

НЕРАЗРУШАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ ЦИФРОВОЙ ЦВЕТОМЕТРИИ

В.Г. Амелин^{1,2*}, О.Э. Емельянов¹, А.В. Третьяков²

¹ФГБОУ ВО "Владимирский Государственный Университет
имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых"

²ФГБУ "Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации
лекарственных средств для животных и кормов"

Поступила в редакцию 04.04.2024 г.

Аннотация. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – группа лекарственных средств, наиболее часто используемых в современной медицинской практике по всему миру. Они образуют отдельную фармакологическую группу ненаркотических и негормональных обезболивающих лекарств, предназначенных для лечения как симптоматической, так и хронической боли. В составе НПВС содержатся разного рода компоненты болеутоляющего, жаропонижающего и противовоспалительного характера.

В данной работе рассмотрено применение цветометрического устройства с установленными светодиодными матрицами (390 и 850 нм) для неdestructивного анализа лекарственных препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств, содержащих в своем составе действующие вещества ибупрофен, диклофенак, напроксен, эторикоксиб, ацетилсалициловую кислоту и мелоксикам. В качестве цветорегистрирующего устройства использовали смартфон с установленным приложением для хемометрического анализа данных – PhotoMetrix PRO®. Обработку данных осуществляли с применением статистических и регрессионных методов анализа – метода главных компонент (PCA), иерархического кластерного анализа (HCA), частичной регрессии метода наименьших квадратов (PLS). Показано, что с помощью данных алгоритмов можно провести идентификацию препаратов по их производителю и определить концентрацию действующих веществ. Так цветометрические сигналы от таблеток разных производителей находятся в отдельных квадрантах и образуют обособленные кластеры на дендрограммах. Рассмотрено использование хемометрических методов анализа для определения концентрации действующего вещества. Апробация предложенного метода исследования проведена с использованием лекарственных препаратов разных производителей, действующих веществ и концентраций. С помощью применения алгоритма PLS удалось оценить содержание действующего вещества в анализируемых препаратах. Качество калибровочных моделей оценивали по значениям среднеквадратических остатков калибровки (RMSEC) и проверки (RMSEP). В ходе исследования данные параметры составляли не более 6,73 и 17,4 мг – при анализе таблеток с использованием диффузного отражения ИК-излучения, 5,62 и 15,04 мг – при собственной флуоресценции. Относительные отклонения воспроизведенных значений масс действующих веществ от приписанных не превышали рекомендуемые при приготовлении лекарственных средств.

Ключевые слова: НПВС, смартфон, цифровая цветометрия, PhotoMetrix PRO®, хемометрический анализ

Препараты нестероидных противовоспалительных средств занимают значительное место в медикаментозной практике: широко применяются в качестве противовоспалительных, жаропонижающих, анальгезирующих средств и входят в пере-

чень важнейших лекарственных препаратов РФ.

Основным нормативным документом, регламентирующим качество лекарственных препаратов, является Государственная фармакопея Российской Федерации [1]. Так, для идентификации действующих веществ НПВС используют методы спектроскопии в ближней и средней ИК-области

[2-7], УФ- спектроскопия [8, 9], а также высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) [10-14]. Указанные методы исследования трудоемки, требуют использование токсичных растворителей и привлечение высококвалифицированных специалистов.

Перспективным направлением в данной области является цифровая цветометрия, суть которой заключается в определении количественных характеристик цвета и установлении их взаимосвязи с содержанием определяемых веществ в анализируемых объектах [15-19].

Цель данной работы – продемонстрировать метод цифровой цветометрии и устройство для его осуществления при неразрушающем контроле нестероидных противовоспалительных средств

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для анализа препаратов группы НПВС использовали устройства, напечатанные на 3D-принтере с установленными ИК (SHL0020IR) и УФ (SHL0020UV) светодиодными матрицами с длинами волн излучения 850 нм (11765 см^{-1}) и 390 нм соответственно. В блоке питания использовали три батареи АА общей емкостью 4,5 В. Общий вид устройства для цветометрического анализа и его блок-схема представлены на рисунке 1.

