

DOI: <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2019-85-9-22-28>

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАТРИЧНОГО АНАЛИЗА И ГРАФИЧЕСКОГО РАНЖИРОВАНИЯ МАССИВА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МЕЖКОМПОНЕНТНЫХ ПРОЦЕССОВ В СМЕСЯХ ФЕНИРАМИНА МАЛЕАТА

© Наталья Олеговна Ельцова^{1*}, Елена Вячеславовна Будко²

¹ ООО «СТЦ», Россия, 195220, г. С.-Петербург, ул. Гжатская, д. 21-Б, офис 53; *e-mail: eltsova-n@mail.ru

² Курский государственный медицинский университет, Россия, 305029, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3.

*Статья поступила 27 мая 2019 г. Поступила после доработки 19 июня 2019 г.
Принята к публикации 24 июля 2019 г.*

Исследование процессов в фармацевтических смесях весьма актуально в связи с широким применением комплексной фармакотерапии. Одним из методов, применяемых для оценки стабильности субстанций, является ИК-спектроскопия. Для повышения эффективности интерпретации ИК-спектров смесей разработан способ их анализа с использованием матричных методов и графического ранжирования массива экспериментальных данных. Данный подход был апробирован для анализа модельных смесей таких фармацевтических субстанций, как фенирамина малеат и напроксен. Спектры поглощения получали с использованием ИК-Фурье спектрометра Avatar 360 FT-IR E.S.P. (Nicolet, США) с приставкой однократного НРВО Smart Perfomer (оптический кристалл ZnSe; спектральный диапазон — 1,35 – 26,6 мкм, 7400 – 375 см⁻¹). Полученные ИК-спектры обрабатывали с помощью встроенного программного обеспечения Thermo Scientific Specta. Для графического ранжирования строили графики в координатах температура нагрева смеси — относительная частотная интенсивность. Точки на графике представляют собой относительную интенсивность полос для смеси, выдержанной при определенной температуре, а кривые, которыми они соединены, — происходящие в структуре вещества процессы. Общность тенденций изменения относительной интенсивности для разных частот (при одной температуре) и/или для ряда частот одной характеристической области говорит об однонаправленности процесса. Графическое ранжирование применено для характеристических полос пиридинового и алифатического азота фенирамина малеата и частот межмолекулярной водородной связи и карбонильной группы напроксена. Использовали также метод математического ранжирования матриц значений коэффициента пропускания. Для характеристических полос исследуемых соединений совместное применение графического и математического ранжирования позволяет судить об изменении структуры напроксена и фенирамина малеата при воздействии повышенных температур: по результатам эксперимента можно сделать вывод, что соль фенирамина с maleиновой кислотой по алифатическому азоту имеет одну структурную конформацию, но энергия связи зависит от температуры.

Ключевые слова: хеометрика; матричный анализ; графическое ранжирование; ИК-спектры; фенирамина малеат; напроксен; межкомпонентные процессы.

METHODS OF THE MATRIX ANALYSIS AND GRAPHIC RANKING OF THE ARRAY OF THE EXPERIMENTAL IR SPECTROSCOPY DATA IN STUDYING THE INTER-COMPONENT PROCESSES IN THE MIXTURE OF PHENIRAMINE MALEATE AND NAPROXEN

© Natalia O. Eltsova^{1*}, Elena V. Budko²

¹ LLC "STC", 21, Gzhatskaya st., St. Petersburg, 195220, Russia; *e-mail: eltsova-n@mail.ru

² Kursk State Medical University, 3 Karla Marksa st., Kursk, 305029, Russia.

Received May 27, 2019. Revised June 19, 2019. Accepted July 24, 2019.

A widespread use of complex pharmacotherapy entails the necessity of studying the processes occurred in pharmaceutical mixtures. IR spectroscopy is one of the methods used to assess the stability of substances. To increase the efficiency of interpretation of the IR spectra of mixtures, a method combining matrix methods and graphic ranking of the array of experimental data has been developed. This approach has

