

Неразрушающий контроль лекарственных средств цветометрическим методом с использованием смартфона и приложения PhotoMetrix PRO®

***В. Г. Амелин^{1,2}, О. Э. Емельянов²**

¹ФГБУ «Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов»,

123022, Москва, Звенигородское шоссе, 5, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых»,

60000, Владимир, ул. Горького, 87, Российская Федерация

*Адрес для переписки: Амелин Василий Григорьевич, E-mail: amelinvg@mail.ru,

Поступила в редакцию 02 сентября 2023 г, после доработки -14 сентября 2023 г.

Предложен неразрушающий контроль левофлоксацина, нестероидных противовоспалительных средств, ацетилсалициловой кислоты и винпоцетина в лекарственных средствах по их собственной флуоресценции и диффузному отражению ближнего ИК-излучения с использованием смартфона и напечатанного на 3D-принтере устройства. Блистерная упаковка и оболочка таблеток незначительно снижают интенсивность сигнала диффузного отражения света с длиной волны 850 нм и флуоресценции, вызванной облучением УФ-излучением (390 нм), что подтверждается сравнительным анализом результатов цветометрического измерения в образцах лекарственных средств, находящихся в блистерной упаковке, без упаковки и на расколе таблеток. Наблюдается корреляция между аналитическим сигналом и концентрацией действующего вещества вне зависимости от варианта исследования. Обработку массива данных проводили методами главных компонент (PCA), иерархического кластерного анализа (HCA) и частичной регрессии метода наименьших квадратов (PLS) с применением программного обеспечения для смартфонов PhotoMetrix PRO®. Показано, что с помощью данных алгоритмов можно провести идентификацию препаратов по их производителю и определить концентрацию действующих веществ. Цветометрические сигналы от таблеток одного производителя образуют отдельные кластеры на дендрограммах, созданных с использованием алгоритма HCA. Данные, полученные с помощью PCA, указывают на расположение сигналов от таблеток разных производителей в отдельных квадрантах, что способствует проведению идентификации фармацевтической компании. Рассмотрено использование хемометрических методов анализа для определения концентрации действующего вещества. Относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышало 0.04. Относительные отклонения воспроизведенных значений масс действующих веществ от приписанных не превышали рекомендуемые при приготовлении лекарственных средств согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2015 г. № 751н

Ключевые слова: цифровая цветометрия, смартфон, лекарственные средства, неразрушающий контроль

For citation: *Analitika i kontrol'* [Analytics and Control], 2023, vol. 27, no. 3, pp. 150-158

DOI: 10.15826/analitika.2023.27.3.003

Non-destructive testing of drugs by colormetric method using a smartphone and the PhotoMetrix PRO®

***V. G. Amelin^{1,2}, O. E. Emelyanov²**

¹The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality,
5 Zvenigorodskoe shosse, Moscow, 123022, Russian Federation

²Vladimir State University named after Alexander Grigorievich and Nikolai Grigorievich Stoletovs,
87 Gorky Str. Vladimir, 60000, Russian Federation

*Corresponding author: Vasily G. Amelin, E-mail: amelinvg@mail.ru

Submitted 02 September 2023, received in revised form 14 September 2023

A non-destructive control of levofloxacin, non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid and vinpocetine in drugs by their own fluorescence and diffuse reflection of near-IR radiation using a smartphone and a device printed on a 3D printer is proposed. Blister packaging and tablet shells slightly reduce the intensity of the diffuse reflection of light with a wavelength of 850 nm and fluorescence caused by exposure to UV radiation (390 nm), which is confirmed by a comparative analysis of the results of colorimetric measurement in samples of drugs in blister packs, without packaging and on a split tablet. There is a correlation of the analytical signal with the concentration of the active substance, regardless of the variant of the study. The dataset was processed by principal component analysis (PCA), hierarchical cluster analysis (HCA), and projection on latent structures (PLS) using PhotoMetrix PRO® smartphone software. It is shown that using these algorithms it is possible to identify drugs by their manufacturer and determine the concentration of active substances. Colorimetric signals from tablets from the same manufacturer form separate clusters in dendrograms created using the HCA algorithm. Data obtained using PCA indicates the location of signals from tablets from different manufacturers in separate quadrants, which helps to identify the pharmaceutical company. The use of chemometric methods of analysis to determine the concentration of the active substance is considered. The relative standard deviation of the results of the analysis did not exceed 0.04. The relative error of the analysis results did not exceed those recommended for the preparation of medicines in accordance with the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 26, 2015 No. 751n.

Keywords: digital colorimetry, smartphone, drugs, non-destructive testing

ВВЕДЕНИЕ

Широко используемым для неразрушающего анализа лекарственных средств и выявления фальсифицированных препаратов является ИК-спектроскопия ($12500 - 600 \text{ см}^{-1}$) [1, 2]. В работе [3] проведено исследование таблеток ацетилсалициловой кислоты разных производителей методом ближней ИК-спектроскопии ($12500 - 4000 \text{ см}^{-1}$). С помощью хемометрических методов PCA и SIMCA построены модели по ИК-спектрам таблеток ацетилсалициловой кислоты, которые позволяют проводить идентификацию препарата по производителю и могут быть использованы для выявления его фальсификата.

Идентификация производителей лекарственных средств, содержащих кофеин и парацетамол, с применением ИК и комбинационного рассеяния (КР) спектроскопии в диапазоне средней ИК-области $4000 - 600 \text{ см}^{-1}$ рассмотрено в работах [4, 5]. Для регистрации спектров таблеток использовано их прессование с бромидом калия и последующее ИК-, КР - сканирование. С использованием метода главных компонент лекарственные средства классифицированы в соответствии с составом и производителем.