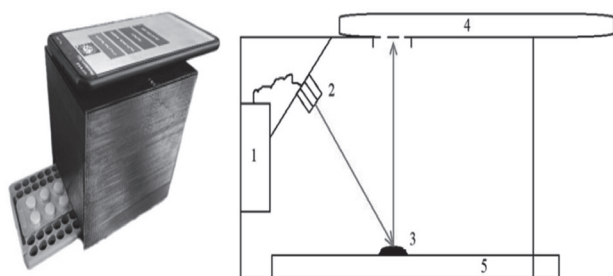


Рис. 1. Устройство и схема для цветометрического анализа: 1 – блок питания, 2 – светодиодная матрица, 3 – анализируемый образец, 4 – смартфон, 5 – платформа для проб

Детектирование аналитического сигнала осуществляли с помощью смартфона OnePlus 10 Pro (NE2213, Китай) с установленным мобильным приложением PhotoMetrix PRO® (v. 1.1.3). Для проведения анализа поочередно помещали анализируемые образцы таблеток в блистерной упаковке на платформу для проб, вводили на середину смотрового окна, прикладывали камеру смартфона к окну с захватом середины таблетки в области (ROI) 32×32 пикселей и проводили фотографирование с автоматическим фокусированием

(focus mode auto), автоматическим балансом белого (white balance auto) и разрешением камеры (resolution) 640×480 . Проводили по три параллельных измерения. Для апробации метода цифровой цветометрии использовали лекарственные препараты, приобретенные в аптеках г. Владимира.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Установлено, что органические вещества (в том числе препараты НПВС) диффузно отражают ИК-излучение в ближней области инфракрасного диапазона. Кроме того, действующие вещества лекарственных препаратов «Напроксен» и «Мелоксикам» имеют плоское строение молекул и способны флуоресцировать под действием УФ-света. Данные явления были положены нами в основу идентификации и количественной оценки содержания действующих веществ в анализируемых препаратах. Установлено, что блистерная упаковка из жесткого поливинилхлорида [20] и оболочки таблеток незначительно снижают интенсивность диффузного отражения и флуоресценции, что подтверждается результатами сравнительного анализа таблеток «Диклофенак», снятых в разных условиях: в упаковке, без упаковки и на расколе (рис. 2).

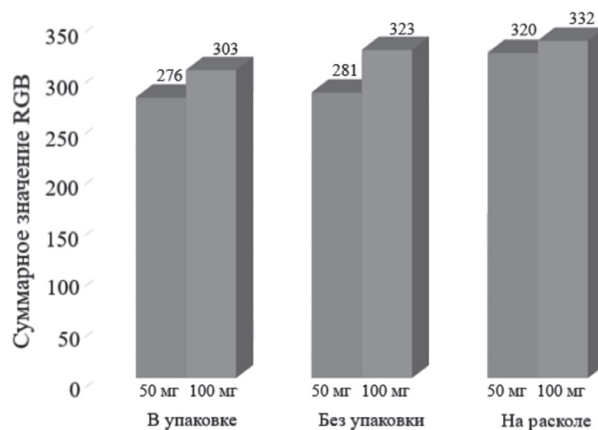


Рис. 2. Зависимость цветометрических параметров от массы действующего вещества и условий регистрации диффузного отражения ИК-излучения для таблеток «Диклофенак»

Как видно из рисунка 2, влияние матрицы и блистерной упаковки лекарственных средств на значения RGB незначительное, о чём свидетельствуют малые изменения получаемого аналитического сигнала в зависимости от условий регистрации. Аналогичные результаты получены для всех лекарственных средств, рассматриваемых в данном исследовании.