been tested for the analysis of model mixtures of pharmaceutical substances naproxen and pheniramine maleate. Absorption spectra were obtained on an Avatar 360 FT-IR ESP Fourier transform spectrometer (Nicolet, USA) using an ATR (primary attenuation total reflection) attachment Smart Performer (optical crystal ZnSe; spectral range 1.35 – 26.6 μm , 7400 – 375 cm^{-1}). The obtained IR spectra were processed using Thermo Scientific Spectra embedded software. Graphs for graphical ranking were plotted in the coordinates of the mixture heating temperature — relative frequency intensity. The points on the graph represent the relative intensity of the bands for a mixture kept at a certain temperature, whereas the curves with which they are connected reflect the processes occurring in the structure of the substance. Common trends in the relative intensity for different frequencies (at the same temperature) and/or for a number of frequencies of a certain characteristic region, indicates the unidirectionality of the process. Graphic ranking is applied to the characteristic bands of pyridine and aliphatic nitrogen of pheniramine maleate and characteristic frequencies of the intermolecular hydrogen bond and carbonyl group of naproxen. We also used the method of mathematical ranking of the matrices of transmittance values. For the characteristic bands of the studied compounds, a combined use of graphical and mathematical ranking allowed us to infer a change in the structure of naproxen and pheniramine maleate under the impact of elevated temperatures: the salt of pheniramine and maleic acid in aliphatic nitrogen has one structural conformation, whereas the binding force depends on the temperature.

Keywords: chemometrics; matrix analysis; graphical ranking; IR spectroscopy; pheniramine maleate; naproxen; intercomponent processes.

Введение

Многокомпонентные смеси органических веществ (лекарственные препараты, пищевые продукты и др.) можно анализировать после разделения компонентов хроматографическими методами, а также непосредственно с использованием оптических методов. Так, методы молекулярной спектроскопии широко используют для идентификации и исследования структур многокомпонентных систем, а метод спектрофотометрии — при количественном анализе. Однако для получения достоверного результата должна быть решена проблема наложения сигналов компонентов с учетом сохранения или несохранения аддитивности поглощения. В большинстве случаев обязательными шагами являются устранение шума, коррекция рассеяния света и базовой линии, борьба со случайным смещением спектральных полос, а также шкалирование, нелинейные преобразования и нормирование.

Математические алгоритмы интерпретации результатов эмиссионного спектрального анализа являются одними из самых распространенных. Решить проблему спектральных наложений с применением алгоритмов позволяют методы Фирордта (МФ), множественной линейной регрессии (МЛР) [1 – 3], проекции на латентные структуры (ПЛС). Если спектр поглощения компонентов заранее известен, обычно используют метод прямой калибровки (метод К-матрицы). Применение производных является эффективным практическим приемом, позволяющим заметно повысить точность декомпозиции спектрометрических данных методом независимых (independent component analysis, ICA) и главных (principal component analysis, PCA) компонент [4 – 8]. Методы математической обработки позволяют получать точную информацию на основании результатов с применением доступного оборудова-

ния и уменьшенным интервалом измерения [9, 10]. При сравнении хемометрических методов обработки спектральных характеристик наибольшую точность показали методы наименьших квадратов (МНК) и регрессии опорных векторов [11].

Математическая обработка больших массивов спектральной информации позволяет весьма точно обрабатывать спектры поглощения даже при их полном наложении, однако перечисленные выше методы имеют ряд недостатков [12], и поиск других подходов к получению информации весьма актуален. Результаты расчетно-графического дифференцирования кривых на примере термограмм были показаны в работе [13]. В основе расчетов использованы матричные методы анализа Уоллеса – Каца, Симондса – Кенкара и МНК.

Исследование процессов в фармацевтических смесях особенно актуально в связи с использованием в современной фармакотерапии комбинаций компонентов в составе лекарственных средств. Напроксен и фенирамина малеат дополняют фармакологическое действие друг друга и входят в состав многокомпонентных лекарственных препаратов жаропонижающего, противовоспалительного и обезболивающего действия. Ранее [14] методом УЭЖХ анализа модельной смеси напроксена и фенирамина малеата доказана неустойчивость последнего при нагревании, поэтому необходимо изучение процессов, происходящих в структуре этой фармацевтической субстанции при технологических операциях.

Цель работы — применение методов графического ранжирования и матричного анализа ИК-спектров модельных смесей для выявления и изучения взаимодействий компонентов фармацевтических препаратов.

Экспериментальная часть

Спектры поглощения в ИК-области получали с использованием ИК-Фурье спектрометра Avatar 360 FT-IR E.S.P. (Nicolet, США) с приставкой однократного НПВО Smart Performer (оптический кристалл ZnSe, спектральный диапазон 1,35 – 26,6 мкм, 7400 – 375 см⁻¹). Для статистической обработки ИК-спектров и идентификации соединений использовали встроенное программное обеспечение Thermo Scientific Spectra.

