

Зміст

До 70-річчя від дня народження проф. Маслової Наталії Федорівни.....	5
До 70-річчя від дня народження проф. Гризодуба Олександра Івановича.....	7
<u>Міжнародні конгреси, семінари, виставки</u>	
<i>Воловик Н. В., Леонтьєв Д. А., Леонтьєв Д. Д.</i>	
III Міжнародна конференція з академічних і промислових інновацій у фармації, медицині та біології Innporharm 3, 22-23 жовтня 2018 р., Гоа, Індія.....	9
<i>Котова Е. Е., Котов С. А.</i>	
IX Міжнародна фармацевтична конференція «Наука і практика 2018», 7-11 листопада 2018 р., м. Каунас, Литва	12
<u>До введення у дію Державної Фармакопеї України</u>	
<i>Тимченко О. В., Котов А. Г.</i>	
Огляд законодавчих змін у сфері забезпечення якості дієтичних добавок в Україні.....	15
<u>Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості</u>	
<i>Леонтьєв Д. А., Гризодуб О. І., Іванов Л. В., Бевз О. В., Ващенко О. В., Воловик Н. В.</i>	
Застосування математичної моделі для опису термограм з метою визначення часу закінчення висушування: перспективи використання для атестації стандартних зразків	25
<u>Фармакологічні дослідження</u>	
<i>Нікітіна Н. С., Маслова Н. Ф., Леонтьєва Т. Л., Котляр В. О.</i>	
Вивчення нешкідливості препарату «Метфогран», капсули кишковорозчинні.....	33
<i>Цубанова Н. А., Бердник О. Г.</i>	
Гістологічні дослідження впливу комплексної антидіабетичної композиції на стан печінки в щурів на тлі експериментального діабету	40
<u>Дискусійний форум</u>	
<i>Сур С. В.</i>	
Роль і функції Державної Фармакопеї України у фармацевтичному секторі України на сучасному етапі. Нові можливі напрями співпраці з українськими фармацевтичними компаніями	51
<u>Виправлення та доповнення</u>	
Кількісне визначення й однорідність дозованих одиниць: ефекти неоднорідності та забезпечення якості	59

-
- Рецензенти: к. фарм. н., ст. н. с. Дмитрієва М. В.; д. фарм. н., професор Георгіянц В. А.; д. х. н., професор Гризодуб О. І.; д. фарм. н., ст. н. с. Леонтьєв Д. А.; д. б. н., професор Маслова Н. Ф.; к. е. н. Останіна Н. В.; к. фарм. н. Ханін Д. А.; д. фарм. н., професор Штриголь С. Ю.
 - Випуск підготували: Воловик Н. В., Саматов Р. С., Боярська В. О., Лук'янова І. С., Лук'янова О. С.
 - Рекомендовано до друку вченою радою ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», протокол № 6 від 11.12.2018.
 - Підписано до друку 24.12.18. Тираж 500 прим.

Содержание

К 70-летию со дня рождения Масловой Натальи Федоровны.....	5
К 70-летию со дня рождения Гризодуба Александра Ивановича	7
<u>Международные конгрессы, семинары, выставки</u>	
<i>Воловик Н. В., Леонтьев Д. А., Леонтьев Д. Д.</i>	
3-я Международная конференция по академическим и промышленным инновациям в фармации, медицине и биологии «Innopharm 3», 22-23 октября 2018 г., Гоа, Индия.....	9
<i>Котова Э. Э., Котов С. А.</i>	
IX международная фармацевтическая конференция «Наука и практика 2018», 7-11 ноября 2018 г., г. Каунас, Литва.....	12
<u>К введению в действие Государственной Фармакопеи Украины</u>	
<i>Тимченко О. В., Котов А. Г.</i>	
Обзор законодательных изменений в области обеспечения качества диетических добавок в Украине.....	15
<u>Стандартизация лекарственных средств и валидация методик контроля качества</u>	
<i>Леонтьев Д. А., Гризодуб А. И., Иванов Л. В., Бевз Е. В., Ващенко О. В., Воловик Н. В.</i>	
Применение математической модели для описания термограмм с целью определения времени окончания высушивания: перспективы использования для аттестации стандартных образцов.....	25
<u>Фармакологические исследования</u>	
<i>Никитина Н. С., Маслова Н. Ф., Леонтьева Т. А., Котляр В. А.</i>	
Изучение безвредности препарата «Метфогран», капсулы кишечнорастворимые.....	33
<i>Цубанова Н. А., Бердник О. Г.</i>	
Гистологическое исследование влияния комплексной антидиабетической композиции на состояние печени у крыс на фоне экспериментального диабета.....	40
<u>Дискуссионный форум</u>	
<i>Сур С. В.</i>	
Роль и функции Государственной Фармакопеи Украины в фармацевтическом секторе Украины на современном этапе. Новые возможные направления сотрудничества с украинскими фармацевтическими компаниями	51
<u>Исправления и дополнения</u>	
Количественное определение и однородность дозированных единиц: эффекты неоднородности и обеспечение качества.....	59