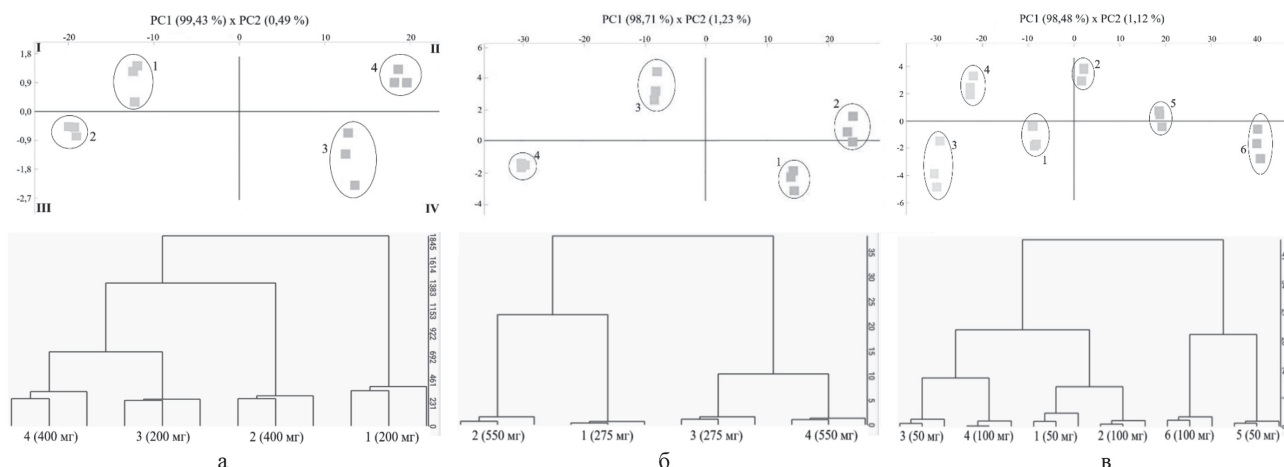


Рис. 3. Графики РСА и НСА, полученные с использованием излучения ИК-светодиодной матрицы. Обозначения: Ибупрофен (а): 1, 2 – Ибупрофен «Озон»; 3, 4 – Ибупрофен «Велфарм»; Напроксен (б): 1, 2 – Нексемезин «Фармасинтез»; 3, 4 – Налгезин «КРКА»; Диклофенак (в): 1, 2 – Диклофенак «Озон»; 3, 4 – Диклофенак «Хемофарм»; 5, 6 – Диклофенак «Обновление ПФК»

Уникальность состава лекарственных средств отдельно взятого изготовителя позволяет идентифицировать производителей при использовании метода главных компонент (РСА) и иерархического кластерного анализа (НСА). На рисунке 3 приведены графики РСА для первых двух главных компонент для таблеток с одним и тем же действующим веществом, но разных производителей. Наблюдается дискриминация лекарственных средств по их производителю: точки, соответствующие лекарственным препаратам разных производителей, располагаются в отдельных квадрантах. Так, лекарственные препараты, содержащие в своем составе ибупрофен, располагаются в разных квадрантах в зависимости от изготовителя: ибупрофен фирмы «Озон» располагается в I и III квадрантах, а фирмы «Велфарм» – в II и IV.

Применение метода иерархического кластерного анализа (НСА) также позволило идентифицировать лекарственные средства по их производителю, при этом на дендрограммах каждый препарат одного и того же производителя образует отдельные кластеры.

Аналогичные результаты получали при анализе таблеток, флуоресцирующих под действием УФ-света (рис. 4).

Для определения концентрации действующего вещества в таблетках использовали частичную регрессию метода наименьших квадратов (алгоритм PLS). При построении модели алгоритма PSL «измерено-предсказано» использовали цветометрические параметры, полученные для образцов сравнения таблетированных форм НПВС в блистерной упаковке. На рисунке 5 показана за-

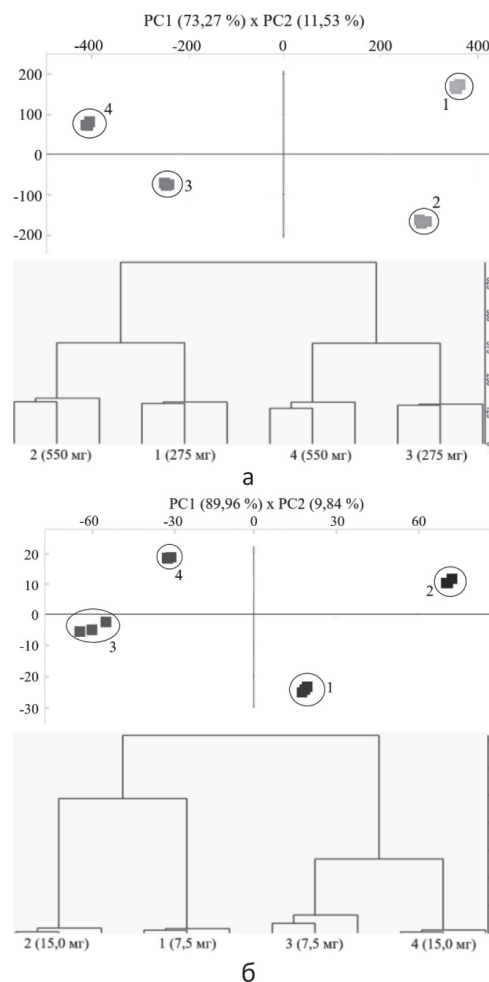


Рис. 4. Графики РСА и НСА, полученные с использованием излучения УФ-светодиодной матрицы. Напроксен (а): 1, 2 – Нексемезин «Фармасинтез»; 3, 4 – Налгезин «КРКА». Мелоксикам (б): 1, 2 – Мелоксикам «Озон»; 3, 4 – Мелоксикам «Вертекс»