Предварительные эксперименты проведены с применением фармацевтических субстанций, входящих в состав многокомпонентных препаратов анальгетического, противовоспалительного и противопростудного действия. Для приготовления модельных смесей навески веществ массой 0,1 г (при условии близости их молекулярных масс) тщательно растирали в агатовой ступке. Регистрировали спектры индивидуальных веществ, а также их смесей до и после нагревания при 90 °С в течение 8 ч. Полученные ИК-спектры смесей сравнивали с теоретическими, которые получали как математическую сумму спектров индивидуальных веществ.

Для определения количества компонентов в системе мы модифицировали матричные методы анализа Уоллеса – Каца и Симондса – Кенкара, основанные на принципе аддитивности.

Графическое ранжирование представляет собой построение графика в координатах температура нагрева смеси — относительная интенсивность полос, которую рассчитывают как отношение интенсивности поглощения вещества или смеси после нагревания к интенсивности (I) при стандартных условиях (25 °С). Пример расчета представлен в табл. 1. Точки на графике представляют собой относительную интенсивность полос $(I_n - I_{cp}) / (I_1 - I_{cp})$ для смеси, выдержанной при определенной температуре, а кривые, которыми они соединены, — происходящие в структуре вещества процессы. Если наблюдается общая тенденция изменения относительной интенсивности для разных частот (при одной температуре) и/или для ряда частот одной характеристической области, можно говорить об односторонности процесса. Например, визуально не проявляются различия между спектрами $I(\nu)$ сме-

сей после нагревания в различных условиях, но графическое ранжирование отклонений $(\Delta I / \Delta I)(t, ^\circ\text{C})$ показывает значительный разброс данных на участке графика, что подтверждает подобие исходных кривых и структур. Напротив, различные по интенсивности и общему виду кривые в координатах $I(\nu)$ при ранжировании демонстрируют однородное смещение показателей (см. табл. 1), что позволяет констатировать различия спектральных кривых и подобие протекающих структурных перестроек.

Обсуждение результатов

При смешивании и совместном измельчении основания — фенирамина с органическими кислотами были выявлены изменения физических и оптических характеристик. Так, в результате взаимодействия с аскорбиновой и яблочной кислотами наблюдаются увлажнение и расплавление смеси. В ИК-спектрах изменения появляются в частотных областях гидроксильной группы кислот и аминогруппы фенирамина. Модельная смесь фенирамина с органической кислотой — напроксеном после совместного измельчения не претерпела визуальных изменений. Плавление смеси наблюдается при температуре более низкой, чем температура плавления каждого компонента.

В ИК-спектре напроксена рассмотрены характеристические полосы карбоновых кислот и ароматических структур, выделены диапазоны 3300 – 2500 см⁻¹, 1752 – 1655 см⁻¹, 1294 – 1211 см⁻¹, 1120 – 1000 см⁻¹. В ИК-спектре фенирамина малеата выделены полосы, соответствующие водородной связи (3052, 2447 см⁻¹), сопряженной C=O группе (1689 см⁻¹), C=C малеиновой кислоты (1627 см⁻¹). ИК-спектр фенирамина малеата, зарегистрированный в избранных экспериментальных условиях, сопоставили со спектром фенирамина. В спектре модельной смеси наблюдаются отклонения от суммы спектров индивидуальных веществ (признаки взаимодействия компонентов) при 3054, 2430, 1292 и 909 см⁻¹. В нагретой смеси наблюдали изменения интенсивности некоторых полос в области 1800 – 600 см⁻¹, отсутствие полосы при 3150 см⁻¹, суммирование полос напроксена при 1724 и

Таблица 1. Рассчитанные значения относительной интенсивности полос поглощения фенирамина малеата

Table 1. Calculated values of the relative intensity of the absorption bands for pheniramine maleate