Стандартизація лікарських засобів і валідація методик контролю якості

УДК 510.598:543.573:53.089.68

Леонтьев Д. А., Гризодуб А. И., Иванов Л. В., Бевз Е. В., Ващенко О. В., Воловик Н. В.
Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», Харьков, Украина
Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина
НТУ «Харьковский политехнический институт», Харьков, Украина
Институт скинтилляционных материалов НАНУ, Харьков, Украина

Применение математической модели для описания термограмм с целью определения времени окончания высушивания: перспективы использования для аттестации стандартных образцов

Термогравиметрический анализ (ТГА) применяется для аттестации фармакопейных стандартных образцов (ФСО), что предъявляет высокие метрологические требования к результатам анализа. Важнейшим фактором, влияющим на корректность результатов анализа методом ТГА, является время высушивания. На основе математической модели возможно разработать статистически обоснованную процедуру определения окончания высушивания. Насколько нам известно, ранее описание термограмм с использованием математической модели для установления окончания времени высушивания не проводилось. Целью данной работы является описание термограмм математической моделью, разработка статистически обоснованной процедуры определения времени окончания высушивания и экспериментальная проверка разработанного подхода. Для проведения исследований использовали следующие фармацевтические субстанции: метилцеллюлозу (Aldrich), дексаметазона натрия фосфат (ФСО ГФУ), фенипвериния бромид (ФСО ГФУ) и кальция оксалат моногидрат, полученный по методу Каха. Термогравиметрический анализ проводили с помощью термоаналитической установки Mettler TA 3000. Для описания термограммы предлагается уравнение, представляющее комбинацию гиперболы и прямой. Для нахождения эмпирических коэффициентов использовали нелинейный метод наименьших квадратов. Коэффициенты значимы для всех исследованных соединений. Величины обобщенного индекса корреляции во всех случаях выше 0.9 и значимы на уровне выше 0.999. Однако, начиная с некоторого времени, вклад гиперболического члена становится незначимым по сравнению с линейным членом. Поэтому для конечной части термограммы предложено использовать предельную форму уравнения. Окончанием высушивания предложено считать время, когда угловой коэффициент линейного участка становится статистически незначимым по отношению к нулю. Предложенный подход работает робастно для исследованных фармацевтических субстанций. Для использованного рабочего места интервал для линейного участка термограммы из числа точек от 60 до 90 позволял корректно детектировать окончание высушивания. Ширину интервала, который используется для детектирования временкончания высушивания, целесообразно верифицировать для каждого рабочего места.

Ключевые слова: летучие вещества, термогравиметрический анализ, время высушивания, математическая модель.

UDC 510.598: 543.573: 53.089.68

Leontiev D. A., Gryzodub O. I., Ivanov L. V., Bevz O. V., Vashchenko O. V., Volovyk N. V.
Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine
National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute», Kharkiv, Ukraine
Institute for Scintillation Materials of NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

The use of a mathematical model to describe thermograms to determine the drying end time: prospects for use in reference standards certification

Thermogravimetric analysis (TGA) is used for certification of reference standards (RS), which imposes high metrological requirements on the analysis results. The drying time is a crucial factor affecting the correctness of TGA analysis results. With the use of a mathematical model, a statistically valid procedure for determining the drying end can be developed. To the best of our knowledge, thermograms have not been yet described by a mathematical model to establish the drying end time. The objective of this work is to describe thermograms by a mathematical model, develop a statistically sound procedure for determining the drying end time and experimentally test the developed approach. The pharmaceutical substances of methylcellulose (Aldrich), dexamethasone sodium phosphate (RS of the State Pharmacopoeia of Ukraine), fempiverinium bromide (RS of the State Pharmacopoeia of Ukraine) and calcium oxalate monohydrate (CaHA) were used for the study. Thermogravimetric analysis was performed on a Mettler TA 3000. We propose an equation that represents a combination of a hyperbola and a straight line to describe a thermogram. A nonlinear least squares method was used to find empirical coefficients. The coefficients were significant for all studied substances. The generalised correlation index values exceeded 0.9 in all cases and were significant when greater than 0.999. However, starting from a particular time, the contribution of the hyperbolic term became negligible compared with the linear term. Therefore, for the final part of the thermogram, we propose to use the limiting form of the equation. We consider the time when the slope of the linear part becomes statistically insignificant to be the drying end. The proposed approach was proven robust for the studied pharmaceutical substances. For the used workplace, the interval of 60 to 90 points of the linear

part of the thermogram allowed us to detect the end of drying correctly. The width of the interval used to determine the drying end time is advisable to verify for each workplace.

Keywords: volatile impurities, thermogravimetric analysis, drying time, mathematical model.