висимость «измерено-предсказано» для определения эторикоксиба в таблетках Эторелекс. Данные модели были построены для всех анализируемых лекарственных средств. Коэффициенты детерминации при этом составляли $R^2 \geq 0,995$.

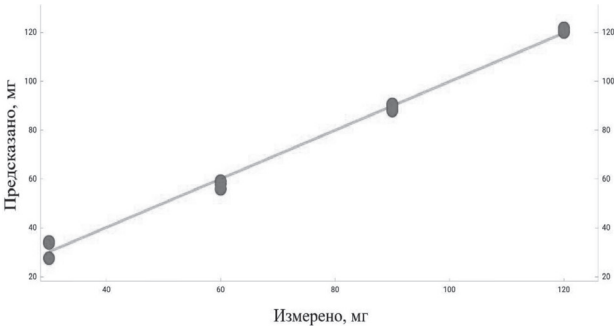


Рис. 5. Зависимость «измерено-предсказано» для определения эторикоксиба в таблетках Эторелекс

Точность градуировочной модели, а также её прогнозные свойства оценивали с помощью величин RMSEC и RMSEP:

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

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

где y_i и $\hat{y}_i$ – измеренные и предсказанные значения концентраций действующих веществ в таблетках соответственно, I – количество образцов сравнения, участвующих в построении градуировочной модели, M – количество образцов проверочного набора.

Значения RMSEC и RMSEP при этом составляли не более 6,73 мг и 17,4 мг соответственно (табл. 1). В качестве поверочного набора использовали таблетки того же производителя, но другой серии.

