

На правах рукописи

ШЕЛПАКОВА АННА СЕРГЕЕВНА

**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ
МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛИНЕЙНОЙ РЕГРЕССИИ
И ПРОЕКЦИИ НА ЛАТЕНТНЫЕ СТРУКТУРЫ
В СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ
МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ СМЕСЕЙ
(ЛЕКАРСТВЕННЫХ И ВИТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ)**

02.00.02 – аналитическая химия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Томск – 2010

Работа выполнена на кафедре аналитической химии ГОУ ВПО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского»

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент
Власова Ирина Васильевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Романенко Сергей Владимирович;
кандидат химических наук, доцент
Гавриленко Наталья Айратовна

Ведущая организация: Саратовский государственный университет
им. Н.Г. Чернышевского

Защита состоится «29» декабря 2010 г. в 14³⁰ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 212.269.04 при ГОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30, ГОУ ВПО НИ ТПУ, 2 корпус, химико-технологический факультет.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке ГОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по адресу: ул. Белинского, 53.

Автореферат разослан « » ноября 2010 г.

Ученый секретарь совета по защите
докторских и кандидатских диссертаций
кандидат химических наук, доцент



Гиндуллина Т.М.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Хемометрические алгоритмы, разработанные математиками в конце XX в. и реализуемые с помощью компьютеров, позволяют существенно расширить возможности известных аналитических методов и повысить их эффективность. Такие хемометрические алгоритмы как метод множественной линейной регрессии (МЛР) и метод проекции на латентные структуры (ПЛС) успешно применяются для обработки спектральных данных; это позволяет быстро анализировать реальные объекты (многокомпонентные смеси) даже при полном наложении спектров поглощения аналитов. Этот подход особенно перспективен и экономически выгоден в случае массового анализа однотипных проб, имеющих номинальный состав, например, фармацевтических препаратов. В экспрессных методиках, позволяющих раздельно и одновременно определять содержание нескольких аналитов, заинтересованы не только заводские лаборатории, но и различные контролирующие организации, так как объем поступающей на рынок фармацевтической продукции непрерывно растет, и немалая часть этой продукции не соответствует заявленному составу.

Известно, что для анализа лекарственных и витаминных препаратов можно применять относительно простые алгоритмы – метод Фирордта и метод множественной линейной регрессии в варианте прямой градуировки (МЛР-1). Однако в ряде случаев (анализ неаддитивных смесей, одновременное определение макро- и микрокомпонентов, одновременное определение 5-6 аналитов, присутствие посторонних веществ) эти алгоритмы не обеспечивают требуемой точности результатов. Необходимо переходить к использованию более мощных хемометрических алгоритмов – методу множественной линейной регрессии в варианте непрямой градуировки (МЛР-2) и методу проекции на латентные структуры (ПЛС). Широкому и эффективному применению данных алгоритмов в спектрофотометрическом анализе препятствует недостаточная изученность их аналитических возможностей. Так, эффективность применения этих алгоритмов и точность соответствующих методик анализа в значительной мере зависят от того, какие исходные данные (обучающие выборки) использовать для построения градуировочных моделей. Это длительная и трудоемкая процедура, нуждающаяся в теоретически обоснованных рекомендациях. Особенно важно правильно сформировать обучающую выборку и построить адекватную градуировочную модель для анализа неаддитивных смесей. Тем не менее, в литературе практически нет публикаций, посвященных формированию обучающих выборок оптимального состава. Необходимы специальные исследования в данной области, направленные одновременно на повышение точности анализа и на снижение объема исходных данных, необходимых для построения адекватной градуировки.

Цель и задачи исследования. Цель данной работы – создание оптимальных способов формирования обучающих выборок при использовании методов МЛР (в варианте непрямой градуировки) и ПЛС в спектрофотометрическом

анализе многокомпонентных смесей, имеющих номинальный состав (лекарственные и витаминные препараты).

В ходе исследований необходимо было решить следующие задачи.

1. Разработать алгоритмы формирования обучающих выборок для вычисления регрессионных коэффициентов (МЛР-2) и для построения многомерных градуировок методом ПЛС. Определить количественный состав и оптимальный объем обучающих выборок, обеспечивающий заданную точность анализа.

2. Выбрать оптимальные условия для применения алгоритмов МЛР-2 и ПЛС в спектрофотометрическом анализе лекарственных и поливитаминных препаратов (выбор спектральных диапазонов, шаг регистрации спектров).

3. Сравнить результаты, полученные для одних и тех же объектов методами МЛР-2 и ПЛС, выяснить применимость этих методов для анализа неаддитивных смесей.

4. Разработать экспрессные методики анализа реальных лекарственных и поливитаминных препаратов с использованием оптимизированных алгоритмов МЛР-2 и ПЛС.

Объекты исследования. При изучении аналитических возможностей хеометрических алгоритмов использовались модельные смеси лекарственных веществ или витаминов (водные растворы, содержащие n аналитов – индивидуальных органических соединений). Состав модельных смесей был известен и близок к составу некоторых лекарственных препаратов ($n = 2 - 4$) или поливитаминных препаратов ($n = 4 - 6$). При проверке разработанных методик эти препараты служили объектами анализа.

Научная новизна.

1. Предложен, теоретически обоснован и программно реализован новый подход к формированию обучающих выборок для метода МЛР в варианте непрямой градуировки, основанный на минимизации функционала, характеризующего суммарную случайную погрешность результатов.

2. Впервые изучена связь правильности и воспроизводимости методик спектрофотометрического анализа многокомпонентных смесей, имеющих номинальный состав, с объемом обучающей выборки и разными принципами ее формирования.

3. Определено необходимое и достаточное число модельных смесей (оптимальный объем обучающей выборки) для обеспечения максимально возможной точности анализа смесей по методу ПЛС.

Практическая значимость работы. Разработаны 7 экспрессных методик спектрофотометрического анализа лекарственных и поливитаминных препаратов, основанных на применении алгоритмов МЛР-2 или ПЛС. По каждому аналиту разработанные методики характеризуются относительными погрешностями, не превышающими 5-7% отн., величиной относительного стандартного отклонения, не большей 0,05. Методики анализа препаратов «Кофицил-плюс» и «Папазол» прошли государственную метрологическую аттестацию и подготовлены к использованию в контрольно-аналитических лабораториях.

Положения, выносимые на защиту.

1. Принцип формирования обучающих выборок для вычисления регрессионных коэффициентов (метод МЛР-2), позволяющий ограничить их объем до $2n$.

2. Принцип формирования небольших по объему обучающих выборок, предназначенных для построения многомерных градуировок (метод ПЛС). Связь оптимального объема выборки с числом определяемых компонентов.

3. Возможность использования методов МЛР-2 и ПЛС для спектрофотометрического анализа неаддитивных смесей, а также смесей, содержащих посторонние (неопределяемые) вещества.