УДК 510.598: 543.573: 53.089.68

Леонтьев Д. А., Гризодуб О. І., Иванов Л. В., Бевз О. В., Ващенко О. В., Воловик Н. В.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

НТУ «Харківський політехнічний інститут», Харків, Україна

Інститут сцинтиляційних матеріалів НАНУ, Харків, Україна

Застосування математичної моделі для опису термограм з метою визначення часу закінчення висушування: перспективи використання для атестації стандартних зразків

Термогравіметричний аналіз (ТГА) застосовується для атестації фармакопейних стандартних зразків (ФСЗ), що висуває високі метрологічні вимоги до результатів аналізу. Найважливішим фактором, що впливає на коректність результатів аналізу методом ТГА, є час висушування. На основі математичної моделі можливо розробити статистично обґрунтовану процедуру визначення закінчення висушування. Наскільки нам відомо, раніше опис термограм з використанням математичної моделі для встановлення закінчення часу висушування не проводився. Метою цієї роботи є опис термограм математичною моделлю, розробка статистично обґрунтованої процедури визначення часу закінчення висушування і експериментальна перевірка розробленого підходу. Для проведення досліджень використовували такі фармацевтичні субстанції: метилцелюлозу (Aldrich), дексаметазону натрію фосфат (ФСЗ ДФУ), фенпіверинію бромід (ФСЗ ДФУ) і кальцію оксалат моногідрат, отриманий методом Каха. Термогравіметричний аналіз проводили за допомогою термоаналітичної установки Mettler TA 3000. Для опису термограми пропонується рівняння, що є комбінацією гіперболи і прямої. Для знаходження емпіричних коефіцієнтів використовували нелінійний метод найменших квадратів. Коефіцієнти значущі для всіх досліджених сполук. Величини узагальненого індексу кореляції в усіх випадках вище 0.9 і значущі на рівні, вищому за 0.999. Однак, починаючи з деякого часу, внесок гіперболічного члена стає незначущим порівнюючи з лінійним членом. Тому для кінцевої частини термограми запропоновано використовувати граничну форму рівняння. Закінченням висушування запропоновано вважати час, коли кутовий коефіцієнт лінійної частини стає статистично незначущим відносно нуля. Запропонований підхід є робастним для досліджених фармацевтичних субстанцій. Для використаного робочого місця інтервал для лінійної частини термограми з числа точок від 60 до 90 дозволяв коректно детектувати закінчення висушування. Ширину інтервалу, який використовується для детектування часу закінчення висушування, доцільно верифікувати для кожного робочого місця.

Ключові слова: леткі речовини, термогравіметричний аналіз, час висушування, математична модель.

Введение

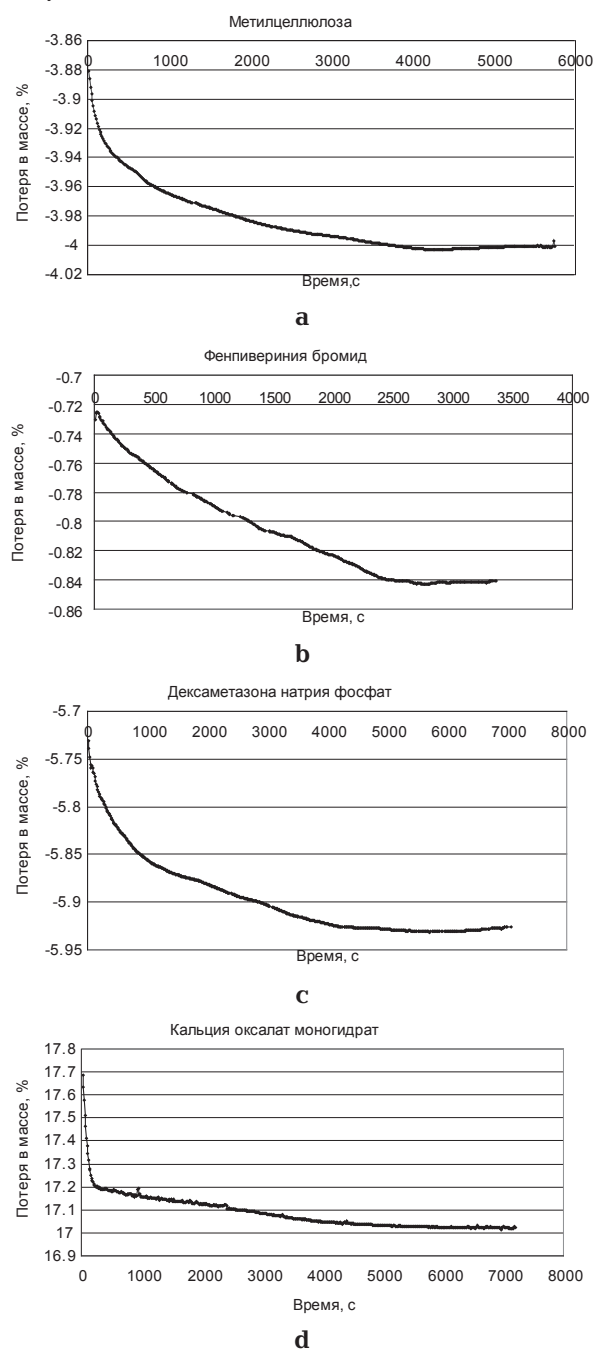
Термогравіметрический анализ (ТГА) является важным методом анализа, который в фармацевтическом анализе применяют, в частности, для количественного определения содержания летучих веществ (ЛВ). Спецификой ТГА по сравнению с другими методами анализа является возможность использования очень маленьких навесок. Поэтому его часто используют для контроля качества лекарственных средств, содержащих очень дорогие субстанции или в других обоснованных случаях. Так, в соответствии с монографиями Европейской Фармакопеи (ЕФ) на субстанции, ТГА применяют для анализа субстанций Vinblastine sulfate, Vincristine sulfate, Glycerol monostearate, Calcipotriol monohydrate, Magnesium stearate [1], а в соответствии с монографиями Фармакопеи США — для анализа субстанций Azithromycin, Amiloride Hydrochloride, Doxercalciferol, Risedronate sodium, Fingolimod hydrochloride [2]. Также метод ТГА применяют для аттестации стандартных образцов (СО), например для изучения однородности на уровне небольших навесок СО, которые используют в методике анализа (в случае когда ЛВ являются маркером для неоднородности) [3], а также для присвоения аттестованного значения СО (X_{Att}) [4]. Использование ТГА для аттестации СО приводит к высоким метрологическим требованиям