Таблица 1

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

Наименование лекарственного препарата, производитель (действующее вещество/допустимые отклонения ¹)	Зависимость «измерено-предсказано»	RMSEC, мг	Найдено, мг в таблетке	RMSEP, мг	s_r	Относительное отклонение, %
Ибупрофен «Озон» (ибупрофен 200, 400 мг/ $\pm 8, \pm 6$ %)	$y = 0,996x + 1,082^a$	6,01 ^a	208 $\pm$ 22 ^a 396 $\pm$ 11 ^a	2,61 ^a 1,34 ^a	0,04 ^a 0,01 ^a	+4,0 ^a -1,0 ^a
Ибупрофен «Велфарм» (ибупрофен 200, 400 мг/ $\pm 8, \pm 6$ %)	$y = 0,997x + 0,855^a$	5,34 ^a	202 $\pm$ 11 ^a 404 $\pm$ 16 ^a	0,377 ^a 4,80 ^a	0,02 ^a 0,02 ^a	+1,0 ^a +1,0 ^a
Налгезин «KRKA» (напроксен 275, 550 мг/ $\pm 8, \pm 5$ %)	$y = 0,998x + 0,677^a$ $y = 0,998x + 0,656^b$	5,57 ^a 5,48 ^b	283 $\pm$ 5 ^a 539 $\pm$ 10 ^a 276 $\pm$ 22 ^b 550 $\pm$ 6 ^b	9,15 ^a 2,80 ^a 8,48 ^b 2,21 ^b	0,03 ^a 0,02 ^a 0,03 ^b 0,01 ^b	+2,9 ^a -2,0 ^a +0,5 ^b -0,1 ^b
Нексемезин «Фармасинтез» (напроксен 275, 550 мг/ $\pm 8, \pm 5$ %)	$y = 0,998x + 0,990^a$ $y = 0,998x + 0,690^b$	6,73 ^a 5,62 ^b	281 $\pm$ 12 ^a 548 $\pm$ 34 ^a 269 $\pm$ 10 ^b 547 $\pm$ 28 ^b	8,58 ^a 17,4 ^a 2,07 ^b 15,40 ^b	0,03 ^a 0,03 ^a 0,01 ^b 0,02 ^b	+2,2 ^a -0,4 ^a -2,2 ^b -0,6 ^b
Диклофенак Реневал «Обновление ПФК» (диклофенак 50, 100 мг/ $\pm 15, \pm 10$ %)	$y = 1,000x + 0,033^a$	0,53 ^a	51 $\pm$ 3 ^a 99 $\pm$ 1 ^a	1,97 ^a 0,158 ^a	0,04 ^a 0,01 ^a	+2,0 ^a -1,0 ^a
Диклофенак «Озон» (диклофенак 50, 100 мг/ $\pm 15, \pm 10$ %)	$y = 1,000x + 0,036^a$	0,545 ^a	54 $\pm$ 3 ^a 99 $\pm$ 2 ^a	3,73 ^a 0,133 ^a	0,07 ^a 0,01 ^a	+8,0 ^a -1,0 ^a
Диклофенак «Хемофарм/Стада» (диклофенак 50, 100 мг/ $\pm 15, \pm 10$ %)	$y = 0,999x + 0,100^a$	0,912 ^a	51 $\pm$ 2 ^a 98 $\pm$ 2 ^a	0,600 ^a 2,73 ^a	0,02 ^a 0,03 ^a	+2,0 ^a -2,0 ^a
Эторелекс «Фармасинтез» (эторикоксиб 30, 60, 90, 120 мг/ $\pm 15, \pm 10, \pm 10, \pm 10$ %)	$y = 0,995x + 0,374^a$	2,37 ^a	33 $\pm$ 5 ^a 57 $\pm$ 3 ^a 90 $\pm$ 2 ^a 120 $\pm$ 2 ^a	0,747 ^a 1,89 ^a 0,826 ^a 2,29 ^a	0,07 ^a 0,02 ^a 0,01 ^a 0,02 ^a	+9,0 ^a -4,4 ^a +0,4 ^a -0,2 ^a
Аспирин «Байер Биттерфельд ГмбХ» (ацетилсалициловая кислота, 100, 300 мг/ $\pm 10, \pm 8$ %)	$y = 0,998x + 0,393^a$	4,43 ^a	107 $\pm$ 7 ^a 292 $\pm$ 3 ^a	3,95 ^a 5,60 ^a	0,03 ^a 0,03 ^a	+7,0 ^a -2,7 ^a
Ацетилсалициловая кислота Кардио «Обновление» (ацетилсалициловая кислота 50, 100 мг/ $\pm 15, \pm 10$ %)	$y = 0,999x + 0,050^a$	0,646 ^a	51 $\pm$ 1 ^a 97 $\pm$ 2 ^a	0,476 ^a 2,38 ^a	0,01 ^a 0,02 ^a	0,05 ^a -3,0 ^a

Таблица 1 (Продолжение)

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

Наименование лекарственного препарата, производитель (действующее вещество/допустимые отклонения ¹)	Зависимость «измерено-предсказано»	RMSEC, мг	Найдено, мг в таблетке	RMSEP, мг	S_r	Относительное отклонение, %
Мелоксикам «Озон» (мелоксикам, 7,5, 15 мг/±20, ±20 %)	$y = 0,996x + 0,048^a$ $y = 1,000x + 0,002^b$	0,245 ^a 0,0464 ^b	7,1 ± 0,4 ^a	1,74 ^a	0,02 ^a	-4,9 ^a
			14,3 ± 1,2 ^a	1,18 ^a	0,03 ^a	-4,4 ^a
			7,7 ± 0,2 ^b	0,813 ^b	0,01 ^b	+2,7 ^b
			15,0 ± 2 ^b	0,0312 ^b	0,01 ^b	+0,1 ^b
Мелоксикам «Вертекс» (мелоксикам, 7,5, 15 мг/±20, ±20 %)	$y = 0,998x + 0,091^a$ $y = 0,997x + 0,054^b$	0,195 ^a 0,101 ^b	7,7 ± 0,3 ^a	2,48 ^a	0,01 ^a	+3,1 ^a
			15,4 ± 0,3 ^a	4,61 ^a	0,01 ^a	+2,4 ^a
			7,7 ± 0,5 ^b	1,15 ^b	0,03 ^b	+3,1 ^b
			15,2 ± 0,5 ^b	0,531 ^b	0,01 ^b	+1,3 ^b