1. 4. Методики анализа лекарственных и поливитаминных препаратов с применением методов МЛР-2 и ПЛС.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены на VIII Всероссийской конференции молодых ученых по математическому моделированию и информационным технологиям (Новосибирск, 2007), на Всероссийских научных конференциях «Химия под знаком Сигма: исследования, инновации, технологии» (Омск, 2008, 2010), VIII научной конференции «Аналитика Сибири и Дальнего Востока» (Томск, 2008), на VI и VII международных симпозиумах по хеометрике (Winter Symposium on Chemometrics «Modern Methods of Data Analysis», Казань, 2008; Санкт-Петербург, 2010), на Международном форуме «Аналитика и Аналитики» (Воронеж, 2008), на III Всероссийской конференции «Аналитика России» (Краснодар, 2009), на I Всероссийской конференции «Современные методы химико-аналитического контроля фармацевтической продукции» (Москва, 2009), на VII Международной конференции студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук» (Томск, 2010) и на Съезде аналитиков России (Москва, 2010).

Тематика работы зарегистрирована во ВНИТЦентре (№ ГР 01.200.2 04679), исследования выполнялись при финансовой поддержке Министерства науки и образования РФ (единый заказ-наряд, госконтракт П-1103).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 20 работ в виде статей и тезисов докладов, в том числе 2 статьи в научных журналах, входящих в перечень ВАК.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка литературы (173 наименования) и 5 приложений. Работа изложена на 162 страницах текста, содержит 15 рисунков, 42 таблицы. Во введении обоснована актуальность выполняемой работы, сформулированы цель и задачи исследования, указана научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Первая глава посвящена обзору литературы, в котором представлены некоторые теоретические аспекты хеометрики и ее практическое применение в различных методах анализа, в частности, в спектрофотометрии. Во второй главе описаны объекты исследования и методика эксперимента, здесь же приведены результаты применения метода МЛР (в вариантах прямой и непрямой градуировок) к анализу аддитивных и неаддитивных модельных смесей. В третьей главе обсуждаются принципы формирова-

ния обучающих выборок для метода ПЛС, а также результаты анализа модельных 2-6-компонентных смесей с применением предложенных способов формирования обучающих выборок. В четвертой главе описаны методики анализа лекарственных и витаминных препаратов, разработанные с учетом результатов, полученных на модельных смесях аналогичного состава. Приведены метрологические характеристики аттестованных методик.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методики, реактивы и оборудование. При выполнении эксперимента использовали следующие лекарственные вещества: кофеин (Кф), парацетамол (Пр), ацетилсалициловая кислота (АСК), папаверина гидрохлорид (ПГ), дибазол (Дб), анальгин (Ан), фенobarбитал (Фб), хинина гидрохлорид (ХГ). Использовали также водорастворимые витамины: тиамин (В1), рибофлавин (В2), пантотеновая кислота (В3), никотиновая кислота (В5), пиридоксин (В6), менадион (К3) и аскорбиновая кислота (С). Исходные растворы лекарственных веществ и витаминов готовили по точным навескам реактивов квалификации х.ч, растворяя их в дистиллированной воде. Рабочие растворы (модельные смеси) готовили путем разбавления и/или смешения исходных растворов. Буферные растворы готовили из реактивов ч.д.а и х.ч по стандартным методикам и подбирали так, чтобы обеспечить максимальную устойчивость смесей. Смесей витаминов готовили, используя 0,01 М раствор HCl, поскольку витамины в кислой среде более устойчивы и находятся в протонированной форме, что исключает кислотно-основные взаимодействия между ними. Все модельные смеси по своему качественному составу отвечали какому-либо реальному препарату. Смесей, для которых соотношения компонентов точно соответствуют количественному составу моделируемого объекта, далее именуется номинальными (табл. 1). Дополнительно к каждой номинальной смеси готовили ряд модельных смесей, в которых содержания всех или некоторых компонентов отличались от номинальных значений на 10-50 % отн. в большую и меньшую стороны.

Часть модельных смесей использовали в качестве стандартных для формирования обучающих выборок. По остальным смесям проверяли правильность результатов анализа. Тестовые наборы включали не менее 10 смесей данного типа. По результату определения i -го компонента j -ой тестовой смеси вычисляли относительную погрешность его определения (далее δ_{ij}), а взятые по модулю погрешности определения каждого компонента усредняли по q тестовым смесям данного набора.

$$\bar{\delta}_{ij} = q^{-1} \sum_{j=1}^{J=q} |\delta_{ij}| \quad (1)$$

Кроме того, рассчитывали обобщенную по n компонентам данной смеси характеристику погрешности анализа (ξ):

$$\xi = \sqrt{\sum_{i=1}^{i=n} (\bar{\delta}_i)^2} \quad (2)$$

Таблица 1

Состав некоторых номинальных смесей

Число аналитов	Компонент	С, мкг/мл	Среда	Моделируемый препарат
2	Дб	4,8	0,1 М NaOH, pH=13	Папазол
	Пг	4,8		
3	АСК	10,0	Аммиачный буферный раствор, pH=10	Аскофен
	Кф	2,0		
	Пр	10,0		
4	Ан	25,0	Аммиачный буферный раствор, pH=10	Андипал
	Пг	2,0		
	Дб	2,0		
	Фб	2,0		
5	В1	0,3	0,01 М HCl, pH=2	Ундевит
	В2	0,3		
	В5	3,0		
	В6	0,45		
	С	11,3		

Спектры поглощения снимали на спектрофотометре СФ-2000 в кварцевых кюветах толщиной 10 мм, в спектральном диапазоне 200-300 нм, обычно с шагом регистрации $\Delta\lambda = 0,2$ нм. Уменьшение объема спектральных данных (узкий спектральный интервал, большой шаг регистрации) приводит к увеличению погрешностей анализа, а использование избыточных данных ($\Delta\lambda < 0,2$ нм) не улучшает результаты. В качестве примера приведены спектр раствора номинальной 4-компонентной смеси лекарственных веществ и спектры растворов компонентов в тех же концентрациях, что и в смеси (рис. 1,А).

Для оценки аддитивности светопоглощения модульных смесей суммировали результаты измерения оптической плотности растворов индивидуальных соединений ($\sum A$) и сопоставляли их с оптической плотностью соответствующей модельной смеси (A_{Σ}), рассчитывая $\Delta A = A_{\Sigma} - \sum A$. Разность сопоставляли с утроенным стандартным отклонением ($3S$) при многократном приготовлении и измерении оптической плотности смеси для той же длины волны. Статистически значимыми ($\alpha > 0,05$) считали те отклонения от аддитивности, для которых выполнялось условие $|\Delta A| > 3S$. Так, проверка по $3S$ -критерию показала, что смеси АСК-Кф-Пр аддитивны, а в спектрах смесей Ан – Пг – Дб – Фб имеются участки со значимым отклонением от аддитивности (рис. 1,Б), причем в той же области длин волн (230-250 нм), что и в спектрах смесей Пг – Дб.

Спектральные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ (табл. 2).

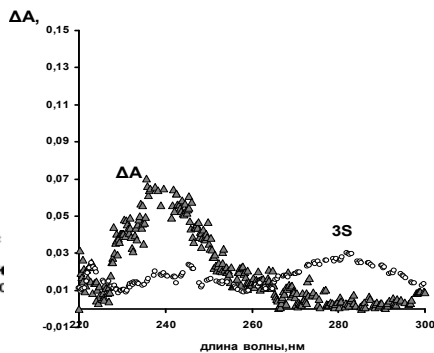
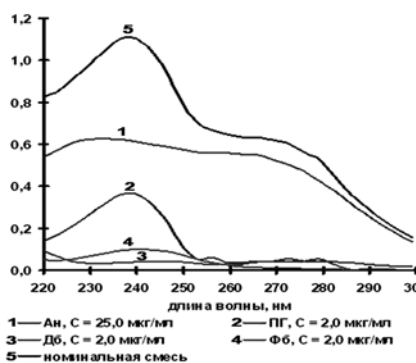


Рис. 1. А – Спектры поглощения растворов Ан, ПГ, ДБ, Фб и их смеси
Б – Проверка аддитивности светопоглощения смеси.