к результатам анализа. От корректности определения содержания ЛВ зависит и само значение X_{Att} и его неопределенность (Δ_{RS}).

Для того чтобы на основании результатов количественных анализов принимать решения с достаточной надежностью о соответствии лекарственного средства (ЛС) спецификациям или использовать результаты определения содержания ЛВ для присвоения аттестованного значения СО, необходимо контролировать неопределенность результатов анализа [5]. В случае рутинного анализа в лаборатории фармацевтического предприятия гарантом приемлемой неопределенности является процедура валидации аналитической методики для определенного объекта анализа. Валидация, в свою очередь, опирается на использование хорошо охарактеризованных СО, для которых известно X_{Att} (принимается как истинное значение содержания) [6], с учетом того, что неопределенность для X_{Att} (Δ_{RS}) должна быть незначима по отношению к решаемой задаче [7].

Однако данная ситуация не всегда может быть реализована в фармацевтическом секторе. Например, возможна ситуация, когда контрольные лаборатории выполняют анализ впервые и больше не выполняют его никогда. При этом они должны представить надежный результат в ограниченный период времени. Следовательно-

Рисунок 1



Типичные термограммы исследованных образцов:

a — метилцеллюлозы, *b* — фенпивериния бромида, *c* — дексаметазона натрия фосфата, *d* — кальция оксалата моногидрата.

но, для таких задач валидация в полном объеме принципиально не может быть реализована. В таком случае краеугольным звеном обеспечения корректности результатов анализа является использование СО, предназначенных для конкретной аналитической задачи [8]. Отметим, что такая ситуация фактически приводит

к изменению концепции обеспечения качества результатов анализа: основной упор делается на контроль качества результатов непосредственно в процессе анализа, а не на этапе предшествующей выполнению анализа валидации. Например, это может быть использование двух испытываемых образцов, использование метода добавок и т. д. — т. е. использование в каждом анализе процедур контроля качества, которые в рутинном анализе должны использоваться 1 раз на 20 анализов или реже [9]. Отметим, что при этом существенно возрастает роль контроля неопределенности результатов анализа.

При аттестации СО классическая модель обеспечения качества результатов анализа путем валидации также не может быть реализована. Ситуация осложняется тем, что в подавляющем большинстве случаев отсутствует СО, предназначенный для этой задачи, т. к. он находится в процессе аттестации.

Поэтому в случае применения ТГА для аттестации СО, а также в случае выполнения любого единичного испытания (в противоположность рутинному) необходимо максимально использовать процедуры обеспечения качества результатов анализа непосредственно в процессе анализа. Для ТГА важнейшим фактором, влияющим на корректность результатов анализа, является время высушивания — собственно, определение времени окончания высушивания (ОВ). Даже небольшой дрейф в течение длительного времени может привести к значительной суммарной потере в массе. Однако необоснованно длительное время высушивания может привести к изменениям в характеристиках оборудования или образца и, как следствие, к некорректности получаемых результатов. С другой стороны, недостаточно длительное высушивание может приводить к занижению результата определения ЛВ.

Задача корректного определения времени ОВ может быть решена путем описания термограммы математической моделью. На основе математической модели возможно разработать статистически обоснованную процедуру определения ОВ.

Насколько нам известно, ранее описание термограмм с использованием математической модели с целью установления ОВ не выполнялось.

Таким образом, целью нашей работы является описание термограмм подходящей математической моделью, разработка статистически обоснованной процедуры определения времени ОВ и экспериментальная проверка разработанного подхода.

Материалы и методы

Для проведения исследований были выбраны следующие объекты: метилцеллюлоза (Aldrich, с. 06922DU), дексаметазона натрия фосфат (ФСО ГФУ, с. 4), фенпивериния бромид (ФСО ГФУ, с. 6) и кальция оксалат моногидрат, полученный в лабораторных условиях по методу Каха [10]. Термогравиметрический анализ проводили с помощью термоаналитической установки Mettler TA 3000.

Результаты и их обсуждение

Результаты потери в массе при высушивании представлены в процентах от исходной массы образца. Время высушивания приведено в секундах.

Зависимости потери в массе исследованных образцов от времени нагрева (кривые ТГА, или термограммы) представлены на Рис. 1.