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

В таблице 1 представлены результаты определения действующих веществ в лекарственных препаратах с применением метода PLS. Как видно из таблицы относительные отклонения полученных в ходе анализа значений от приписанных не превышали рекомендуемые, установленные приказом Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2015 г. № 751н.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе продемонстрировано применение устройства со встроенными УФ- и ИК-светодиодными матрицами и приложения PhotoMetrix Pro[®] для смартфонов в анализе лекарственных средств. Для установления производителя лекарственной продукции и определения концентрации действующего вещества использовали алгоритмы хемометрического анализа – метод главных компонент (PCA), иерархический кластерный анализ (HCA) и частичную регрессию метода наименьших квадратов (PLS). При определении концентрации действующего вещества относительное стандартное отклонение и величина RMSEP не превышали 0,08 и 17,4 мг соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 3. Москва, 2018.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. ОФС.1.2.1.1.0002 «Спектрометрия в средней инфракрасной области». XV изд. Москва, 2023.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. ОФС.1.2.1.1.0001 «Спектрометрия в ближней инфракрасной области». XV изд. Москва, 2023.
4. Балыклова К.С., Титова А.В., Садчикова Н.П., Родионова О.Е., Шишова Е.Ю., Скударева

Е.Г., Горпиченко Н.В. Анализ таблеток ацетилсалициловой кислоты методом ИК-спектроскопии в ближней области // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – № 2. – С. 62-65.

5. Кузьмина Н.Е., Моисеев С.В., Романов Б.К. Проблемы использования метода БИК-спектрометрии для установления подлинности действующего вещества в лекарственных препаратах // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2021. – Т. 11. – № 1. – С. 49-54. DOI: 10.30895/1991-2919-2021-11-1-49-54.

6. 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". Серия: Естественные и инженерные науки. – 2019. – № 2(43). – С. 7-15.

7. 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". Серия: Естественные и инженерные науки. – 2020. – № 4(49). – С. 3-13.

8. Государственная фармакопея Российской Федерации. ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». XV изд. Москва, 2023.

9. Боровский Б.В., Шабардина Д.Д. Разработка методики количественного определения "ФЕНИГАММЫ" методом УФ-спектрофотометрии // Фармация и фармакология. – 2015. – № 1(8). – С. 34-37.

10. Государственная фармакопея Российской Федерации. ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография». XV изд. Москва, 2023.

11. Гончикова Ю.А., Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А. Анализ комбинированных сочетаний лекарственных средств на основе абакавира, ламивудина, зидовудина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25. – № 3. – С. 46-50.

12. Singh M. Liquid chromatographic methods for separation, determination, and bioassay of enantiomers of etodolac: A review / M. Singh, S. Sethi, R. Bhushan // J. Sep. Sci. – 2019. – P. 1-13. DOI: 10.1002/jssc.201900649.

13. Onal C. Ultra-fast liquid chromatographic analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with fluorimetric detection in tap water, urine, and pharmaceutical samples / C. Onal, G. Tiris, E. Tekkeli, A. Onal // Int. J. Envir. Anal. Chem. – 2022. DOI: 10.1080/03067319.2022.2071614.

14. Gosavi S.A. An Updated Review Article on Simultaneous Determination of Paracetamol and Ibuprofen in Tablets RP-HPLC Method / S.A. Gosavi, R.D. Nanaware // J. In. Res. Techn. – 2023. – Vol. 9. – № 11. – P. 145-150.

15. Шаока З.А.Ч., Большаков Д.С., Амелин В.Г. Использование смартфона в химическом анализе // Журн. аналит. химии. – 2023. – Т. 78. – № 4. – С. 317-353. DOI 10.31857/S0044450223030131.

16. Амелин В.Г., Емельянов О.Э. Неразрушающий контроль лекарственных средств цветометрическим методом с использованием смартфона и приложения PhotoMetrix PRO® // Аналитика и контроль. – 2023. – Т. 27. – № 3. – С. 150-158.

17. Амелин В.Г., Шаока З.А.Ч., Большаков Д.С., Третьяков А.В. Цифровая цветометрия индикаторных тест-систем с использованием смартфона и хеометрического анализа при определении хинолонов в лекарственных препаратах // Журн. прикл. спектроскопии. – 2022. – Т. 89. – № 1. – С. 84-89. DOI: 10.47612/0514-7506-2022-89-1-84-93.