Таблица 2

Программные продукты и их назначение

Программный продукт	Назначение
Microsoft Excel	Вычисление коэффициентов поглощения индивидуальных соединений; статистическая обработка результатов измерений и вычислений.
Optic-MLR	Формирование обучающих выборок для метода МЛР-2; расчет регрессионных коэффициентов по спектрам стандартных смесей во всем спектральном диапазоне; вычисление концентраций компонентов в анализируемых смесях методом МЛР.
Unscrambler	Построение многомерных градуировок методом ПЛС; вычисление концентраций компонентов в модельных и реальных смесях с применением построенных градуировок.

Применение метода множественной линейной регрессии. Метод МЛР предполагает решение сильно переопределенной системы линейных уравнений вида:

$$A^i = \sum_{j=1}^n \kappa_j^{\lambda} \cdot l \cdot C_j, \quad (3)$$

где A^i – оптическая плотность раствора смеси при i -ой длине волны, κ_j^{λ} – коэффициент поглощения (удельный или молярный) j -го компонента при той же длине волны, l – толщина поглощающего слоя, C_j – концентрация j -го компонента в растворе, n – число определяемых компонентов. Коэффициенты κ_j^{λ} могут быть вычислены по спектрам растворов индивидуальных соединений (МЛР-1), либо по спектрам стандартных смесей (МЛР-2). Полученные вторым способом коэффициенты κ_j^{λ} могут несколько отличаться от молярных или удельных коэффициентов поглощения тех же аналитов при тех же длинах волн. В этом случае κ_j^{λ} правильнее называть регрессионными коэффициентами.

Анализ 2-4-компонентных смесей лекарственных веществ с применением МЛР-1 требует выявления и исключения неаддитивных участков спектра. Дополнительная оптимизация спектральных диапазонов оказалась необходимой и в анализе большинства аддитивных смесей. Только в этом случае удавалось определять аналиты с погрешностями, меньшими 6% отн. С увеличением содержания одного из компонентов, а также при увеличении числа аналитов погрешности определения хотя бы некоторых из них резко возрастали. Так, методом МЛР-1 можно определять с указанной точностью ПГ и Дб при их соотношении от 1:1 до 1:5, но при дальнейшем увеличении содержания одного из компонентов погрешности достигали 15-20%. При анализе смесей Ан – ПГ – Дб – Фб с погрешностью меньше 10% отн. определяются только Ан и ПГ, как компоненты, вносящие наибольший вклад в оптическую плотность смеси (табл. 3).

Таблица 3

Результаты определения компонентов смесей с применением метода МЛР-1

n	Компонент	С, мкг/мл		Отн. погр-ть, δ %	S _r
		введено	найдено		
2	Дб	4,8	5,0	4,7	0,010
	ПГ	4,8	5,0	4,3	0,011
3	АСК	10,0	9,8	-2,5	0,012
	Кф	2,0	2,1	2,8	0,010
	Пр	10,0	9,9	-1,0	0,012
4	Ан	22,0	20,9	-4,8	0,013
	ПГ	2,5	2,6	3,2	0,010
	Дб	1,8	2,6	46	0,031
	Фб	2,5	1,7	-34	0,093

Повысить точность анализа можно за счет перехода к варианту не прямой градуировки, т.е. к МЛР-2. Но для этого надо заранее формировать обучающие выборки, т.е. готовить наборы стандартных смесей того же качественного состава, что и анализируемые пробы. Неудачно сформированные выборки могут существенно ухудшить результаты анализа.

В качестве оценки оптимальности составов обучающих выборок предлагается использовать минимум функционала случайных погрешностей. Теоретическое обоснование проведем, используя методы матричного анализа. Допустим, что приготовление растворов стандартных смесей и измерение их светопоглощения сопряжено с возникновением только случайных погрешностей. Тогда система уравнений, связывающая состав и светопоглощение растворов, в матричной форме будет иметь следующий вид:

$$A = KC + \varepsilon, \quad (4)$$

где ε – вектор погрешностей, включающих в себя случайные погрешности приготовления растворов индивидуальных соединений и их стандартных смесей, погрешности измерения аналитических сигналов и т.п. Будем считать, что распределение погрешностей является нормальным, погрешности не зависят

от матрицы концентраций C и не коррелируют с объемом обучающей выборки m . Тогда ковариационная матрица остатков $E(\varepsilon^T \varepsilon)$ может быть записана как:

$$\Sigma_{\varepsilon} = \delta^2 I_m, \quad (5)$$

где δ^2 – неизвестная дисперсия компонент вектора ε , а I_m – единичная матрица m -го порядка.

Метод наименьших квадратов (МНК) основан на минимизации функционала:

$$Q(K) = \varepsilon^T \varepsilon = (A - KC)^T (A - KC) \quad (6)$$

Точность оценки $\hat{K}$ матрицы коэффициентов K определяется ковариационной матрицей:

$$\begin{aligned} \Sigma_{\hat{K}} = E \left[(\hat{K} - K)^T (\hat{K} - K) \right] &= E \left\{ \varepsilon C^T \left[(CC^T)^{-1} \right]^T \varepsilon C^T \left[(CC^T)^{-1} \right] \right\} = \\ &= (CC^T)^{-1} C E(\varepsilon^T \varepsilon) C^T (CC^T)^{-1} \end{aligned} \quad (7)$$

Заменим ковариационную матрицу регрессионных остатков $E(\varepsilon^T \varepsilon)$ с учетом (5) и в конечном итоге получим:

$$\Sigma_{\hat{K}} = \delta^2 I_m (CC^T)^{-1} \quad (8)$$

Диагональ этой матрицы есть вектор дисперсий оценок $\hat{K}$. При заданной размерности единичной матрицы (m) и постоянной величине δ^2 основным условием максимальной точности оценивания K будет оптимальность матрицы концентраций C . В качестве оценки оптимальности возьмем минимум суммы дисперсий оценок $\hat{K}$, или, что эквивалентно, след (*trace*) матрицы $(CC^T)^{-1}$. Тогда сформированный оптимальный план обеспечит минимальное суммарное среднеквадратичное отклонение оценок $\hat{K}$:

$$\text{trace}(CC^T)^{-1} \rightarrow \min_{lb \leq C \leq ub}, \quad (9)$$

где lb и ub – матрицы нижнего (*lower bound*) и верхнего (*upper bound*) ограничений.