ν, cm^{-1}	I_1	I_2	I_n	I_{cp}	$I_1 - I_{cp}$	$I_2 - I_{cp}$	$I_n - I_{cp}$	$\frac{I_1 - I_{cp}}{I_1 - I_{cp}}$	$\frac{I_2 - I_{cp}}{I_1 - I_{cp}}$	$\frac{I_n - I_{cp}}{I_1 - I_{cp}}$
3235,5	88,3	87,4	89,1	87,0	-0,5	-1,6	0,1	1,0	3,2	-0,2
3248,4	89,2	88,3	89,9	87,0	-0,5	-1,6	0,1	1,0	3,3	-0,3
3258,9	90,2	89,2	90,8	87,2	-0,5	-1,6	0,1	1,0	3,1	-0,2

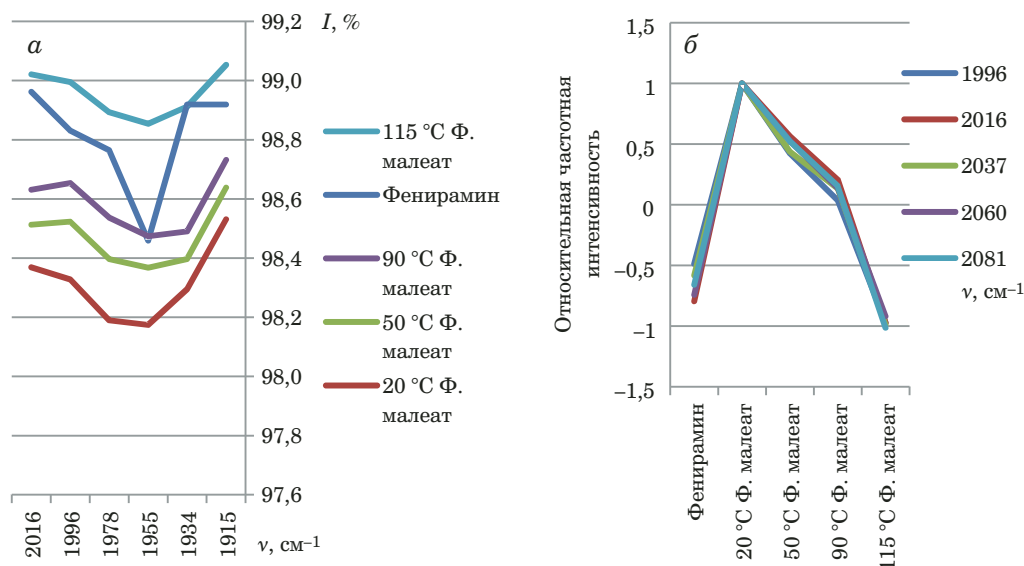


Рис. 1. ИК-спектр (область 2000 см^{-1} — третичный алифатический азот) (а) и графическое ранжирование отклонений интенсивностей на этом участке (б) для фенирамина и его малеиновой соли при различных условиях нагревания

Fig. 1. IR spectrum (spectrum region 2000 см^{-1} — tertiary aliphatic nitrogen) (a) and graphical ranking of the deviations of the intensities for this region for pheniramine and its maleic salt under different conditions of heating (b)

1681 см^{-1} в полосу 1712 см^{-1} , появление полос 1915 , 1568 см^{-1} .

Для дальнейшего анализа оцифрованных спектральных кривых и результатов графического ранжирования для контроля использованы спектры напроксена и фенирамина малеата при 20 °C . Установлено, что напроксен стабилен во всем диапазоне исследуемых температур: относительная частотная интенсивность не имеет значимой параллельности на всех характеристических частотах, кроме частот водородных связей. В узких диапазонах частот перехода третичного алифатического азота (около 2000 см^{-1} , рис. 1, и $1600 - 1575\text{ см}^{-1}$) фенирамина и фенирамина малеата графическое ранжирование позволяет отличать солевую форму и оценивать энергию связи. Так, при кажущихся различиях спектров в области 2000 см^{-1} относительная частотная интенсивность изменяется одинаково. Ее значение для вещества, выбранного в качестве контрольного, всегда равно единице. Чем больше характеристики других соединений отличаются от контрольного, тем больше смещаются по оси значения относительной частотной интенсивности, которые могут быть как отрицательными, так и превышать единицу: разница оптических характеристик основания и его соли наглядно представлена на рис. 1, б. При этом проявляется общая тенденция разрушения связей фенирамина с малеиновой кислотой при переходе к более высоким температурам.