На наш взгляд, подобный подход не позволяет в значительной степени обеспечить экспресс-определение действующих веществ лекарственных средств. Альтернативой является использование простых и доступных экспресс-методов анализа. Одно из направлений в данной области - цифровая цветометрия, которую все чаще используют для решения различных проблем аналитического контроля [6-8]. Данную группу методов отличает простота аппаратного оформления, возможность использования в качестве цветорегистрирующих устройств цифровой фото-, видео- и оптической

офисной техники. Значительный потенциал развития цветометрии обусловлен разработкой современных смартфонов и специализированного программного обеспечения [9, 10]. Ранее [11-14] нами показано использование смартфона для регистрации цветометрического сигнала твердофазной флуоресценции на целлюлозной бумаге и пластинах ТСХ. Анализируемые таблетки, содержащие хинолоны, нестероидные противовоспалительные средства, тетрациклины, растворяли в 0.01 М растворе HCl. Каплю раствора помещали на бумагу или пластину ТСХ, облучали УФ-светом (365 нм) и регистрировали флуоресценцию с использованием смартфона. Однако данный прием можно использовать только для флуоресцирующих действующих веществ лекарственных средств после пробоподготовки, и с его использованием невозможно установить производителя фармпрепарата.

Цель данной работы состояла в изучении способа оценки качества лекарственных средств, идентификации производителя цветометрическим методом по диффузному отражению ИК-излучения и флуоресценции после облучения УФ-излучением таблеток в блистерной упаковке с использованием смартфона и специального бокса, напечатанного на 3D-принтере.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали устройство-бокс ($9 \times 12 \times 9 \text{ см}$), напечатанный на 3D-принтере, с установленной светодиодной матрицей SHL0020UV (390 нм) или SHL0020IR (850 нм) (Россия) и блоком питания на 4.5 В (три элемента питания AAA). Регистрацию интенсивности флуоресценции и диффузного отражения ИК-излучения осуществляли смартфоном Galaxy A51 (SM-A515F/DSM, Китай) с установленным приложением PhotoMetrix PRO® (рис. 1).

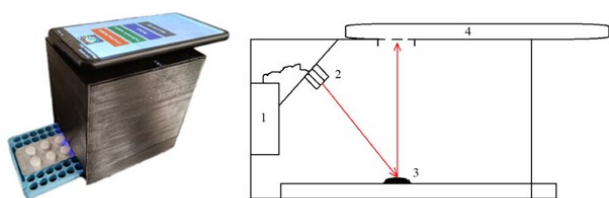


Рис. 1. Устройства для цветометрического анализа. 1 – блок питания, 2 – светодиодная матрица, 3 – анализируемый образец, 4 – смартфон.

Fig. 1. Instruments for colorimetric analysis. 1 – power supply, 2 – LED matrix, 3 – analyzed sample, 4 – smartphone.

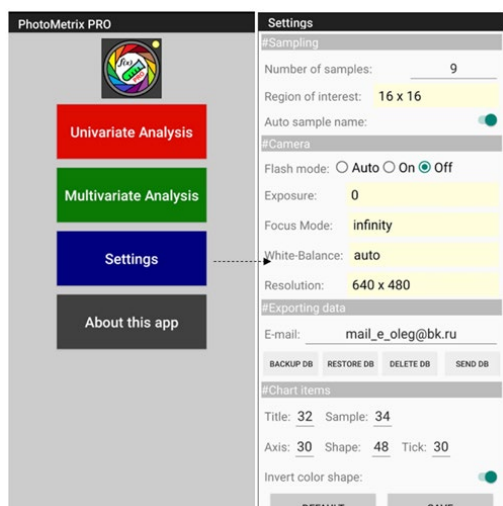


Рис. 2. Установка параметров анализа в PhotoMetrix PRO®.

Fig. 2. Setting Analysis Options in PhotoMetrix PRO®.

Лекарственные препараты для анализа приобретали в аптеках г. Владимира. Состав и производители анализируемых проб представлены в табл. 1.

Измерение. Лекарственные средства в блистерной упаковке с разной концентрацией действующего вещества поочередно вводили на середину смотрового окна, прикладывали камеру смартфона к

окну с захватом середины таблетки в области (ROI) 16×16 пикселей и проводили фотографирование с переменным фокусированием (infinity), автоматическим балансом белого (white balance auto) и разрешением камеры (resolution) 640×480 (рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматриваемые в работе лекарственные вещества разнообразны по структуре (рис. 3), одни из них имеют плоскую ароматическую структуру и способны флуоресцировать под воздействием УФ-излучением (напроксен, винпоцетин и левофлоксацин), другие неспособны флуоресцировать (ибупрофен, диклофенак и ацетилсалициловая кислота). Однако следует заметить, что все вещества поглощают ИК-излучение в ближней области.

Установлено, что винпоцетин, левофлоксацин и напроксен флуоресцируют при облучении УФ светом (390 нм) преимущественно синим и бирюзовым цветом (рис. 4). Блистерная упаковка и оболочка таблетки не препятствуют прохождению света с длиной волны 390 нм, что подтверждается сравнительным анализом результатов измерения собственной флуоресценции в образцах лекарственных средств, находящихся в упаковке, без упаковки и на расколе таблетки.



Рис. 4. Собственная флуоресценция винпоцетина (1), левофлоксацина (2) и напроксена (3). Фотографии диффузного отражения ИК-излучения от таблеток ибупрофена (4), диклофенака (5) и ацетилсалициловой кислоты (6).