1. Математическое описание экспериментальных термограмм

Из приведенных термограмм можно видеть, что процессы, протекающие в определенном веществе при потере ЛВ, имеют очень разную кинетику. Эта кинетика определяется многими факторами, например тем, в какой форме находятся летучие примеси (на примере воды) [10]: кристаллизационная вода (энергия связи зависит от кристаллической модификации), окклюзионная вода, гигроскопическая вода. Также на кинетику высвобождения должны влиять физические свойства образца, такие как степень дисперсности, площадь поверхности и т. д. Действительно, для различных серий исследованных веществ, в частности фенпивериния бромида и дексаметазона натрия фосфата, нами

были получены данные, показывающие, что ОВ достигается при существенно различных температурах или разные серии образцов одних и тех же веществ проявляют различные характеристики по однородности содержания ЛВ.

Термограмма отражает суперпозицию всех физических процессов удаления ЛВ. При определении содержания ЛВ для практических целей контроля качества лекарственных средств в подавляющем большинстве случаев не имеется достаточной информации об испытуемом образце, чтобы основывать математическое описание термограммы на физической модели протекающих процессов. Мы также можем не принимать во внимание природу ЛВ, которая обуславливает физический механизм процесса. Все это делает невозможным и ненужным интегрирование математического описания с физической моделью процесса.

С другой стороны, одновременное протекание нескольких процессов делает термограммы достаточно схожими, независимо от природы исследуемого образца. Поэтому потенциально возможно описание термограммы единой математической моделью. Необходимо отметить, что с точки зрения определения ОВ интерес представляет не вся термограмма, а лишь ее завершающая часть.

Процесс высушивания протекает вначале быстро, затем замедляется и при отсутствии артефактов (например, пиролиз или испарение основного вещества) выходит на прямую линию, параллельную оси X. Поэтому для описания термограммы целесообразно использовать комбинацию гиперболы и прямой:

Таблица 1

Результаты обработки экспериментальных данных с помощью нелинейного метода наименьших квадратов

Наименование параметра	Метилцеллюлоза	Фенпивериния бромид	Дексаметазона натрия фосфат	Кальция оксалат моногидрат
Диапазон величин Y, %	-3.8808; -4.0004	-0.7203; -0.8405	-5.7310; -5.9265	-0.3998; -4.1502
Диапазон величин X, с	12; 5772	7; 3360	12; 7080	12; 7200
Количество точек	476	437	558	600
A	-3.9553	-0.7525	-5.842	-3.313
s_a	0.00091	0.00086	0.0015	0.011
B	1.621	0.413	2.617	50.74
s_b	0.093	0.049	0.167	1.24
K	-1.05×10^{-5}	-3.25×10^{-5}	-1.64×10^{-5}	-1.43×10^{-4}
s_k	2.7×10^{-7}	4.2×10^{-7}	3.7×10^{-7}	2.5×10^{-6}
Остаточное s_0	0.0092	0.0083	0.0167	0.123
Индекс корреляции R_c	0.917	0.971	0.916	0.958

Примечания:

s_a, s_b, s_k — стандартные отклонения коэффициентов уравнения (1);

s_0 — остаточное отклонение.

$$Y = a + \frac{b}{X} + k \times X. \quad (1)$$

Здесь a, b, k — некоторые эмпирические коэффициенты, которые находят с использованием нелинейного метода наименьших квадратов [11]. Результаты описания экспериментальных данных (Рис. 1) уравнением (1) для исследуемых соединений представлены в Табл. 1.

Как видно из Табл. 1, зависимость потери в массе образца (Y) от времени (X) достаточно хорошо описывается соотношением (1). При этом все коэффициенты уравнения (1) значимы для всех исследованных соединений. Величины обобщенного индекса корреляции R_c во всех случаях выше 0.9 и значимы на уровне выше 0.999 [12].

Данное уравнение, в принципе, может быть использовано для нахождения времени окончания высушивания (X_{end}).

Указанный подход, однако, имеет серьезный недостаток. При нахождении коэффициентов уравнения (1) очень большую роль играют начальные точки с малым временем высушивания, которые имеют очень большую неопределенность и не представляют интереса для нахождения X_{end} . И, наоборот, наиболее важные конечные точки с большим временем высушивания мало влияют на нахождение коэффициентов уравнения (1). Поэтому для нахождения X_{end} целесообразно использовать предельную форму данного уравнения.

2. Предельная форма уравнения (1)

Начиная с некоторой величины X_{crit} , вклад гиперболического члена b/X становится незначимым по сравнению с линейным членом $k \times X$. Если считать, что гиперболический член должен быть незначимым на уровне систематической погрешности, то, в соответствии с рекомендациями ГФУ [12], это означает, что:

$$\frac{|b|}{X_{crit}} \leq 0.10 \times |k| \times X_{crit}. \quad (2)$$

Из соотношения (2) можно получить требования к X_{crit} :

$$X_{crit} \geq \sqrt{\frac{|b|}{|k| \times 0.10}} = \sqrt{\frac{10 \times |b|}{|k|}}. \quad (3)$$

Величины X_{crit} , рассчитанные по соотношению (3), представлены в Табл. 2. Как видно из Табл. 2, они достаточно сильно различаются для исследованных соединений — от 356 с (для фенпивериния бромид) до 1884 с (для кальция оксалата моногидрата). Столь раннее детектирование незначимости гиперболического члена

для фенпивериния бромид объясняется тем, что на участке, соответствующем окончанию высушивания, термограмма фактически представлена комбинацией двух прямых линий: сначала — линией с большим углом наклона и затем — линией, параллельной оси X .