После нагревания до 50 °C электронная структура группировки третичного азота изменяется: снижается интенсивность квантовых пере-

ходов, при дальнейшем нагревании до 90 и 115 °C эта тенденция сохраняется. При этом наблюдается совпадение общей тенденции в характеристических областях третичного алифатического азота в диапазонах волновых чисел около 2000 см^{-1} и $1600 - 1575\text{ см}^{-1}$. Несмотря на сглаженность кривой, проявление полосы именно алифатической третичной аминогруппы, а не других сопряженных с ней структурных группировок, подтверждает это совпадение.

Анализ характеристических полос азота пиридинового цикла ($3070 - 3020\text{ см}^{-1}$, рис. 2, и $1300 - 900\text{ см}^{-1}$) на кривых фенирамина и фенирамина малеата, полученных после нагревания проб, не позволяет выявить смещения, отвечающие солеобразованию с малеиновой кислотой. Однако проведение графического построения в обоих диапазонах волновых чисел демонстрирует подобные изменения относительной частотной интенсивности, что позволяет интерпретировать их как формирование связей с малеиновой кислотой через пиридиновый азот.

Результаты математического ранжирования матриц. Для оценки числа компонентов в смеси использован метод Уоллеса – Каца. В качестве примера приведены результаты расчетов в области характеристических частот третичного алифатического азота ($1915 - 2016\text{ см}^{-1}$).

В табл. 2 и 3 приведены результирующие матрицы, рассчитанные по методу Уоллеса – Каца без учета и с учетом столбца исходных данных для фенирамина соответственно. Согласно используемому методу дальнейшее преобразование матриц прекращается при выполнении усло-

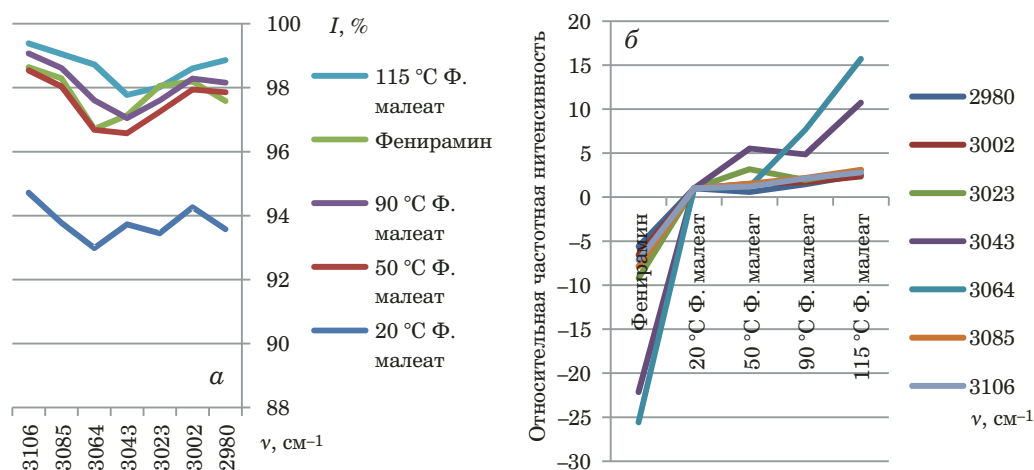


Рис. 2. ИК-спектр фенирамина и фенирамина малеата при различных условиях нагревания (а) и графическое ранжирование (б) отклонений интенсивностей в диапазоне волновых чисел 3085 – 2980 см^{-1} (пиридиновый азот)

Fig. 2. IR spectrum of pheniramine and pheniramine maleate under different heating conditions (a), and graphical ranking of the intensity deviations in the frequency range 3085 – 2980 cm^{-1} (pyridine nitrogen) (b)

вия для n -го концевой диагонального элемента $I_{nn} > 3S_{nn}$, где S — матрица накопления погрешностей.

В результате расчетов установлено, что ранг матрицы относительной оптической плотности в области характеристических частот третичного алифатического азота (1915 – 2016 см^{-1}) без учета данных для фенирамина равен 1 (см. табл. 2). С учетом данных для фенирамина ранг результирующей матрицы равен 2 (см. табл. 3). Аналогичные результаты получены для областей характеристических частот третичного алифатического азота (1600 – 1575 см^{-1}) и пиридинового азота (1300 – 900 см^{-1}). Результаты расчетов свидетельствуют о том, что для диапазонов 1915 – 2016 см^{-1} и 1600 – 1575 см^{-1} предполагается наличие устойчивого соединения фенирамин — малеиновая кислота по солевому типу между алифатическим азотом и карбоксильной группой. Участок 1300 – 900 см^{-1} представляет процесс солеобразования фенирамина с малеиновой кисло-

той по алифатическому азоту. Продукт имеет одну устойчивую структурную конформацию.