Fig. 4. Intrinsic fluorescence of (1) vinpocetine, (2) levofloxacin, and (3) naproxen. Photos of diffuse reflection of IR radiation from tablets of ibuprofen (4), diclofenac (5) and acetylsalicylic acid (6).

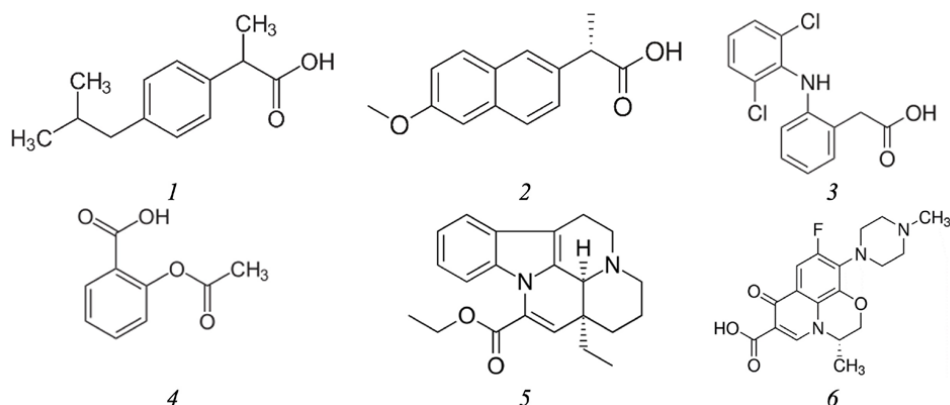


Рис. 3. Структурные формулы ибупрофена (1), напроксена (2), диклофенака (3), ацетилсалициловой кислоты (4), винпоцетина (5), левофлоксацина (6).

Fig. 3. Structural formulas of (1) ibuprofen, (2) naproxen, (3) diclofenac, (4) acetylsalicylic acid, (5) vinpocetine, and (6) levofloxacin.

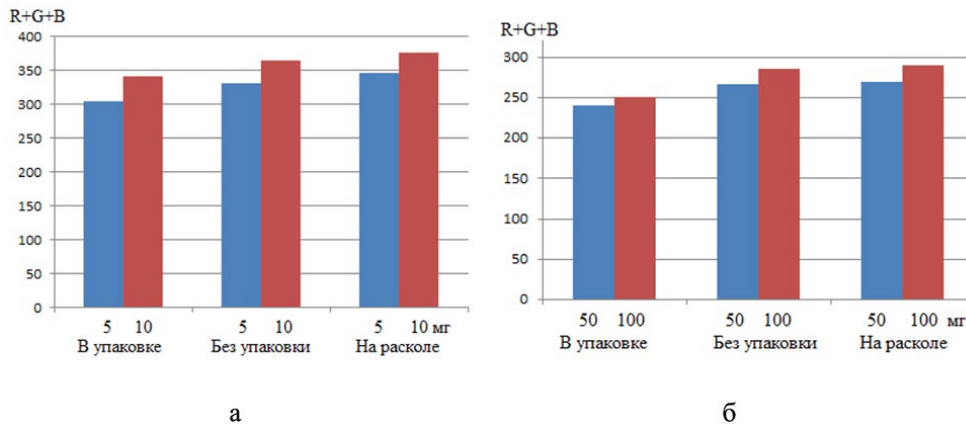


Рис. 5. Зависимость суммы интенсивностей цветочных каналов от масс действующих веществ и условий регистрации диффузного отражения ИК-излучения для винпоцетина (а) и ацетилсалициловой кислоты (б).

Fig. 5. Dependence of the sum of intensities of color channels on the masses of active substances and conditions for recording diffuse reflection of IR radiation for vinpocetine (a) and acetylsalicylic acid (b).

Диффузное отражение ИК-излучения (850 нм) от таблеток с различными действующими веществами можно зафиксировать с помощью камеры смартфона (рис. 4). Блистерная упаковка и оболочки таблеток незначительно снижают интенсивность сигнала диффузного отражения света с длиной волны 850 нм. Как видно из рис. 5, влияние матрицы и блистерной упаковки лекарственных средств на значения RGB незначительное, о чём свидетельствуют малые изменения получаемого аналитического сигнала в зависимости от условий регистрации. Кроме того, цифровые значения цветочных каналов изменяются с изменением концентрации действующего вещества в таблетках вне зависимости от способа получения результатов. При любых вариантах исследования лекарственного средства, содержащего ацетилсалициловую кислоту в количестве 50 и 100 мг, наблюдается корреляция между аналитическим сигналом и концентрацией действующего вещества. Аналогичные результаты получены для всех лекарственных средств, рассматриваемых в данном исследовании.

Зависимость цветочных параметров флуоресценции, диффузного отражения в ИК области от концентрации и состава таблеток положена нами в основу определения содержания действующего вещества в лекарственных средствах, а также в идентификации их производителя. Как видно из табл. 1, производители лекарственных средств используют различные вспомогательные вещества, состав оболочек таблеток и возможно состав блистерной упаковки. При измерении флуоресценции и диффузного отражения ИК-излучения фиксируется суммарное влияние вспомогательных веществ и состава блистерной упаковки, приводящее к возможности идентифицировать производителя.

PhotoMetrix PRO®. Приложение для смартфонов PhotoMetrix PRO® на платформе Android предназначено для одномерного (зависимость аналитического сигнала от одного параметра) и

многомерного (зависимость аналитического сигнала от многих параметров – цветочных каналов) цветочного метрического анализа различных объектов [15-17].

Многомерный анализ (multivariate analysis).