При $X \geq X_{crit}$ для аппроксимации экспериментальной кривой (1) можно использовать прямую:

$$Y = a_1 + k_1 \times X, \quad X \geq X_{crit}. \quad (4)$$

3. Процедура определения времени окончания высушивания

При $X_1 > X_{crit}$ для каждого временного интервала $[X_1, X_n]$, состоящего из n точек, параметры прямой (4) различаются. Сдвигая этот интервал $\Delta X = X_n - X_1$ по оси времени X , мы получаем набор величин k_1 . По мере роста времени X абсолютное значение величины k_1 уменьшается, стремясь к нулю. Окончанием высушивания можно считать такое время X_{end} , когда коэффициент k_1 становится статистически незначимо отличающимся от нуля, т. е.:

$$|k_1(X_{end})| < t_{0.95, n-1} \times s_{k_1}, \text{ или } |k_1(X_{end})| < \Delta_{k_1}. \quad (5)$$

Здесь $t_{0.95, n-1}$ — односторонний коэффициент Стьюдента для односторонней вероятности 0.95 и числа степеней свободы $(n - 1)$.

В данном случае используется односторонний коэффициент Стьюдента, поскольку коэффициент k_1 может отклоняться от нуля как в большую, так и в меньшую сторону, но не в обе стороны одновременно. Использование в данном случае двустороннего коэффициента Стьюдента соответствует уровню надежности 97.5 %, а не 95 % [5].

За X_{end} принимают середину конечного интервала оптимизации $[X_1, X_n]$, т. е.:

$$X_{end} = X_1 + \Delta X / 2, \quad \Delta X = X_n - X_1 = n \times \Delta t. \quad (6)$$

Здесь Δt — интервал времени между точками. Поскольку Δt фиксировано, то число точек n и ширина интервала ΔX эквивалентны.

Неопределенность потери в массе Y_{end} на конечном этапе процесса оптимизации можно оценить по соотношению:

$$\Delta Y = k_1 (X_{end} = X_n) \times \Delta X. \quad (7)$$

В качестве минимального числа точек было выбрано $n = 30$, при котором метрологические характеристики уже близки к генеральным значениям. Для оптимизации предложенной процедуры расчеты проводились также для $n = 60, 90$ и 120 .

Для разного числа точек угловой коэффициент k_1 и его доверительный интервал для прямой (4), рассчитанные для интервала, когда неравенство (5) выполнилось (т. е. когда было

определено время ОВ), представлены в Табл. 2 (расчеты проводили, начиная от времени высушивания $X > X_{crit}$). Неопределенность определения ЛВ (ΔY , уравнение 7), потеря в массе Y_{end} для разного числа точек n , а также сопоставление результатов расчета времени ОВ и конечной потери в массе при высушивании для различного числа точек прямой (4) представлены в Табл. 3.

4. Обсуждение результатов

Из Табл. 2 и 3 видно, что для метилцеллюлозы, фенпивериния бромид и дексаметазона натрия фосфата ширина интервала (т. е. количество точек n) не влияет на конечное значение потери в массе при высушивании Y_{end} (отметим,

что именно она представляет интерес): найденные величины Y_{end} в рамках неопределенности ΔY_{end} не отличаются друг от друга.

В случае же кальция оксалата моногидрата ситуация другая. Данная термограмма «проблемная» — имеет сложную структуру данных вблизи ОВ. По-видимому, это происходит из-за присутствия примесной структуры, для которой высвобождение связанной воды особенно затруднено. Поэтому после фазы «быстрой» потери массы дальнейшая потеря массы для образца кальция оксалата моногидрата происходит линейно, с весьма небольшим отрицательным углом наклона и в течение длительного времени. Затем, при достижении ОВ, процесс мож-

Таблица 2

Результаты расчетов времени ОВ в соответствии с уравнением (4) для различного числа точек

Объект анализа	Метилцеллюлоза	Фенпивериния бромид	Дексаметазона натрия фосфат	Кальция оксалата моногидрат
X_{crit} с	1243	356	1263	1884
Диапазон величин X , с	12; 5772	7; 3360	12; 7080	12; 720
$n = 30$				
X_{end} с	4320	2758	5784	Детектируется некорректно
k_I	$-5.1e^{-07}$	$-1.19e^{-06}$	$-2.1e^{-07}$	—
Δ_{kI}	$6.3e^{-07}$	$2.4e^{-06}$	$2.9e^{-07}$	—
$n = 60$				
X_{end} с	4332	2800	5820	6216
k_I	$-3.9e^{-07}$	$-1.05e^{-06}$	$-2.2e^{-07}$	$-1.19e^{-05}$
Δ_{kI}	$4.9e^{-07}$	$1.41e^{-06}$	$3.4e^{-07}$	$1.30e^{-05}$
$n = 90$				
X_{end} с	4380	2849	5796	6264
k_I	$-3.8e^{-07}$	$-6.7e^{-07}$	$-2.0e^{-07}$	$-8.4e^{-06}$
Δ_{kI}	$4.1e^{-07}$	$8.0e^{-07}$	$2.9e^{-07}$	$8.8e^{-06}$
$n = 120$				
X_{end} с	4428	2898	5772	Не определяется
k_I	$-3.5e^{-07}$	$-4.7e^{-07}$	$-2.7e^{-07}$	—
Δ_{kI}	$3.7e^{-07}$	$2.8e^{-07}$	$2.8e^{-07}$	—