18. 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. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-9-54-60.

19. Чапленко А.А., Моногарова О.В., Осколок К.В. Идентификация нестероидных противовоспалительных средств методом цифровой цветометрии с применением способа главных компонент // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9. – № 1. – С. 55-59. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-55-59.

20. Рожков А.М. Блистерная упаковка: особенности, технология изготовления и область применения // Известия Тульского государственного университета. Технические науки. – 2019. – № 7. – С. 162-166.

Владимирский государственный университет

**Амелин Василий Григорьевич, доктор химических наук, профессор кафедры химии; главный научный сотрудник, Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов, Москва*

E-mail: amelinvg@mail.ru

Емельянов Олег Эдуардович, магистрант кафедры химии

E-mail: mail_e_oleg@bk.ru

Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов

Третьяков Алексей Викторович, доцент, кандидат химических наук, заведующий отделением фармакологических лекарственных средств, безопасности пищевой продукции и кормов

E-mail: tretyakov81@gmail.com

Vladimir State University

**Amelin Vasily G., PhD., DSci, Full Professor, Department of chemistry; Chief researcher, The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality, Moscow*

E-mail: amelinvg@mail.ru

Emelyanov Oleg E., master's Degree student, Department of chemistry

E-mail: mail_e_oleg@bk.ru

The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality

Tretyakov Alexey V., PhD., associate Professor, Head, Department of pharmacological medicines, food and feed safety

E-mail: tretyakov81@gmail.com

NON-DESTRUCTIVE CONTROL OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS BY DIGITAL COLOROMETRY METHOD

V.G. Amelin^{1,2*}, O.E. Emelyanov¹, A.V. Tretyakov²

¹FSBEI HE "Vladimir State University named after A.G. and N.G. Stoletov"

²FSBI "The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality

Abstract. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are a group of medications most commonly used in modern medical practice around the world. They form a separate pharmacological group of non-narcotic and non-hormonal pain medications intended for the treatment of both symptomatic and chronic pain. NSAIDs contain various components of an analgesic, antipyretic and anti-inflammatory nature.

This work discusses the use of a colorimetric device with installed LED matrices (390 and 850 nm) for the non-destructive analysis of drugs from the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs containing the active ingredients ibuprofen, diclofenac, naproxen, etoricoxib, acetylsalicylic acid and meloxicam. A smartphone with an installed application for chemometric data analysis – PhotoMetrix PRO® – was used as a color recording device. Data processing was carried out using statistical and regression analysis methods - principal component analysis (PCA), hierarchical cluster analysis (HCA), partial least squares regression (PLS). It is shown that using these algorithms it is possible to identify drugs by their manufacturer and determine the concentration of active substances. Thus, colorimetric signals from tablets from different manufacturers are located in separate quadrants and form separate clusters on dendrograms. The use of chemometric analysis methods to determine the concentration of the active substance is considered. The proposed research method was tested using drugs from different manufacturers, active ingredients and concentrations. Using the PLS algorithm, it was possible to estimate the content of the active substance in the analyzed drugs. The quality of the calibration models was assessed by the values of the root mean square residuals of calibration (RMSEC) and validation (RMSEP). During the study, these parameters were no more than 6,73 and 17,4 mg when analyzing tablets using diffuse reflection of IR radiation, 5,62 and 15,04 mg when analyzing their own fluorescence. The relative deviations of the reproduced mass values of the active substances from the assigned ones did not exceed those recommended for the preparation of medicines.

Keywords: NSAIDs, smartphone, digital colorimetry, PhotoMetrix PRO®, chemometric analysis