Многомерный анализ с использованием цветочных каналов R, G, B, H, S, V, L и I позволяет использовать алгоритмы методов главных компонент (PCA), иерархического кластерного анализа (HCA) и частичной регрессии метода наименьших квадратов (PLS). Используя данные алгоритмы, можно определить концентрацию действующего вещества по градуировочной зависимости, рассчитанной методом (PLS), а также установить производителя лекарственного средства.

Использование метода главных компонент (алгоритм PCA) для идентификации производителя лекарственных средств. Применение методов PCA и HCA для определения производителя рассмотрим на примере таблеток с одинаковым действующим веществом и идентичной концентрацией.

При использовании алгоритмов PCA анализируемые образцы помещали в специальное устройство (бокс, рис.1) и проводили фотографирование в разделе Sampling. Графический результат представляется в разделе Re-Processing; дендрограмма (алгоритм HCA) устанавливается автоматически после использования метода PCA.

На рис. 6, 7 продемонстрировано использование алгоритмов PCA и HCA для идентификации производителей лекарственных средств, содержащих в своём составе напроксен (рис. 6) и ибупрофен (рис. 7). На рис. 6 приведены графики PCA для первых двух главных компонент для таблеток с одним и тем же действующим веществом напроксен, но разных производителей. Как видно, наблюдается дискриминация лекарственных средств по их производителю. Данный метод позволил определить страну производителя. Так, у таблеток, произведённых в России, идентифицируемые вещества находятся в квадрантах 2 и 4, а произведённых в Словении - в квадрантах

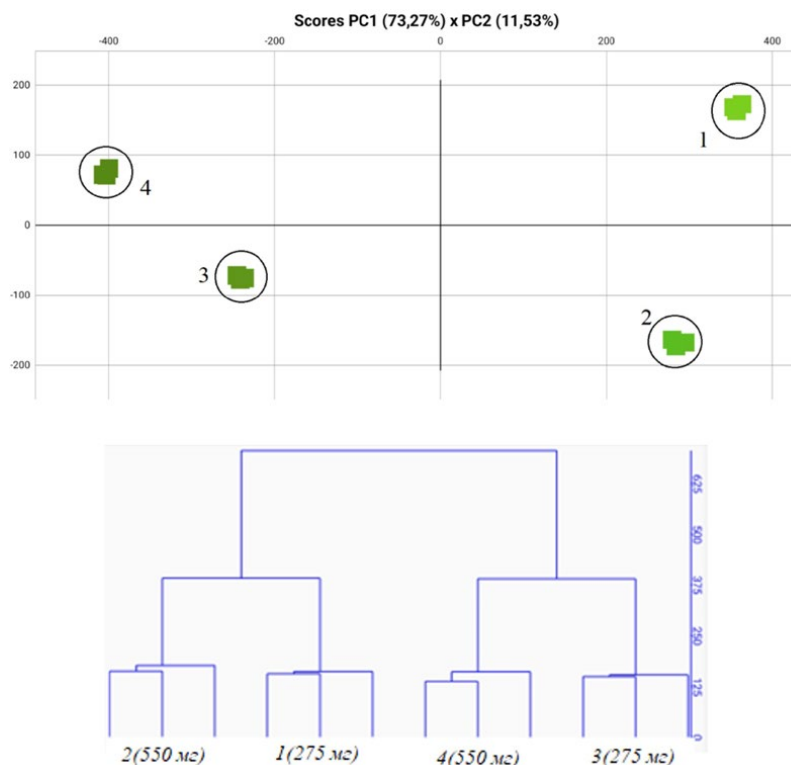


Рис. 6. Графики PCA и HCA для идентификации производителя таблеток с действующим веществом напроксен: 1, 2 – Нексемезин, 3, 4 – Налгезин. Измерение флуоресценции.

Fig. 6. PCA and HCA charts for identifying the manufacturer of tablets with the active substance naproxen: 1, 2 - Nexemezin, 3, 4 - Nalgessin. Fluorescence measurement.

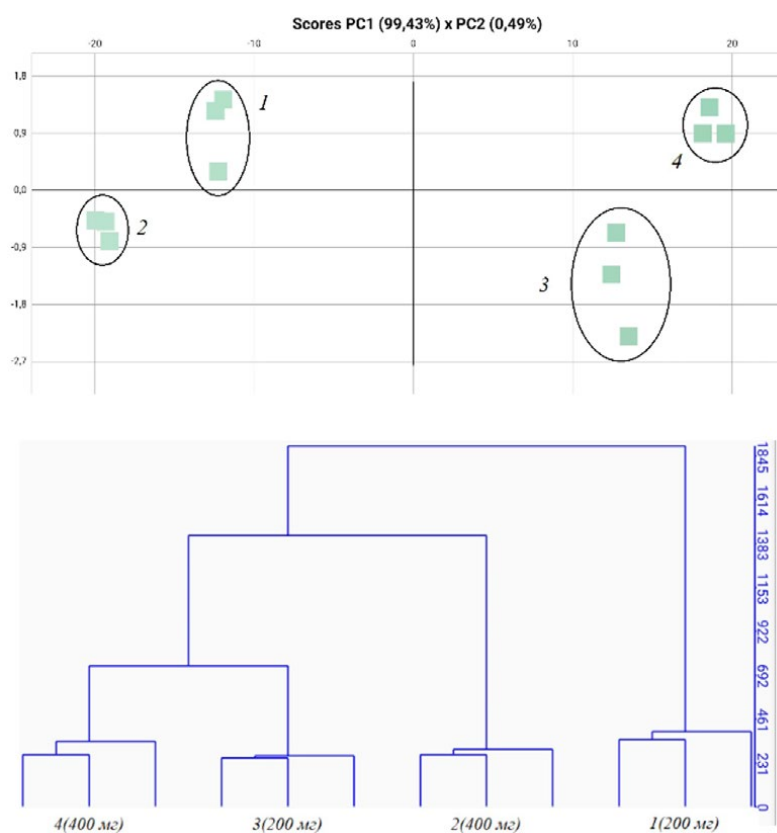


Рис. 7. Графики PCA и HCA для идентификации производителя таблеток с действующим веществом ибупрофен: 1, 2 – Озон, 3, 4 – Велфарм. Измерение диффузного отражения ИК-излучения.