Описанный выше алгоритм был реализован с помощью специальной программы «Optic-MLR», написанной в пакете MATLAB. Программа «Optic-MLR» состоит из трёх модулей: GENERATE, KOEFF_COUNTER и CONCENTR_COUNTER. Назначение первого модуля – формирование матрицы концентраций C обучающей выборки. Входными данными программы являются: число определяемых компонентов смеси (n), минимальные и макси-

мальные концентрации каждого компонента в обучающих смесях и число обучающих смесей, от $m = n$ до заданного пользователем верхнего предела. Предусмотрено два варианта ввода исходных данных: по обычному плану (без взвешенных коэффициентов) и по специальному – с использованием взвешенных коэффициентов, учитывающих вклад компонентов в оптическую плотность смеси. Чем меньший вклад вносит компонент, тем большее значение коэффициента ему присваивается. Численные значения коэффициентов пользователь задает самостоятельно (пример приведен в табл. 6). Результат работы программы на первом этапе – концентрации компонентов в обучающих смесях. Задавая разное число обучающих смесей, получаем несколько обучающих выборок. Второй модуль предназначен для вычисления регрессионных коэффициентов (РК) по спектрам смесей обучающих выборок. Назначение третьего модуля – расчёт концентраций определяемых компонентов в анализируемых смесях методом МЛР.

Аддитивные и неаддитивные тестовые смеси с разным числом аналитов – от 2 до 6 – анализировали с применением вышеописанного программного обеспечения. При этом для смесей каждого типа формировали ряд обучающих выборок разного объема. Вычисленные по ним коэффициенты применяли к анализу одних и тех же тестовых смесей. На рис. 2 показано, как меняется обобщенная погрешность (ξ) анализа смесей, состоящих из 2-5 аналитов. При расчете ξ использовали данные по нескольким (не менее 10) тестовым смесям. Как видно, для бинарных систем в обучающую выборку достаточно включать 2 смеси. Для остальных систем требуется больший объем обучающей выборки, но не превышающий $2n$. При дальнейшем увеличении объема обучающих выборок погрешности определения компонентов оставались примерно на том же уровне.

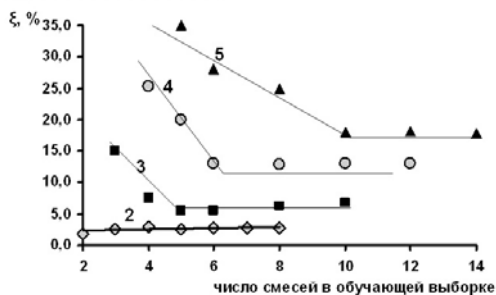


Рис. 2. Зависимость обобщенной погрешности от объема обучающей выборки
2 – ПГ-ДБ; 3 – АСК – Кф – Пр; 4 – Ан – ПГ – ДБ – ФБ; 5 – В₁ – В₂ – В₅ – В₆ – С

Новый способ формирования обучающих выборок позволил повысить точность анализа тестовых смесей по сравнению с методом МЛР-1. Хорошие результаты были получены даже в случае неаддитивных смесей, а также в анализе смесей, содержащих посторонние соединения, поскольку влияние мешающих факторов сходным образом проявлялось в спектрах стандартных и исследуемых смесей.

Анализ неаддитивных бинарных смесей ПГ-Дб. По сравнению с методом МЛР-1, применение МЛР-2 позволило снизить погрешности определения компонентов этих смесей и расширить допустимые соотношения Дб-ПГ вплоть до 20 : 1 (табл.4). Одновременное определение обоих компонентов давало погрешности, не большие 5 % отн.. При этом не потребовалась дополнительная оптимизация спектрального диапазона, то есть не надо было искать и исключать неаддитивные участки спектра.

Таблица 4

**Относительные погрешности определения папаверина и дибазола
в смесях с применением метода МЛР-2**

Дб : ПГ	С _{дб} , мкг/мл	С _{пг} , мкг/мл	Отн. пог-ть, % для Дб	Отн. пог-ть, % для ПГ
1 : 1,5	3,6	4,8	-1,8	0,92
1 : 1	3,6	3,6	-2,2	0,61
3 : 1	7,2	2,4	-0,62	-0,83
16 : 1	19	1,2	-1,9	2,2

Анализ аддитивных трехкомпонентных смесей АСК – Кф – Пр, содержащих посторонние вещества. Смеси, моделирующие препарат «Цитрамон», содержали, помимо анализов, лимонную кислоту (ЛК). И хотя поглощение этой кислоты невелико, ее присутствие вело к появлению систематических погрешностей при анализе смесей методом МЛР-1 (табл. 5). При переходе к анализу тех же смесей методом МЛР-2 в стандартные смеси обучающей выборки добавляли ЛК. Это позволило заметно снизить погрешности. Правда, присутствие ЛК потребовало оптимизации спектрального диапазона для определения Кф. Хорошо воспроизводимые результаты с меньшей погрешностью были получены при использовании для расчета содержания Кф области 240-263 нм. АСК и Пр, как и в отсутствие ЛК, можно было определять, используя весь спектральный диапазон 220-300 нм, без дополнительной его оптимизации.

Таблица 5

**Определение АСК, Кф и Пр в смесях, содержащих лимонную кислоту,
с применением двух вариантов метода МЛР**

Аналит	С, мкг/мл	МЛР-1			МЛР-2		
		найденно	Отн. пог-ть, %	Sr	найденно	Отн. пог-ть, %	Sr
АСК	10,0	13	23	0,003	9,7	-3,3	0,008
Кф	1,5	1,6	7,2	0,001	1,5	3,4	0,051
Пр	5,0	6,7	34	0,006	4,9	-2,0	0,004

Анализ 4-5-компонентных неаддитивных смесей. В наиболее сложных случаях использование обучающих выборок, сформированных по обычному плану, приводило к слишком высоким погрешностям определения отдельных компонентов. Например, при анализе 4-компонентных смесей лекарственных веществ и 5-компонентных смесей витаминов (см. рис. 2). Поэтому для таких систем обучающие выборки, состоящие из 2n смесей, формировали по специ-

альному плану. Результаты анализа смесей с использованием коэффициентов, вычисленных по разным планам – обычному и специальному, представлены в табл. 6. Видно, что переход к применению специального плана формирования обучающей выборки снизил не только погрешности определения Дб и Фб, но и остальных компонентов.

Таблица 6

**Правильность и воспроизводимость определения аналитов
с применением регрессионных коэффициентов,
вычисленных по разным планам**

Аналит	С, мкг/мл	Обычный план			Специальный план		
		Взвешенный коэф-т	Отн. пог-ть, %	S_r	Взвешенный коэф-т	Отн. пог-ть, %	S_r
Ан	25	1,0	4,9	0,011	0,1	-0,91	0,010
ПГ	2,0	1,0	5,0	0,017	1,0	1,9	0,015
Дб	2,0	1,0	-17	0,028	100	2,6	0,010
Фб	2,0	1,0	18	0,015	100	6,6	0,011

Суммируем полученные результаты. Предложенный способ формирования обучающих выборок позволяет при использовании метода МЛР-2:

1) повысить (по сравнению с МЛР-1) точность анализа как аддитивных, так и неаддитивных смесей, определяя до шести аналитов с погрешностью менее 5% отн.;

2) анализировать смеси с большим соотношением содержаний аналитов,

3) проводить с требуемой точностью анализ смесей без дополнительной оптимизации спектральных диапазонов, при условии, что вклады отдельных компонентов в общее поглощение смеси соизмеримы.