С использованием метода Уоллеса – Каца рассчитали также число компонентов в смеси в области 3070 – 3020 см^{-1} .

Анализ характеристических полос пиридинового цикла (3070 – 3020 см^{-1}) на кривых фенирамина малеата, полученных после нагревания проб при различных температурах, методом математического ранжирования показал, что ранг результирующей матрицы равен двум. Ранг матрицы при введении в нее столбца данных фенирамина увеличивается до трех. Это соответствует двум равновесным поглощающим конформационным формам.

Закключение

Таким образом, разработан способ оценки ИК-спектров с использованием матричных методов анализа и графического ранжирования мас-

Таблица 2. Матрица относительной оптической плотности в области характеристических частот третичного алифатического азота 1915 – 2016 см^{-1} , использованная для расчетов методом Уоллеса – Каца без учета данных для фенирамина

Table 2. Matrix of the relative optical density in the region of characteristic frequencies of tertiary aliphatic nitrogen 1915 – 2016 cm^{-1} used for calculation by the Wallace – Katz method setting aside the pheniramine data

99,053	98,531	98,638	98,732
0,000	–0,096	–0,101	–0,101
0,000	–0,159	–0,072	–0,060
0,000	–0,182	–0,082	–0,036
0,000	–0,145	–0,057	–0,020
0,000	–0,130	–0,093	–0,069

Таблица 3. Матрица относительной оптической плотности в области характеристических частот третичного алифатического азота 1915 – 2016 см^{-1} , использованная для расчетов методом Уоллеса – Каца с учетом данных для фенирамина

Table 3. Matrix of the relative optical density in the region of frequencies of tertiary aliphatic nitrogen 1915 – 2016 cm^{-1} used for calculations by the Wallace – Katz method taking into account data on pheniramine

99,053	98,919	98,531	98,638	98,732
0,000	0,141	–0,096	–0,101	–0,101
0,000	0,000	–0,337	–0,258	–0,248
0,000	0,000	–0,178	–0,078	–0,031
0,000	0,000	–0,166	–0,079	–0,042
0,000	0,000	–0,079	–0,040	–0,015

сива экспериментальных данных. Метод применен для изучения взаимодействия в твердой фазе компонентов смеси напроксена и фенирамина малеата. Выявленные отклонения от аддитивности визуализированы в форме графиков в координатах характеристика смеси (температура нагрева) — относительная частотная интенсивность. Предложенный метод не требует сопоставления реальных значений интенсивности с критерийными значениями (утроенное стандартное отклонение при повторных измерениях оптической плотности смеси).

Проведен анализ ИК-спектра смеси напроксена и фенирамина малеата и суммы спектров этих субстанций. Основное изменение ИК-спектров смеси заключается в появлении полос поглощения с волновым числом 3058 и 3028 см^{-1} , которые соответствуют водородной связи, образующейся между веществами. Данные результаты подтверждаются сведениями о константах диссоциации субстанций: pK_a напроксена = 4,15; pK_a алифатического азота фенирамина = 9,23; pK_a ароматического азота фенирамина = 4,0; для малеиновой кислоты pK_{a1} = 1,92, pK_{a2} = 6,23.

Графическое ранжирование применено для характеристических полос пиридинового и алифатического азота фенирамина малеата и полос межмолекулярной водородной связи и карбонильной группы напроксена. Совместный анализ графического и математического ранжирования по частотам пиридинового азота (1300 – 900 см^{-1}), третичного алифатического азота (1915 – 2016 см^{-1} и 1600 – 1575 см^{-1}) и пиридинового цикла (3070 – 3020 см^{-1}) позволяет сделать вывод о различной структурной принадлежности этих частот. Участок 1300 – 900 см^{-1} представляет процесс солеобразования фенирамина с малеиновой кислотой по алифатическому азоту. Продукт имеет одну устойчивую структурную конформацию. Соль фенирамина с малеиновой кислотой по алифатическому азоту в области 1915 – 2016 см^{-1} и 1600 – 1575 см^{-1} имеет одну структурную конформацию, но энергия связи зависит от температуры. Характеристические полосы пиридинового цикла (3070 – 3020 см^{-1}) на кривых фенирамина малеата, полученных после нагревания проб при различных температурах, соответствуют двум равновесным поглощающим конформационным формам.