Fig. 7. PCA and HCA charts for identifying the manufacturer of tablets with the active ingredient ibuprofen: 1, 2 - Ozone, 3, 4 - Velfarm. Measurement of diffuse reflectance of IR radiation.

Таблица 1

Состав лекарственных препаратов и их производители

Table 1

The composition of drugs and their manufacturers

Лекарственный препарат (действующее вещество, мг в таблетке)	Вспомогательные вещества	Производитель
Лефлобакт (левофлоксацин 250, 500 и 750 мг)	Кальция стеарат, крахмал 1500, крахмал картофельный, кросповидон, повидон (поливинилпирролидон низкомолекулярный медицинский 12600±2700, повидон К 17), лактозы моногидрат, тальк, кремния диоксид коллоидный (аэросил), целлюлоза микрокристаллическая. Оболочка: гипромеллоза (оксипропилметилцеллюлоза), макрогол (полиэтиленгликоль 4000), титана диоксид, тропеолин О.	ОАО "Синтез", Россия
Налгезин (напроксен 275, 550 мг)	Повидон К-30, целлюлоза микрокристаллическая, тальк, магния стеарат, вода очищенная. Оболочка: краситель Opadry YS-1-4215, макрогол, индигокармин (Е132), гипромеллоза.	"КРКА", Словения
Нексемезин (напроксен 275, 550 мг)	Коповидон, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, тальк, натрия стеарилфумарат, карбоксиметилкрахмал натрия. Оболочка: поливиниловый спирт, макрогол-6000, тальк, титана диоксид.	"Фармасинтез", Россия
Ибупрофен (ибупрофен 200, 400 мг)	Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102), крахмал кукурузный, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат. Оболочка: поливиниловый спирт, макрогол-4000, титана диоксид.	ООО "Озон", Россия
Ибупрофен Велфарм (ибупрофен 200, 400 мг)	Повидон К-90, целлюлоза микрокристаллическая (МС-101), тальк, кросповидон, кальция стеарат, аэросил, крахмал кукурузный. Оболочка: гипромеллоза, титана диоксид, макрогол.	ООО "Велфарм", Россия
Диклофенак (диклофенак 50, 100 мг)	Лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон К-30/К-25, натрия лаурилсульфат, карбоксиметилкрахмал натрия, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат. Оболочка: смесь метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата, макрогол 6000, тальк, титана диоксид, краситель солнечный закат желтый.	"Немофарм", Россия
Винпоцетин Форте (винпоцетин 5, 10 мг)	Лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К-25, магния стеарат, карбоксиметилкрахмал натрия.	ООО "Озон", Россия
Винпоцетин (винпоцетин 5, 10 мг)	Целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.	"Изварино Фарма", Россия
Тромбостен (ацетилсалициловая кислота 50, 100 мг)	Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102), гипролоза низкосаменная, стеариновая кислота. Оболочка: смесь метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата, тальк, титана диоксид, кремния диоксид коллоидный, натрия гидрокарбонат, натрия лаурилсульфат.	ООО "Озон", Россия
Ацетилсалициловая кислота Кардио (ацетилсалициловая кислота 50, 100 мг)	Целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный. Оболочка: смесь метакриловой кислоты и сополимера этилакрилата, триэтилцитрат, полисорбат 80, натрия лаурилсульфат.	АО ПФК "Обновление", Россия

1 и 3. Использование метода НСА также позволило идентифицировать лекарственные средства по их производителю, при этом на дендрограммах каждый препарат одного и того же производителя образует отдельные кластеры. Кластеризация заметна и по

содержанию действующего вещества. Содержание действующего вещества можно определить по тому, в какой кластер-содержания попадет исследуемое лекарственное средство. Аналогичные результаты получали для таблеток с действующим веществом

Таблица 2

Результаты контроля лекарственных препаратов с использованием алгоритма PLS ($n = 3, P = 0,95$)

Table 2

Results of drug control using the PLS algorithm ($n = 3, P = 0.95$)