4) определять с требуемой точностью аналиты в присутствии посторонних веществ, поглощающих в той же области спектра.

Применение метода проекции на латентные структуры. Метод ПЛС предполагает использование двух матриц данных: A – матрица предикторов (спектры) и C – матрица откликов (концентрации). Число строк в обеих матрицах равно количеству модельных смесей – m . Число столбцов в матрице A соответствует числу аналитических длин волн – p , а в матрице C количеству компонентов смеси – n . Проводится одновременная декомпозиция матриц A и C по формулам:

$$A = TP^t + E \quad (10)$$

$$C = UQ^t + F \quad (11)$$

где T и U – матрицы счетов, P и Q – матрицы нагрузок, E и F – матрицы остатков.

В случае анализа смесей с известным номинальным составом при формировании обучающих выборок нами были приняты следующие условия:

1. Для каждого компонента известен диапазон возможных содержаний;
2. Для каждой смеси определены допустимые соотношения компонентов;

Отбор смесей для формирования обучающих выборок одного и того же объема вели разными способами, сопоставляя следующие принципы: А – случайный отбор смесей; В – целенаправленный отбор смесей, в которых содержания компонентов были равномерно распределены в области их возможных соотношений; С – целенаправленный отбор смесей с учетом номинального состава моделируемого препарата и с обязательным включением в выборки смеси номинального состава.

В качестве примера приведем графическую схему формирования выборок по трем принципам для системы Пг- Дб (рис. 3).

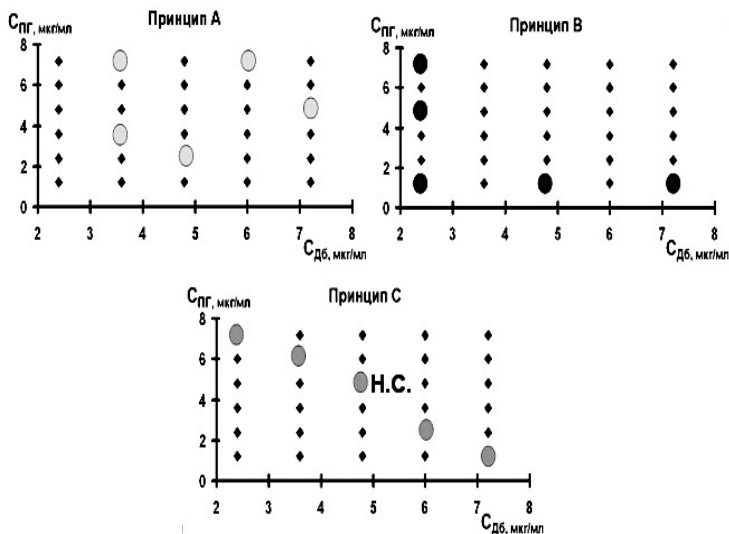


Рис. 3. Схемы формирования обучающих выборок для системы ПГ-Дб

При построении всех многомерных градуировок использовали один и тот же спектральный диапазон (220-300 нм), без дополнительной оптимизации. Проверку построенных градуировок вели на тестовых смесях. Для каждой системы число тестовых смесей было различным, от 10 до 27. Вычисляли среднюю и обобщенную погрешности по формулам 1 и 2. Результаты анализа тестовых смесей разного типа с использованием выборок, сформированных по трем принципам, представлены в табл. 7.

Оказалось, что при выборе способа формирования обучающей выборки надо учитывать число одновременно определяемых аналитов. В простейшем случае ($n = 2$) оба компонента тестовых смесей определяются с погрешностью не более 5% отн, независимо от того, по какому принципу формировали обучающую выборку. С увеличением n лучшие результаты получали с применением выборки, сформированной по принципу С, т. е. с обязательным включением в выборки смесей номинального состава.

Таблица 7

**Обобщенная погрешность анализа смесей с разным числом аналитов
с использованием выборок, сформированных разными способами**

Число смесей в обучающей выборке, m	Число аналитов, n	ξ , % отн.		
		A	B	C
5	2	4,6	3,2	5,1
7	3	16	16	8,8
13	6	25	14	12

Таким образом, принцип формирования обучающих выборок действительно влияет на точность предсказания содержаний компонентов в тестовых смесях. Другим фактором, влияющим на точность результатов анализа, должен быть объем обучающей выборки. Влияние этого фактора оценивали, меняя число смесей в обучающих выборках, но соблюдая принцип их формирования. Примером могут быть результаты анализа тестовых смесей, содержащих три лекарственных вещества АСК – Кф – Пр (рис. 4). Число смесей в обучающих выборках меняли от 3 до 9. Приведены модули погрешностей определения разных веществ, усредненные по результатам анализа 11 тестовых смесей.

Можно отметить общую тенденцию: во всех случаях погрешности анализа снижаются по мере увеличения объема выборок и, как правило, нелинейно. Результаты, полученные для разных компонентов, несколько различны. Так, Пр определяется хорошо по всем градуировкам, но наименьшие погрешности достигаются по градуировке типа С. Другие компоненты (АСК и Кф) определяются с погрешностью не более 5% отн. лишь по градуировке типа С, когда обучающая выборка состоит не менее чем из 7 смесей. Дальнейшее увеличение объема выборки уже практически не влияет на результат.

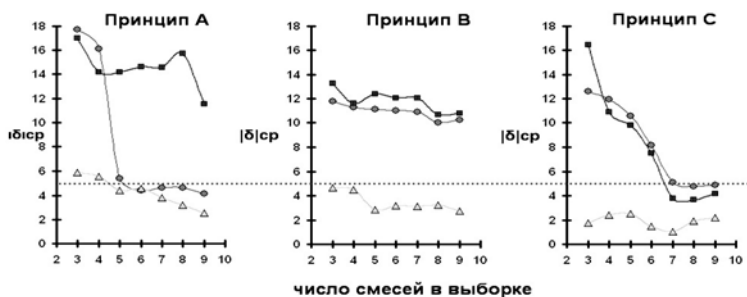


Рис. 4. Средние погрешности определения АСК, Кф и Пр в тестовых смесях в зависимости от принципа формирования обучающей выборки и ее объема

Таким образом, для спектрофотометрического анализа трехкомпонентных смесей, содержащих АСК, Кф и Пр, оптимальной следует считать обучающую выборку, составленную по принципу С и включающую 7 модельных смесей.

Зависимость обобщенной погрешности анализа от объема обучающей выборки, сформированной по принципу С, проверяли и для других исследо-

ванных систем. На рис. 5 показаны зависимости вида $\xi = f(m)$ для систем с разным числом аналитов.