Таблица 3

Сопоставление времени окончания высушивания и конечной потери в массе для разного числа точек прямой (4)

n	Метилцеллюлоза		Фенпивериния бромид		Дексаметазона натрия фосфат		Кальция оксалат моногидрат	
	X_{end} с	Y_{end} %	X_{end} с	Y_{end} %	X_{end} с	Y_{end} %	X_{end} с	Y_{end} %
30	4320	-4.00303	2758	-0.84289	5784	-5.93107	—	—
ΔY_{end}		0.00019		0.00043		0.00007		
60	4332	-4.00307	2800	-0.84269	5820	-5.93107	6216	-4.14461
ΔY_{end}		0.00028		0.00076		0.00016		0.0086
90	4380	-4.00309	2849	-0.84195	5796	-5.93107	6264	-4.15024
ΔY_{end}		0.00042		0.00072		0.00021		0.0091
120	4428	-4.00286	2898	-0.84171	5772	-5.93115	Нет	—
ΔY_{end}		0.00051		0.00067		0.00039		—

но описать прямой, параллельной оси X . Из-за большого уровня шума ОВ для 30 точек детектируется некорректно: сначала для $X = 2232$, при повторном старте процедуры с этой точки для $X = 4272$ и при старте с этой точки время ОВ не детектируется. Для 120 точек время ОВ не детектируется вообще. Число точек 60 и 90 дает корректные и практически одинаковые результаты (величины Y_{end} , в рамках неопределенности ΔY_{end} , не отличаются друг от друга). Необходимо отметить, что используемый в процедуре интервал фактически выступает в роли фильтра, который сглаживает шум. Расширение интервала усиливает сглаживание. Поэтому для термограммы с кальция оксалатом моногидратом интервал в 30 точек недостаточен для эффективного сглаживания шума. Интервал в 60-90 точек работает корректно. Для интервала 120 точек, возможно, в конце процесса высушивания просто не хватает данных для корректного детектирования ОВ (для $n = 120$ диапазон времен составляет в конце термограммы 5760-7200 с).

Таким образом, на основании экспериментальных данных можно рекомендовать число точек $n = 60$.

По-видимому, ширину интервала, который используется для детектирования времени окончания высушивания, необходимо верифицировать для каждого рабочего места, т. к. он определяется характеристиками прибора, его состоянием и другими условиями (например, стабильностью напряжения в сети).

Алгоритм процедуры определения окончания высушивания можно сформулировать следующим образом:

Описывают экспериментальную термограмму с помощью функции (1).

По соотношению (3) находят критическое время X_{crit} .

Задавая число точек $n = 60$, для набора интервалов $[X_1, X_n]$ ($X_1 \geq X_{crit}$) находят параметры прямой (4).

По соотношению (5) находят время ОВ X_{end} .

Выводы

Впервые предложена математическая модель описания участка термограммы, соответствующего окончанию высушивания.

Впервые предложена статистически обоснованная процедура определения времени окончания высушивания, которая опирается на математическую модель описания участка термограммы, соответствующего окончанию высушивания.

Для четырех образцов органической природы показано, что предложенный подход определения времени окончания высушивания работает робастно, в том числе для осложненных случаев.

Ширину интервала, который используется для детектирования времени окончания высушивания, целесообразно верифицировать для каждого рабочего места, т. к. данный интервал определяется характеристиками прибора, его состоянием и другими условиями (например, стабильностью напряжения в сети).