Наименование лекарственного препарата (действующее вещество/допустимые отклонения ¹)	Уравнения градуировочных зависимостей	RMSEC, мг	Найдено, мг в таблетке	RMSEP, мг	s_r	Относительное отклонение, %
Лефлобакт (250,500,750 мг/ ±8, ±6, ±5 %)	$y = 0.997x+1.583^a$ $y = 0.992x+4.236^b$	11.5 ^a 17.9 ^b	252 ± 8 ^a	0.116 ^a	0.014 ^a	+0.8 ^a
			501 ± 17 ^a	5.39 ^a	0.011 ^a	+0.2 ^a
			746 ± 14 ^a	7.05 ^a	0.012 ^a	-0.5 ^a
			233 ± 11 ^b	3.87 ^b	0.022 ^b	-6.8 ^b
			509 ± 8 ^b	7.21 ^b	0.013 ^b	+1.8 ^b
			759 ± 12 ^b	10.8 ^b	0.013 ^b	+1.2 ^b
Ибупрофен (200,400 мг/ ±8, ±6 %)	$y = 0.996x+1.082^a$	6.01 ^a	208 ± 22 ^a 396 ± 11 ^a	2.61 ^a 1.34 ^a	0.031 ^a 0.014 ^a	+4.0 ^a -1.0 ^a
Ибупрофен Велфарм (200,400 мг/ ±8, ±6 %)	$y = 0.997x+0.855^a$	5.34 ^a	202 ± 11 ^a 404 ± 16 ^a	0.377 ^a 4.80 ^a	0.023 ^a 0.014 ^a	+1.0 ^a +1.0 ^a
Налгезин (275,550 мг/ ±8, ±5 %)	$y = 0.998+0.677^a$ $y = 0.998+0.650^b$	5.57 ^a 5.48 ^b	283 ± 5 ^a	9.15 ^a	0.013 ^a	+2.9 ^a
			539 ± 10 ^a	2.80 ^a	0.013 ^a	-2.0 ^a
			276 ± 22 ^b	8.48 ^b	0.031 ^b	+0.5 ^b
Нексемезин (275,550 мг/ ±8, ±5 %)	$y = 0.998+0.990^a$ $y = 0.998+0.690^b$	6.73 ^a 5.62 ^b	281 ± 12 ^a	8.58 ^a	0.013 ^a	+2.2 ^a
			548 ± 34 ^a	17.4 ^a	0.024 ^a	-0.4 ^a
			269 ± 10 ^b	2.07 ^b	0.012 ^b	-2.2 ^b
Диклофенак, "Немофарм" (50,100 мг/ ±15, ±10 %)	$y = 0.999x+0.100^a$	0.912 ^a	51 ± 2 ^a	0.600 ^a	0.014 ^a	+2.0 ^a
			98 ± 2 ^a	2.73 ^a	0.012 ^a	-2.0 ^a
Тромбостен (50,100 мг/ ±15, ±10 %)	$y = 0.995x+0.400^a$	1.83 ^a	54 ± 7 ^a 98 ± 4 ^a	0.653 ^a 0.457 ^a	0.042 ^a 0.013 ^a	+8.0 ^a -2.0 ^a
Ацетилсалициловая кислота Кардио (50,100 мг/ ±15, ±10 %)	$y = 0.999x+0.050^a$	0.646 ^a	51 ± 1 ^a	0.476 ^a	0.013 ^a	+0.05 ^a
			97 ± 2 ^a	2.38 ^a	0.013 ^a	-3.0 ^a
Винпоцетин, ООО "Озон" (5,10 мг/ ±20 %)	$y = 0.999x+0.005^a$ $y = 0.994x+0.045^b$	0.0630 ^a 0.194 ^b	5.3 ± 0.5 ^a	0.310 ^a	0.031 ^a	+6.0 ^a
			10.1 ± 0.3 ^a	0.031 ^a	0.014 ^a	+1.0 ^a
			5.1 ± 0.3 ^b	0.00408 ^b	0.023 ^b	+2.1 ^b
Винпоцетин, "Изварино Фарма" (5,10 мг/ ±20 %)	$y = 1.000x+0.003^a$ $y = 0.998+0.015^b$	0.0520 ^a 0.113 ^b	5.5 ± 0.2 ^a	0.547 ^a	0.012 ^a	+10.0 ^a
			10.3 ± 0.2 ^a	0.085 ^a	0.013 ^a	+0.01 ^a
			5.1 ± 0.4 ^b	0.0807 ^b	0.031 ^b	+2.4 ^b
			10.1 ± 0.3 ^b	0.203 ^b	0.014 ^b	+0.8 ^b

Примечания: ¹Приказ Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2015 г. № 751н, ^aанализ в блистерной упаковке по диффузному отражению ИК-излучения, ^bанализ по интенсивности флуоресценции.

ибупрофен (рис. 7). Данные алгоритмы позволили идентифицировать производителей лекарственных средств с действующими веществами левофлоксацин, нестероидные противовоспалительные средства, ацетилсалициловая кислота и винпоцетин.

Использование частичной регрессии метода наименьших квадратов (алгоритм PLS) для определения содержания действующего вещества в таблетках. Применение метода PLS рассмотрим на

примере анализа лекарственного препарата Лефлобакт различных партий с массами 250, 500 и 750 мг левофлоксацина в таблетке. В этом случае для анализа использовали градуировочные зависимости масс действующего вещества образцов для калибровки от предсказанных (рассчитанных методом PLS). Указанный алгоритм PLS удобно использовать при определении содержания действующего вещества в таблетках: задаётся масса действующего вещества,

указанная в инструкции к таблеткам, далее выдается масса, рассчитанная в ходе анализа (OUTPUT SAMP).

Точность градуировочной модели PLS характеризовали величиной среднеквадратичного остатка калибровки (**RMSEC**, root-mean square error of calibration) [18]:

$$RMSEC = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^I (y_i - \hat{y}_i)^2}{I}},$$

где y_i и \hat{y}_i – заданные значения масс действующих веществ и рассчитанные методом PLS соответственно для калибровочных образцов $i = 1, \dots, I$, участвующих в построении градуировочной модели. При этом, чем меньше **RMSEC**, тем точнее описываются исходные данные. Значения **RMSEC** не превышали 18 мг (табл. 2).

Прогнозные свойства модели оценивали величиной среднеквадратичного остатка прогноза (**RMSEP**, root-mean square error of prediction) [18]:

$$RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^M (y_i - \hat{y}_i)^2}{M}},$$

где y_i и \hat{y}_i – заданные и рассчитанные методом PLS значения масс действующих веществ в таблетках проверочного набора соответственно, M – число параллельных определений. Значение **RMSEP** составляло максимально 17.4 мг (табл. 2). В случае несоответствия заданной массы рассчитанной, значения **RMSEP** превышали 30 мг.