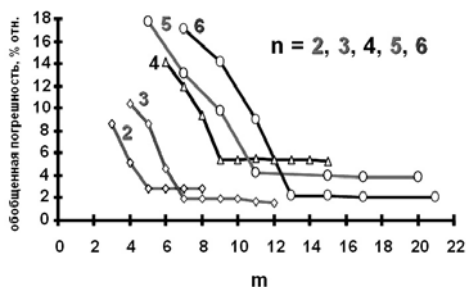


Рис. 5. Зависимость обобщенной погрешности анализа тестовых смесей от числа смесей в обучающей выборке

Положение излома на кривых зависит от числа одновременно определяемых аналитов. Как видно, оптимальный, то есть необходимый и достаточный объем выборки ($m_{\text{опт}}$) линейно возрастает по мере увеличения числа одновременно определяемых компонентов. Так, для бинарных систем $m_{\text{опт}}=5$, а для 6-компонентных $m_{\text{опт}}=13$. Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что при использованной нами технике эксперимента объем обучающей выборки ($m_{\text{опт}}$), необходимый и достаточный для минимизации погрешности анализа смеси по методу ПЛС, связан с числом определяемых компонентов (n) по эмпирической формуле:

$$m_{\text{опт}} = 2n + 1. \quad (12)$$

Данная закономерность ранее в литературе не описана, по-видимому, она установлена впервые.

В случае метода МЛР-2 зависимости обобщенной погрешности от объема обучающей выборки имеют аналогичный характер (рис. 2 и рис. 4). При этом оптимальный объем обучающей выборки в методе МЛР не превышает $2n$. Принципиальное отличие при формировании обучающих выборок заключается в том, что в методе ПЛС обязательным условием является включение в состав выборки смеси номинального состава. В методе МЛР, наоборот, включение такой смеси нежелательно, т.к. при этом ухудшается обусловленность матрицы концентраций и, как следствие – точность оценки регрессионных коэффициентов, что влечет за собой ухудшение результатов анализа.

С учетом формулы (12), была разработана **схема формирования оптимальной обучающей выборки** для метода ПЛС. Такая выборка должна состоять из $2n + 1$ модельной смеси и включать смесь номинального состава, определяющей, по аналогии с полным факторным экспериментом (ПФЭ), центр плана. Оставшиеся $2n$ смеси отбирают из всех возможных сочетаний концентраций компонентов (факторов), взятых на уровне выше (+) и ниже номинального (-), при этом число отобранных смесей должно быть пропорционально числу возможных комбинаций факторов. Интервалы варьирования задаются, исходя из воз-

можных или допустимых отклонений в содержаниях компонентов от номинального состава, и по разным факторам могут не совпадать. Каждый фактор должен встречаться на верхнем и нижнем уровнях одинаково часто, поскольку отклонения от номинального состава в реальных объектах носят случайный характер, а значит, появление положительных и отрицательных отклонений равновероятно. Включать в выборки смеси, где все факторы находятся на одном и том же уровне (верхнем или нижнем), можно, но не желательно: соотношение компонентов в этих смесях будет таким же, как и в смеси номинального состава, уже включенной в выборку. В качестве примера приведем схему формирования обучающей выборки для 4-компонентной смеси (табл. 8).

Таблица 8

Схема формирования обучающей выборки для смеси 4-х витаминов

Витамин	Смесь, №								
	1	2	3	4	5	6	7	8	
B1	+	+	–	+	–	+	–	–	Номиналь- ная смесь
B2	–	+	+	+	+	–	–	–	
B5	–	–	+	+	+	–	+	–	
B6	–	–	–	–	+	+	+	+	

Таким образом, формируя выборки по предложенной схеме, можно ограничиться гораздо меньшим числом смесей, чем при проведении ПФЭ вида 2^n . Например, для анализа шестикомпонентной смеси из 64-х возможных комбинаций факторов достаточно отобрать всего 12.

В соответствии с предложенной схемой были сформированы обучающие выборки для анализа трехкомпонентных аддитивных смесей АСК – Кф – Пр, имеющих различные соотношения компонентов, такие же, как в препаратах «Кофицил» и «Цитрамон». В смеси, моделирующие «Цитрамон», добавляли лимонную кислоту. По каждой выборке была построена многомерная градуировочная модель и с ее помощью проанализированы тестовые смеси. Результаты, полученные методами ПЛС и МЛР-2, приведены в табл. 9. Сравнение результатов анализа показало, что оба метода позволяют определять все аналиты с погрешностями не более 5% отн. и относительными стандартными отклонениями, не превышающими 0,04. При анализе смесей типа «Цитрамон» метод ПЛС дал несколько худшие результаты, чем МЛР-2. Однако, в отличие от метода МЛР, где присутствие лимонной кислоты потребовало дополнительной оптимизации спектрального диапазона для определения Кф, методом ПЛС удастся определить все аналиты в одном и том же спектральном диапазоне.

Алгоритм ПЛС показывает свои преимущества в наиболее сложных случаях, в частности, в анализе неаддитивных шестикомпонентных смесей водорастворимых витаминов с существенно различным содержанием компонентов. В табл. 10 представлены усредненные по 16 тестовым смесям модули погрешностей определения витаминов и обобщенные погрешности, ξ . Как видно, величина ξ для метода ПЛС оказалась в два раза ниже, чем при использовании МЛР-2. Особенно заметно различие результатов по слабо поглощающим вита-

минам В1 и В3. Точность определения остальных витаминов была примерно одинаковой. Воспроизводимость результатов для обоих методов для всех витаминов характеризуется величиной $S_r < 0,03$, за исключением витамина В5 ($S_r < 0,09$).

Таблица 9

**Метрологические характеристики результатов анализа
модельных смесей АСК – Кф – Пр методами МЛР-2 и ПЛС**

Модель	Аналит	Допустимые пределы, мкг/мл	ПЛС		МЛР-2	
			Сред. отн. погр-ть, %	σ_r	Сред. отн. погр-ть, %	σ_r
«Кофицил»	АСК	11 – 18	2,5	0,029	2,4	0,018
	Кф	1,7 – 3,0	1,1	0,010	0,60	0,011
	Пр	3,5 – 6,0	2,1	0,021	2,5	0,037
«Цитрамон»	АСК	6,6 – 11	3,4	0,014	2,9	0,015
	Кф	0,80 – 1,5	4,9	0,036	2,0	0,017
	П	5,0 – 8,3	3,8	0,017	2,1	0,013

Таблица 10

**Сравнение методов ПЛС и МЛР-2 при спектрофотометрическом
анализе шестикомпонентных смесей витаминов**

метод	Средние относительные погрешности, % отн.						$\xi, \%$
	В1	В2	В3	В5	В6	К3	
ПЛС	4,3	2,3	1,9	0,20	1,5	1,5	5,7
МЛР-2	10	0,70	3,8	0,32	1,8	2,0	11

Таким образом, в случае анализа простейших аддитивных смесей разные хемометрические алгоритмы дают примерно одинаковую погрешность определения компонентов. Однако при увеличении числа одновременно определяемых компонентов до 4 – 6, а также при анализе неаддитивных смесей более точные результаты получаются с использованием метода ПЛС. Относительные погрешности определения всех компонентов при этом не превышают 5% отн. Дополнительным преимуществом ПЛС по сравнению с методом МЛР является то, что определение всех аналитов возможно в одном спектральном диапазоне, без его дополнительной оптимизации, независимо от аддитивности, вкладов отдельных компонентов в светопоглощение смесей, а также наличия посторонних веществ. Это существенно сокращает время не только на этапе разработки методики, но и в ходе проведения анализа.