Метод математического ранжирования матриц значений интенсивности пропускания на характеристических частотах может быть с успехом применен для проверки числа компонентов смесей.

Благодарности

Авторы выражают признательность д.х.н. Г. Б. Голубицкому за советы и ценные замечания при работе над данной статьей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власова И. В., Шелпакова А. С., Добровольский С. М., Фисенко А. В. Новые подходы к применению метода множественной линейной регрессии в спектрофотометрическом анализе многокомпонентных смесей / Аналитика и контроль. 2009. Т. 13. № 3. С. 153 – 157.
2. Ломова Т. Н., Можжухина Е. Г., Данилова Е. А., Исляйкин М. К. Кинетика комплексообразования в системе триадиазолтри[3,4-ди(4-трет-бутилфенил)-пиррол]макроцикл-ацетат меди (II) – ДМФА – H_2O / Журн. физич. химии. 2009. Т. 83. № 10. С. 1877 – 1883.
3. Bunaciu A. A., Fleschin S., Aboul-Encin H. Y. A New Method for a Quantitative Determination of Piroxicam in Pharmaceutical Formulations Using FT-IR Spectrometry / Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents Med. Chem. 2012. Vol. 11. N 3. P. 262 – 266.
4. Цикин А. М., Монахова Ю. Б., Бурашникова М. М., Муштакова С. П. Рентгенофлуоресцентный анализ систем серебро – кадмий и никель – кобальт хеометрическими алгоритмами метода независимых компонент / Изв. Саратовского ун-та. Серия Химия. Биология. Экология. 2014. № 1. С. 16 – 22.
5. Монахова Ю. Б., Цикин А. М., Муштакова С. П. Обработка ЯМР-, УФ- и ИК-спектрометрических данных перед хеометрическим моделированием методами независимых и главных компонент / Журн. аналит. химии. 2016. Т. 71. № 6. С. 582 – 588.
6. Цикин А. М., Монахова Ю. Б., Курчаткин С. П., Муштакова С. П. Хеометрический и ИК спектроскопический анализ клейких лент / Аналитика и контроль. 2013. Т. 17. № 3. С. 339 – 344.
7. Монахова Ю. Б., Муштакова С. П. Применение пакета MATLAB для автоматизации хеометрической обработки спектрометрических сигналов в анализе смесей сложного состава / Журн. аналит. химии. 2016. Т. 71. № 8. С. 791 – 799. DOI: 10.7868/S004445021606013X.
8. Чичварин А. В., Игуменова Т. И., Крахт Л. Н. Исследование инфракрасных спектров пленок каучуков в присутствии модификаторов наноразмерного типа с интерпретацией результатов на основе хеометрического подхода / Фундаментальные исследования. 2011. № 12. Ч. 1. С. 194 – 198.
9. Балыклова К. С., Родионова О. Е., Титова А. В., Садчикова Н. П. Исследование таблеток с помощью портативного и лабораторного БИК-спектрометра / Вестн. Росздравнадзора. 2015. № 4. С. 65 – 71.
10. Балыклова К. С., Титова А. В., Садчикова Н. П. Анализ таблеток ацетилсалициловой кислоты методом ИК-спектроскопии в ближней области / Вест. Росздравнадзора. 2013. № 2. С. 62 – 65.
11. Li Zh., Nie Ch., Wei Ch., et al. Comparison of four chemometric techniques for estimating leaf nitrogen concentrations in winter wheat (*triticum aestivum*) based on hyperspectral features / J. Appl. Spectrosc. 2016. Vol. 8. N 2. P. 262 – 269. DOI: 10.1007/s10812-016-0276-3.
12. Бурюкина П. А., Власова И. В., Спиридонова К. А. Применение хеометрических алгоритмов в спектрофотометрическом анализе смесей аналитов с подобными спектральными поглощения / Аналитика и контроль. 2013. Т. 17. № 3. С. 333 – 338.
13. Будко Е. В., Ямпольский Л. М., Ельцова Н. О. Расчетно-графический способ анализа термограмм и его применение для характеристики чистых веществ / Успехи современного естествознания. 2016. № 4. С. 13 – 17.