В табл. 2 показаны результаты определения действующих веществ в лекарственных препаратах с применением многомерного анализа. Как видно из таблицы, относительное стандартное отклонение результатов анализа не превышало 0.04. Применение алгоритма PLS способствовало получению равноточных результатов при анализе таблеток в блистерной упаковке по флуоресценции и диффузному отражению ИК-излучения. Относительные отклонения воспроизведенных значений от приписанных не превышали рекомендуемые при приготовлении лекарственных средств согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2015 г. № 751н (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе продемонстрировано применение устройства, напечатанного на 3D-принтере, с УФ-, ИК-светодиодными матрицами и приложения PhotoMetrix Pro® для смартфонов при контроле лекарственных средств. Использованы алгоритмы хемометрики – методы главных компонент, частичной регрессии наименьших квадратов и иерархический кластерный анализ для определения массы действующего вещества и установления производителя лекарственной продукции. Массу действующего вещества в таблетках определяли методами многомерного анализа (алгоритм PLS). Относительное

стандартное отклонение результатов анализа не превышало 0.04.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косенко В.В., Трапкова А.А., Тарасова С.А. Организация государственного контроля качества лекарственных средств на базе федеральных лабораторных комплексов // Вестник Росздравнадзора. 2012. № 6. С. 17-27.
2. Кузьмина Н. Е., Моисеев С. В., Романов Б. К. Проблемы использования метода БИК-спектроскопии для установления подлинности действующего вещества в лекарственных препаратах // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2021. Т. 11, № 1. С. 49-54.
3. Анализ таблеток ацетилсалициловой кислоты методом ИК-спектроскопии в ближней области / К.С. Балыклова [и др.] // Вестник Росздравнадзора. 2013. № 2. С. 62-65.
4. Басова Е. М., Литвиненко Ю. Н., Полотнянко Н. А. Определение производителей лекарственных препаратов с применением ИК-спектроскопии и метода главных компонент // Вестник международного университета природы, общества и человека «Дубна». 2019. Т. 43, № 2. С. 7-15.
5. Басова Е. М., Полотнянко Н. А. Стратегия выявления возможной фальсификации лекарственных препаратов на примере таблеток «Ацетилсалициловая кислота» и «Парацетамол» // Вестник международного университета природы, общества и человека «Дубна». 2020. Т. 49, № 4. С. 3-13.
6. Моногарова О. В., Осолок К. В., Апяри В. В. Цветометрия в химическом анализе // Ж. аналит. химии. 2018. Т. 73, № 11. С. 857-867.
7. Использование бытовых цветорегистрирующих устройств в количественном химическом анализе / В.В. Апяри [и др.] // Ж. аналит. химии. 2017. Т. 72, № 11. С. 963-977.
8. Иванов В. М., Кузнецова О. В. Химическая цветометрия: возможности метода, области применения и перспективы // Успехи химии. 2001. Т. 70, № 5. С. 411-428.
9. Smartphone-based analytical biosensors / X. Huang [et al.] // Analyst. 2018. V. 143. P. 5330-5351.
10. The modern role of smartphones in analytical chemistry / M. Rezazadeh [et al.] // Trends Anal. Chem. 2019. V. 118. P. 548-555.
11. Амелин В.Г., Шаока З.А.Ч., Большаков Д.С. Твердофазно-флуориметрическое определение тетрациклинов в лекарственных препаратах на целлюлозной бумаге и тонком слое силикагеля с использованием смартфона // Хим.-фарм. журнал. 2021. Т. 55, № 3. С. 52-57.
12. Амелин В.Г., Шаока З.А.Ч., Большаков Д.С. Твердофазно-флуориметрическое определение хинолонов на целлюлозной бумаге и в тонком слое силикагеля в лекарственных препаратах с использованием смартфона // Ж. аналит. химии. 2021. Т. 76, № 7. С. 593-602.
13. Цифровая цветометрия индикаторных тест-систем с использованием смартфона и хемометрического анализа при определении хинолонов в лекарственных препаратах / В.Г. Амелин [и др.] // Ж. прикл. спектр. 2022. Т.89, № 1. С. 84-89.
14. Амелин В.Г., Шаока З.А.Ч., Большаков Д.С. Твердофазно-флуориметрическое определение некоторых нестероидных противовоспалительных средств в лекарственных препаратах с использованием смартфона // Хим.-фарм. журнал. 2021. Т. 55, № 9, С. 54-60.

15. PhotoMetrix and colorimetric image analysis using smartphones / F. C. Böck [et al.] // *J. Chemometrics*. 2020. V. 34. P. 1-20.
16. PhotoMetrix: An application for univariate calibration and principal components analysis using colorimetry on mobile devices / G. A. Helfer [et al.] // *J. Braz. Chem.* 2017. V. 28. P. 328-335.
17. Rateni G., Dario P., Cavall F. Smartphone-based food diagnostic technologies: A Review // *Sensors*. 2017. V. 17. P. 1-22.
18. Родионова О. Е., Померанцев А. Л. Хемометрика: достижения и перспективы // *Успехи химии*. 2006. Т. 75, № 4. С. 302-321.

