., *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik chelovek i ego zdorov'e*, 2007, No 4, pp. 22-29.
18. Budko E.V. El'czova N.O., *Zavodskaya laboratoriya. Diagnostika materialov*, 2019, No 9, pp. 79-83.
19. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federaczii – 12-e izd. Minzdravsocczrazvitiya Rossii, 2008, 704 p.

Ельцова Наталья Олеговна – технолог, Общество с ограниченной ответственностью «Специальный Технологический Центр», Санкт-Петербург

Будко Елена Вячеславовна – д.фарм.н., профессор, Курский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой общей и биоорганической химии, Курск

Ямпольский Леонид Михайлович – к.х.н., доцент, Курский государственный медицинский университет, доцент кафедры общей и биоорганической химии, Курск

Eltsova Natalia O. – technologist, Limited Liability Company "Special Technological Center", St. Petersburg, e-mail: eltsova-n@mail.ru

Budko Elena V. – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Ph.D., professor, Kursk State Medical University, Head of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk, e-mail: budko.e@list.ru

Yampolskii Leonid M. – Ph.D. in chemistry, Associate Professor, Department of General and Bioorganic Chemistry, Kursk State Medical University, Kursk, mail: yampolsky.leonid@yandex.ru