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

REFERENCES

1. Vlasova I. V., Shelpakova A. S., Dobrovolsky S. M., Fisenko A. V. New approaches to the application of the multiple linear regression method in the spectrophotometric analysis of multicomponent mixtures / *Analit. Kontrol'*. 2009. Vol. 13. N 3. P 153 – 157 [in Russian].
2. Lomova T. N., Mozhukhina E. G., Danilova E. A., Islyai-kin M. K. The kinetics of complex formation in the trithiadiazoletri[3,4-di(4-tert-butylphenyl)-pyrrole]macrocycle — copper (II) acetate — DMF — H₂O / *Rus. J. Phys. Chem.* 2009. Vol. 83. N 10. P 1694 – 1700.
3. Bunaciu A. A., Fleschin S., Aboul-Enein H. Y. A New Method for a Quantitative Determination of Piroxicam in Pharmaceutical Formulations Using FT-IR Spectrometry / *Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents Med. Chem.* 2012. Vol. 11. N 3. P 262 – 266.
4. Tsykin M. A., Monakhova Y. B., Burashnikova M. M., Mushtakova S. P. X-ray fluorescence analysis of the systems silver – cadmium and nickel – cobalt by chemometric algorithms of the method of independent components / *Izv. Saratov. Univ. Ser. Khimiya. Biol. Ékol.* 2014. N 1. P. 16 – 22 [in Russian].
5. Monakhova Yu. B., Tsikin M. A., Mushtakova S. P. Processing of NMR, UV and IR spectrometric data prior to chemometric simulation by independent component and principal component analysis. / *J. Anal. Chem.* 2016. Vol. 71. N 6. P 554 – 560.
6. Tsykin A. M., Monakhova Yu. B., Kurchatkin S. P., Mushtakova S. P. Chemometric and IR spectroscopic analysis of adhesive tapes / *Analit. Kontrol'*. 2013. Vol. 17. N 3. P. 339 – 344 [in Russian].
7. Monakhova Yu. B., Mushtakova S. P. Application of MATLAB package for the automation of the chemometric processing of spectrometric signals in the analysis of complex mixtures / *J. Anal. Chem.* 2016. Vol. 71. N 8. P. 759 – 767. DOI: 10.7868/S004445021606013X.
8. Chichvarin A. V., Igumenova T. I., Krakht L. N. The study of infrared spectra of films of rubber in the presence of nano-sized modifiers of the type interpretation of the results based on the chemometric approach / *Fundament. Issl.* 2011. N 12 – 1. P. 194 – 198 [in Russian].
9. Balyklova K. S., Rodionova O. E., Titov A. V., Sadchikov N. P. A study of tablets using portable and laboratory NIR spectrometer / *Vestnik Roszdravнадзора.* 2015. N 4. P. 65 – 71 [in Russian].
10. Balyklova K. S., Titov A. V., Sadchikov N. P., et al. Analysis of tablets of acetylsalicylic acid by the method of NIR-spectroscopy / *Vestn. Roszdravнадзора.* 2013. N 2. P. 62 – 65 [in Russian].
11. Li Zh., Nie Ch., Wei Ch., et al. Comparison of four chemometric techniques for estimating leaf nitrogen concentrations in winter wheat (*triticum aestivum*) based on hyperspectral features / *J. Appl. Spectrosc.* 2016. Vol. 8. N 2. P. 262 – 269. DOI: 10.1007/s10812-016-0276-3.
12. Burukina P. A., Vlasova I. V., Spiridonova K. A. Application of chemometric algorithms in spectrophotometric analysis of mixtures of analytes with similar spectra of absorption / *Analit. Kontrol'*. 2013. Vol. 17. N 3. P. 333 – 338 [in Russian].
13. Budko E. V., Yampolsky L. M., Eltsova N. O. Computational and graphical method of thermograms analysis and its application for the characterization of pure substances / *Usp. Sovr. Estestvozn.* 2016. N 4. P. 13 – 17 [in Russian].
14. Eltsova N. O., Budko E. V., Yampolsky L. M., Kulikov L. A. HPLC-study of the components interaction in the system “naproxen – pheniramine maleate” / *Sorbts. Khromatogr. Prots.* 2016. Vol. 16. N 5. P. 719 – 723 [in Russian].