Анализ лекарственных и витаминных препаратов. В качестве реальных объектов в данной работе были выбраны лекарственные и витаминные препараты, содержащие от 2 до 5 биологически активных компонентов (из числа ранее изученных органических соединений). По два аналита определяли в препаратах «Анальгин – Хинин», «Панадол – Экстра» и «Папазол – УБФ»; по три аналита – в препаратах «Аскофен – П», «Кофицил – плюс» и «Цитрамон – П»; четыре аналита – в препарате «Андипал»; пять – в витаминном препарате «Ундевит». Помимо аналитов, в состав препаратов входили вспомога-

тельные вещества (в частности, наполнители), а некоторые препараты содержали неопределяемые активные компоненты. Так, «Ундевит» содержит в своем составе 10 витаминов – 7 водорастворимых и 3 жирорастворимых. В предыдущих исследованиях, выполненных на кафедре аналитической химии ОмГУ, было установлено, что присутствие таких веществ как оксид магния, крахмал, тальк, глюкоза, сахар и гидрокарбонат натрия практически не изменяет светопоглощение лекарственных веществ в УФ области. Нами дополнительно была проверена и подтверждена идентичность спектров поглощения растворов лекарственных (или поливитаминных) препаратов и спектров номинальных смесей. Это позволила сделать вывод о возможности проведения анализа реальных объектов без дополнительного изучения влияния других компонентов пробы.

Анализ всех препаратов выполняли по следующей схеме. Взвешивали все таблетки одной упаковки, вычисляли среднюю массу таблетки; измельчали содержимое одной упаковки, отбирали точную навеску порошка (около 0,1 г), растворяли ее в дистиллированной воде, фильтровали и доводили объем раствора в мерной колбе (100,0 мл) до метки. Отбирали аликвоту полученного раствора, добавляли соответствующий буферный раствор и доводили объем в мерной колбе (200,0 мл) до метки. Снимали спектр поглощения полученного раствора, по полученным значениям оптических плотностей выполняли компьютерный расчет результатов анализа, используя ранее полученную многомерную градуировку (ПЛС) или набор регрессионных коэффициентов (МЛР-2). Анализ одного препарата по такой схеме занимает не более 30 минут. Правильность определения аналитов в реальных объектах оценивали методом добавок. Кроме того, сопоставляли результаты, полученные разными методами (табл. 11). Метод ПЛС позволяет определять компоненты с меньшей погрешностью (табл. 12).

Таблица 11

Результаты анализа препарата «Кофицил – плюс» методами МЛР-2 и ПЛС

Компонент	Указано на упаковке, мг	Допустимые пределы, мг	Найдено, мг/табл	
			МЛР-2	ПЛС
АСК	300	285-315	310±8,0	310±10
Кф	50	45-55	50±1,0	50±1,0
Пр	100	95-105	100±4,0	90±8,0

Таблица 12

Проверка правильности определения компонентов препарата «Кофицил-Плюс»

Компонент	Введено, мкг	МЛР-2			ПЛС		
		Найдено, мкг	Отн. пог-ть, %	S _r	Найдено, мкг	Отн. пог-ть, %	S _r
АСК	1430	1474	0,60	0,027	1404	-1,8	0,010
Кф	248	243	-4,6	0,021	251	1,2	0,010
Пр	499	509	7,2	0,014	514	3,1	0,028

Результаты анализа витаминного препарата «Ундевит» и проверка их правильности приведены в табл.13,14. Видно, что расхождения с указанными на упаковках данными не превышают допустимых пределов ($\pm 10\%$ отн.). Сравнение результатов, полученных методами МЛР и ПЛС по критерию Фишера показало, что для всех определяемых компонентов расхождения в воспроизводимости статистически не значимы. Не обнаружены и значимые различия выборок по критерию Стьюдента.

Таблица 13

Результаты СФ-анализа препарата «Ундевит» методами МЛР-2 и ПЛС

Витамин	Указано, мг/драже	Допустимые пределы, мг	Найдено, мг/драже	
			МЛР-2	ПЛС
B1	2,0	1,8 – 2,2	1,8 $\pm$ 0,3	1,8 $\pm$ 0,1
B2	2,0	1,8 – 2,2	1,8 $\pm$ 0,2	1,9 $\pm$ 0,1
B5	20	18 – 22	19,7 $\pm$ 0,5	19,0 $\pm$ 0,2
B6	3,0	2,7 – 3,3	3,0 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,2
C	75	71 – 79	77 $\pm$ 3	73 $\pm$ 2

Таблица 14

Проверка правильности определения компонентов препарата «Ундевит»

Витамин	Введено, мкг	МЛР-2			ПЛС		
		Найдено, мкг	Отн. погр-ть, %	S _r	Найдено, мкг	Отн. погр-ть, %	S _r
B1	10	9,8	-2,1	0,043	9,6	-3,8	0,029
B2	10	9,9	-1,2	0,052	10	1,0	0,017
B5	150	148	-1,1	0,025	145	-2,1	0,010
B6	15,0	14,7	-2,0	0,010	15,4	2,6	0,013
C	500	506	1,2	0,020	488	-2,5	0,017

Разработанные методики двух других лекарственных препаратов («Папазол» и «Кофицил-плюс») прошли официальную метрологическую аттестацию. Приведем характеристики одной из них – методики выполнения измерений (МВИ) содержания ПГ и Дб методом МЛР (непрямая градуировка) в препарате «Папазол». Было установлено, что МВИ соответствует предъявляемым к ней метрологическим требованиям и обладает метрологическими характеристиками, представленными в табл. 15.

Таблица 15

Метрологические характеристики методики выполнения измерений массовой доли компонентов препарата «Папазол» (P = 0,95)

Определяемый компонент	Диапазон содержаний, мг/табл	Показатель повторяемости σ_r , %	Показатель воспроизводимости σ_R , %	Показатель точности, δ , %
Дб	От 20 до 40	2,0	3,0	7,0
ПГ	От 20 до 40	1,5	2,0	6,0

Таким образом, предложенные и обоснованные в работе алгоритмы формирования обучающих выборок небольшого объема для методов МЛР-2 и ПЛС хорошо зарекомендовали себя в ходе анализа реальных объектов. Разработанные спектрофотометрические методики анализа лекарственных и поливитаминных препаратов с применением хемометрических алгоритмов отличаются экспрессностью. Их точность удовлетворяет требованиям, предъявляемым Государственной Фармакопеей РФ к одновременному определению нескольких компонентов в лекарственных препаратах без их разделения.

Выводы:

1. В спектрофотометрическом анализе неразделенных смесей с применением метода множественной линейной регрессии (МЛР) предпочтительнее использовать вариант не прямой градуировки. Предложенный алгоритм формирования обучающих выборок (ОВ), учитывающий уровень случайных погрешностей, позволяет ограничить число стандартных смесей интервалом от n до $2n$, где n – число аналитов ($n < 5$). Вычисленные регрессионные коэффициенты позволяют определять аналиты с погрешностями, не превышающими 3-5% отн. даже при неаддитивном светопоглощении и в присутствии посторонних компонентов.

2. В спектрофотометрическом анализе смесей с применением метода проекции на латентные структуры (ПЛС) способ формирования ОВ влияет на точность определения компонентов. Обучающие выборки желательно формировать с учетом номинального состава объектов анализа, обязательно включая в ОВ смесь номинального состава.