Для термоаналитической установки Mettler TA 3000 в лаборатории Института сцинтилляционных материалов НАНУ использование интервала из $n = 60 \div 90$ точек дало корректные результаты для всех случаев, и может быть рекомендовано как значение, используемое по умолчанию.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. 9th ed, Vol. 6. — European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). — Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2018. — 4016 p.
2. USP 41 — NF 36. — The United States Pharmacopoeia and National Formulary 2018. — United States Pharmacopoeial Convention Inc., USA, November 2017. — 8200 p.
3. Леонтьев Д.А. Изучение возможности применения термogravиметрического анализа для определения летучих примесей для аттестации стандартных образцов / Д.А. Леонтьев, Н.В. Воловик, Е.В. Бевз и др. // ScienceRise: Pharmaceutical Science. — 2016. — С. 10–15.
4. Nogueira R. Determination of Volatiles in Pharmaceutical Certified Reference Materials / R. Nogueira, S.M. Queiroz, G.B. Silva et al. // J. Braz. Chem. Soc. — 2012. — P. 1636–1646.
5. Silva R.B., Williams A. (Eds). Eurachem/CITAC Guide: Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement, (1st ed., 2015). Available from: www.eurachem.org.
6. Technical Guide for the Elaboration of Monographs. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. — 7th ed. — Strasbourg, France: [s.n.], 2015. — 67 p.
7. Леонтьев Д.А. Перегляд національної частини Загального тексту Державної Фармакопеї України «5.12. Стандарти зразки» / Д.А. Леонтьев, О.І.Гриздуб, Н.В. Воловик // Фармаком. — 2016. — № 4. — С. 16–20.
8. General document PA/PH/OMCL (13) 82 2R validation of analytical procedures, European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare, OMCL Network of the Council of Europe, Strasbourg, February 2014. Available from: <http://www.edqm.eu>.
9. Assuring the quality of test results. ORA LABORATORY PROCEDURE. Food and Drug Administration. Document No ORA — LAB 5.9. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/scienceresearch/fieldscience/laboratorymanual/ucm092168.pdf>
10. Sandell E.B. Studies in Coprecipitation. III. The Water Content of Calcium Oxalate Monohydrate / E.B. Sandell, I.M. Kolthoff // J. Phys. Chem. — 1933. — № 37 (2). — P. 153–170.
11. Gill P.E. Nonlinear least squares and nonlinearly constrained optimization / P.E. Gill, W. Murray // Numerical Analysis. Lecture Notes in Mathematics. — Springer, Berlin, Heidelberg, 1976. — Vol. 506. — P. 134-147.
12. Гриздуб А.И. Пересмотр общего текста 5.3.N.1. Статистический анализ результатов химического эксперимента для включения в Дополнение 2 Государственной Фармакопеи Украины 2-го издания / А.И. Гриздуб, Д.А. Леонтьев,

М.В. Дмитриева, Н.В. Воловик // Фармаком. — 2018. — № 1. — С. 9–15.

Леонтьев Дмитрий Анатольевич. Д. фарм. н. (2016). Начальник отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Профессор кафедры фармацевтической химии Национального фармацевтического университета. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.

Leontiev Dmytro Anatoliiovych. PhD in Pharmacy (2016), Head of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry at National University of Pharmacy. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.

Леонтьев Дмитро Анатолійович. Д. фарм. н. (2016). Начальник відділу валидації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Професор кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету. ORCID iD: 0000-0003-1129-8749.

Гризодуб Александр Иванович. Д. х. н. (1990), профессор (1996). Гл. науч. сотр., директор ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.

Gryzodub Oleksandr Ivanovych. PhD in Chemistry (1990), Full Professor (1996). Chief Scientific Officer, Director at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.

Гризодуб Олександр Іванович. Д. х. н. (1990), професор (1996). Головний н. с., директор ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». ORCID iD: 0000-0002-6029-7825.

Иванов Лев Вадимович. Старший преподаватель кафедры программной инженерии и информационных технологий управления НТУ «ХПИ». ORCID iD: 0000-0002-8178-2248.

Ivanov Lev Vadimovich. Senior lecturer of the Department of Software Engineering and Management Information Technologies at National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute». ORCID iD: 0000-0002-8178-2248.

Иванов Лев Вадимович. Старший викладач кафедри програмної інженерії та інформаційних

технологій управління НТУ «ХПІ». ID ORCID iD: 0000-0002-8178-2248.

Без Елена Валерьевна. Мл. науч. сотр. отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». Ассистент кафедры медицинской химии Национального фармацевтического университета. ORCID iD: 0000-0002-7695-3612.

Bezv Olena Valeriivna. Junior Research Fellow of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. Assistant of the Department of Medicinal Chemistry at National University of Pharmacy. ORCID iD: 0000-0002-7695-3612.

Без Олена Валеріївна. Мол. н. с. відділу валидації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Асистент кафедри медичної хімії Національного фармацевтичного університету. ORCID iD: 0000-0002-7695-3612.

Ващенко Ольга Валерьевна. К. ф.-м. н. (2001), ст. науч. сотр. Института сцинтилляционных материалов НАНУ. ORCID iD: 0000-0002-7447-9080.

Vashchenko Olga Valeriivna. PhD in Physics and Mathematics (2001). Senior Research Fellow at Institute for Scintillation Materials of NAS of Ukraine. ORCID iD: 0000-0002-7447-9080.

Ващенко Ольга Валеріївна. К. ф.-м. н. (2001), ст. н. с. Інституту сцинтиляційних матеріалів НАНУ. ORCID iD: 0000-0002-7447-9080.

Воловик Наталья Валерьевна. К. фарм. н. (2008). Зам. начальника отдела валидации и стандартных образцов ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств». ORCID iD: 0000-0002-9660-8162.

Volovyk Natalia Valeriivna. PhD in Pharmacy (2008). Deputy Head of the Department of Validation and Reference Standards at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. ORCID iD: 0000-0002-9660-8162.

Воловик Наталя Валеріївна. К. фарм. н. (2008). Заст. начальника відділу валидації та стандартних зразків ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». ORCID iD: 0000-0002-9660-8162.