REFERENCES

1. Kosenko V.V., Trapkova A.A., Tarasova S.A. [Organization of state control of the quality of medicines on the basis of federal laboratory complexes]. *Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor]*, 2012, no. 6, pp. 17-27 (in Russian).
2. Kuz'mina N. E., Moiseev S. V., Romanov B. K. [Problems of using the method of NIR spectrometry to establish the identity of the active substance in drugs]. *Vedomosti nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniia [Bulletin of the Scientific Center for Expertise of Medicinal Products]*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 49-54. doi: 10.30895/1991-2919-2021-11-1-49-54 (in Russian).
3. Balyklova K.S., Titova A.V., Sadchikova N.P., Rodionova O.E., Shishova E.I., Skudareva E.G., Gopinchenko N.V. [Analysis of Acetylsalicylic Acid Tablets by Near-IR Spectroscopy]. *Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor]*, 2013, no. 2, pp. 62-65 (in Russian).
4. Basova E. M., Litvinenko Iu. N., Polotnianko N. A. [Identification of drug manufacturers using IR spectroscopy and principal component analysis]. *Vestnik mezhdunarodnogo universiteta prirody, obshchestva i cheloveka "Dubna" [Bulletin of the International University of Nature, Society and Man "Dubna"]*, 2019, vol. 43, no. 2, pp. 7-15 (in Russian).
5. Basova E. M., Polotnianko N. A. [Strategy for detecting possible falsification of drugs on the example of tablets "Acetylsalicylic acid" and "Paracetamol"]. *Vestnik mezhdunarodnogo universiteta prirody, obshchestva i cheloveka "Dubna" [Bulletin of the International University of Nature, Society and Man "Dubna"]*, 2020, vol. 49, no. 4, pp. 3-13 (in Russian).
6. Monogarova O. V., Oskolok K. V., Apiari V. V. [Colorimetry in chemical analysis]. *Zh. analit. khimii [J. Analyt. Chem.]*, 2018, vol. 73, no. 11, pp. 857-867. doi: 10.1134/S0044450218110063 (in Russian).
7. Apiari V. V., Gorbunova M. V., Isachenko A. I. Dmitrienko S. G., Zolotov Iu. A. [Use of household color registering devices in quantitative chemical analysis]. *Zh. analit. khimii [J. Analyt. Chem.]*, 2017, vol. 72, no. 11, pp. 963-977. doi: 10.7868/S0044450217110019 (in Russian).
8. Ivanov V. M., Kuznetsova O. V. [Chemical Colorimetry: Method Capabilities, Applications and Prospects]. *Uspekhi khimii [Advances in Chemistry]*, 2001, vol. 70, no. 5, pp. 411-428. doi: 10.1070/RC2001v070n05ABEH000636 (in Russian).
9. Huang X., Xu D., Chen J., Liu J., Li Y., Song J., Ma X., Guo J. [Smartphone-based analytical biosensors]. *Analyst*, 2018, vol. 143, pp. 5330-5351. doi: 10.1039/c8an01269e.
10. Rezazadeh M., Seidi Sh., Lid M., Pedersen-Bjergaard S., Yamini Y. [The modern role of smartphones in analytical chemistry]. *Trends Anal. Chem*, 2019, vol. 118, pp. 548-555. doi: 10.1016/j.trac.2019.06.019.
11. Amelin V.G., Shogah Z.A.Ch., Bol'shakov D.S. [Solid-phase fluorimetric determination of tetracyclines in drugs on cellulose paper and a thin layer of silica gel using a smartphone]. *Pharm. Chem. J.*, 2021, vol. 55, no. 3, pp. 52-57 (in Russian).
12. Amelin V.G., Shogah Z.A.Ch., Bol'shakov D.S. [Solid-Phase-Fluorimetric Determination of Quinolones in Medicinal Preparations on Cellulose Paper and in a Thin Silica Layer Using a Smartphone]. *Zh. analit. khimii [J. Analyt. Chem.]*, 2021, vol. 76, no. 7, pp. 593-602 (in Russian).
13. Amelin V.G., Shogah Z.A.Ch., Bol'shakov D.S., Tret'nikov A.V. [Digital colorimetry of indicator test systems using a smartphone and chemometric analysis in the determination of quinolones in drugs]. *J. Appl. Spectr.*, 2022, vol. 89, no. 1, pp. 84-89. doi:10.47612/0514-7506-2022-89-1-84-93 (in Russian).
14. Amelin V.G., Shogah Z.A.C., Bolshakov D.S. [Solid-Phase Fluorimetric Determination of Some Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Medicines with the Aid of a Smartphone]. *Pharm. Chem. J.*, 2021, vol. 55, no. 9, pp. 54-60 doi:10.1007/s11094-021-02523-9 (in Russian).
15. Böck F. C., Helfer G. A., da Costa A. B., Dessuy M. B., Ferrão M. F. [PhotoMetrix and colorimetric image analysis using smartphones]. *J. Chemometrics*, 2020, vol. 34. pp. 1-20. doi: 10.1002/cem.3251.
16. Helfer G. A., Magnus V. S., Böck F. C., Teichmann A., Ferrão M. F., da Costa A. B. [PhotoMetrix: An application for univariate calibration and principal components analysis using colorimetry on mobile devices]. *J. Braz. Chem*, 2017, vol. 28, pp. 328-335. doi: 10.5935/0103-5053.20160182.
17. Rateni G., Dario P., Cavall F. [Smartphone-based food diagnostic technologies: A Review]. *Sensors*, 2017, vol. 17, pp. 1-22. doi: 10.3390/s17061453.
18. Rodionova O. E., Pomerantsev A. L. [Chemometrics: achievements and prospects]. *Uspekhi khimii [Advances in Chemistry]*, 2006, vol. 75, no. 4, pp. 302-321. doi: 10.1070/RC2006v075n04ABEH003599 (in Russian).