3. Для определения n компонентов методом ПЛС необходимо и достаточно использовать обучающие выборки, содержащие $2n + 1$ модельную смесь. Дальнейшее увеличение числа смесей не приводит к достоверному снижению погрешностей анализа. В оптимальных случаях погрешности определения аналитов даже в неаддитивных 5-6-компонентных смесях могут составлять 1-2 % отн, при этом анализ выполняется в одном спектральном диапазоне, без дополнительной его оптимизации.

4. Разработаны экспрессные спектрофотометрические методики анализа лекарственных и поливитаминных препаратов с применением методов МЛР и ПЛС, характеризующиеся относительными погрешностями, не превосходящими 5-7% отн. для каждого аналита. Ограничение объема ОВ минимальным числом модельных смесей позволяет получить адекватную градуировку для проб заданного типа всего за один рабочий день. Время выполнения анализа одной пробы с использованием готовой модели не превышает 30 минут.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. *Масякова Е.Н., Шелпакова А.С., Феллер А.В., Власова И.В.* Определение водорастворимых витаминов группы В в неразделенных смесях // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сб. науч. тр. / Пятигорская государственная фармацевтическая академия. – Вып. 63. – Пятигорск. – 2008. – С. 303-304.
2. *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.
3. *Власова И.В., Шелпакова А.С., Масякова Е.Н.* Спектрофотометрический анализ смесей витаминов с применением метода множественной линейной регрессии. // Аналитика и контроль. – 2009. – Т. 13. – № 2. – С. 86-90.
4. *Шелпакова А.С., Масякова Е.Н.* Применение метода множественной линейной регрессии в спектрофотометрическом анализе смесей витаминов // Вестник Омского университета. – 2009. – №2. – С.172-177.
5. *Власова И.В., Шелпакова А.С., Нагаев А.А.* Формирование градуировочных наборов для спектрофотометрического анализа многокомпонентных смесей с применением метода множественной линейной регрессии // Вестник Омского университета. – 2010. – №2. – С. 99-105.
6. *Власова И.В., Вершинин В.И., Шелпакова А.С.* Хемометрические алгоритмы в спектрофотометрическом анализе неразделенных смесей органических веществ // Вестник Омского университета. – 2010. – №2. – С. 14-24.
7. *Масякова Е.Н., Шелпакова А.С.* Моделирование и применение множественной регрессии в спектрофотометрическом анализе многокомпонентных смесей // VIII Всероссийская конференция молодых ученых по математическому моделированию и информационным технологиям. Тезисы докладов. Новосибирск, 2007. – С. 60-61.
8. *Масякова Е.Н., Шелпакова А.С.* Применение регрессионных методов в спектрофотометрическом анализе многокомпонентных смесей // VIII Всероссийская конференция молодых ученых по математическому моделированию и информационным технологиям. Тезисы докладов. – Новосибирск, 2007. – С. 61-62.
9. *Шелпакова А.С., Корягина А.Ю., Масякова Е.Н.* Применение регрессионных методов в спектрофотометрическом анализе многокомпонентных смесей органических веществ.// Материалы Всероссийской научной молодежной школа-конференции «Химия под знаком Сигма». – Омск, 2008. – С. 249–251.
10. *Власова И.В., Шелпакова А.С., Корягина А.Ю.* Применение метода проекции на латентные структуры (ПЛС) в спектрофотометрическом анализе лекарственных препаратов // Материалы VIII Научной конференции «Аналитика Сибири и Дальнего Востока». Томск, 13-18 октября 2008 г. – С. 235.
11. *Власова И.В., Масякова Е.Н., Шелпакова А.С.* Application of method ПЛС in the spectrophotometric analysis for simultaneous definitions of all substances in 2-6 plural-component mixes // Шестой международный симпозиум "Современные методы анализа многомерных данных". Тезисы докладов. – Казань, 2008. – С. 36-37.
12. *Власова И.В., Шелпакова А.С., Корягина А.Ю.* Компьютерное моделирование молекулярных спектров поглощения в УФ-области с последующим применением регрессионного анализа // Международный форум «Аналитики и Аналитики». Тезисы докладов. Воронеж, 18-22 сентября, 2008. – С. 324.
13. *Власова И.В., Шелпакова А.С., Вершинин В.И., Шилова А.В., Исаченко Н.А.* Хемометрические алгоритмы в спектрофотометрическом анализе неразделенных сме-

сей органических веществ // Материалы III Всероссийской конференции с международным участием «Аналитика России». Краснодар, 27 сентября – 3 октября 2009 г.

14. Власова И.В., Шелпакова А.С., Добровольский С.М., Иноземцева О.Ю. Новый подход к применению метода множественной линейной регрессии в спектрофотометрическом анализе смесей витаминов // Материалы III Всероссийской конференции с международным участием «Аналитика России». Краснодар, 27 сентября – 3 октября 2009 г.

15. Власова И.В., Шелпакова А.С., Корягина А.Ю. Спектрофотометрический анализ лекарственных препаратов с применением метода проекции на латентные структуры // I Всероссийская конференция «Современные методы химико-аналитического контроля фармацевтической продукции». Москва 1-4 декабря, 2009. Тезисы. – С. 169-170.

16. Власова И.В., Шелпакова А.С., Добровольский С.М. Calibration set design in spectrophotometric analysis of multicomponent mixtures // Seven Winter Symposium on Chemometrics «Modern Methods of Data Analysis». Saint Petersburg, February 15-19, 2010. – P. 35.

17. Власова И.В., Веришинин В.И., Шелпакова А.С. Analysis of multicomponent medicines without their separation: concentration calculations for nonadditive analytical signals // Seven Winter Symposium on Chemometrics «Modern Methods of Data Analysis». Saint Petersburg, February 15-19, 2010. – P. 48.

18. Шелпакова А.С., Фисенко А.В. Формирование обучающих выборок в хеометрических методах при спектрофотометрическом анализе многокомпонентных смесей // Труды Всероссийской научной молодежной конференции «Химия под знаком Сигма. Исследования, инновации, технологии». Омск, 16-23 мая 2010 г. – С. 391.

19. Власова И.В., Шелпакова А.С., Фисенко А.В. Формирование обучающих наборов для спектрофотометрического анализа многокомпонентных смесей // Труды VII Международной конференции студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук». Томск 20-23 апреля 2010. – С. 540-542.

20. Власова И.В., Веришинин В.И., Шелпакова А.С. Формирование обучающих выборок в спектрофотометрическом анализе неаддитивных смесей // Съезд аналитиков России и школа молодых ученых. Тезисы докладов. Москва 26-30 апреля 2010 г. – С. 66.

Диссертант и его научный руководитель благодарят за ценные советы при постановке данного исследования и при обсуждении его результатов д.х.н. В.И. Веришнина, д.ф.-м.н. А.Л. Померанцева, д.ф.-м.н. О.Е. Родионову, д.т.н. И.Е.Васильеву, к.ф.-м.н. С.М. Добровольского, а студ. ОмГУ А.А. Нагаева – за участие в создании оригинальной программы «Optic-MLR». Благодарим за предоставление лицензионной версии программы Unscrambler компанию CAMO.

Подписано в печать 19.11.2010. Формат бумаги 60x84 1/16.

Печ. л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ 478.

*Издательство Омского государственного университета
644077, Омск-77, пр. Мира, 55а, госуниверситет*