REFERENCES

1. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. T. III. Moscow. 2018.
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. OFS.1.2.1.1.0002 «Mid-infrared spectrometry». XV ed. 2023, Moscow.
3. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. OFS.1.2.1.1.0001 «Near-infrared spectrometry». XV ed. 2023, Moscow.
4. Balyklova K.S., Titova A.V., Sadchikova N.P., Rodionova O.E., Shishova E.Yu., Skudareva E.G., Gorpichenko N.V. Analysis of acetylsalicylic acid tablets by near-field infrared spectroscopy // Vestnik Roszdravnadzora. – 2013. – No. 2. – P. 62-65.
5. Kuz'mina N.E., Moiseev S.V., Romanov B.K. Problems of using the NIR spectrometry method to establish the authenticity of the active substance in medicinal products // Vedomosti Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya. – 2021. – Vol. 11. – No. 1. – P. 49-54. DOI: 10.30895/1991-2919-2021-11-1-49-54.
6. Basova E.M., Litvinenko Yu.N., Polotnyanko N.A. Identification of drug manufacturers using IR spectroscopy and the principal component method // Vestnik Mezhdunarodnogo universiteta prirody, obshchestva i cheloveka "Dubna". Seriya: Estestvennye i inzhenernye nauki. – 2019. – No. 2(43). – P. 7-15.
7. Basova E.M., Polotnyanko N.A. A strategy for detecting possible falsification of medicinal products using the example of Acetylsalicylic acid and Paracetamol tablets // Vestnik Mezhdunarodnogo universiteta prirody, obshchestva i cheloveka "Dubna". Seriya: Estestvennye i inzhenernye nauki. – 2020. – No. 4(49). – P. 3-13.
8. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. OFS.1.2.1.1.0003.15 «Ultraviolet-visible spectrophotometry». XV ed. 2023, Moscow.
9. Borovskij B.V., SHabardina D.D. Development of a method for the quantitative determination of "PHENIGAMMA" by UV spectrophotometry // Farmaciya i farmakologiya. – 2015. – No. 1(8). – P. 34-37.

10. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. OFS.1.2.1.2.0005.15 «High-performance liquid chromatography». XV ed. 2023, Moscow.
11. Gonchikova Yu.A., Chmelevskaya N.V., Illarionova E.A. Analysis of drug combinations based on aba-cavir, lamivudine, zidovudine using high-performance liquid chromatography // *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. – 2018. – Vol. 25. – No. 3. – P. 46-50. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-46-50.
12. Singh M. Liquid chromatographic methods for separation, determination, and bioassay of enantiomers of etodolac: A review / M. Singh, S. Sethi, R. Bhushan // *J. Sep. Sci.* – 2019. – P. 1-13. DOI: 10.1002/jssc.201900649.
13. Onal C. Ultra-fast liquid chromatographic analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with fluorimetric detection in tap water, urine, and pharmaceutical samples / C. Onal, G. Tiris, E. Tekkeli, A. Onal // *Int. J. Envir. Anal. Chem.* – 2022. DOI: 10.1080/03067319.2022.2071614.
14. Gosavi S.A. An Updated Review Article on Simultaneous Determination of Paracetamol and Ibuprofen in Tablets RP-HPLC Method / S.A. Gosavi, R.D. Nanaware // *J. In. Res. Techn.* – 2023. – Vol. 9. – № 11. – P. 145-150.
15. Shogah Z.A.Ch., Bol'shakov D.S., Amelin V.G. Using a smartphone in chemical analysis // *J. Anal. Chem.* – 2023. – Vol. 78. – No. 4. – P. 317-353. DOI 10.31857/S0044450223030131.
16. Amelin V.G., Emel'yanov O.E. Non-destructive testing of drugs using a colorimetric method using a smartphone and the PhotoMetrix PRO® application // *Analytics and Control*. – 2023. – Vol. 27. – No. 3. – P. 150-158. DOI: 10.15826/analitika.2023.27.3.003.
17. Amelin V.G., Shogah Z.A.Ch., Bol'shakov D.S., Tret'yakov A.V. Digital colorimetry of indicator test systems using a smartphone and chemometric analysis for the determination of quinolones in drugs // *J. Appl. Spectrosc.* – 2022. – Vol. 89. – No. 1. – P. 84-89. DOI: 10.47612/0514-7506-2022-89-1-84-93.
18. Amelin V.G., Shogah Z.A.Ch., Bol'shakov D.S. Solid-phase fluorimetric determination of some non-steroidal anti-inflammatory drugs in drugs using a smartphone // *Pharm. Chem. J.* – 2021. – Vol. 55. – No. 9. – P. 54-60. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-9-54-60.
19. Chaplenko A.A., Monogarova O.V., Oskolok K.V. Identification of non-steroidal anti-inflammatory drugs by digital colorimetry using the principal component method // *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. – 2020. – Vol. 9. – No. 1. – P. 55-59. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-1-55-59.
20. Rozhkov A.M. Blister packaging: features, manufacturing technology and scope. *News of Tula State University // Tekhnicheskie nauki*. – 2019. – No. 7. – P. 162–166.