



ФЕДОСЕЕВА МАРИНА ВЛАДИСЛАВОВНА

НОВЫЙ ПОДХОД К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЧИСТЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ
ВЕЩЕСТВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ОСНОВАННЫЙ НА
ЭЛЕМЕНТНОМ АНАЛИЗЕ

02.00.02 – Аналитическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

26 ЯНВ 2012

Москва – 2012

Работа выполнена на кафедре аналитической химии химического факультета Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель:

д.х.н., профессор Ревельский Игорь Александрович

Официальные оппоненты:

д.х.н., профессор Яшин Яков Иванович

НПО «Химвавтоматика», г. Москва

д.х.н., профессор Петров Сергей Иосифович

Российский Государственный Университет нефти и газа имени И.М. Губкина

Ведущая организация:

Институт нефтехимического синтеза имени А.В. Топчиева РАН

Защита состоится 15 февраля 2012 г. в 15 часов 00 минут в ауд. 446 на заседании Диссертационного Совета Д 501.001.88 по химическим наукам при Московском Государственном Университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы 1, стр. 3, МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан 14 января 2012 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
кандидат химических наук



Торочешникова И.И.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Одной из актуальных проблем анализа чистых органических веществ и фармацевтического анализа является разработка быстрого и универсального метода определения содержания основного компонента. Такие методы необходимы для улучшения контроля качества чистых органических веществ и фармпрепаратов и для быстрого обнаружения фальсификатов.

Для проведения контроля качества химической продукции высокой чистоты наиболее часто используют газовую хроматографию, а для анализа фармацевтической продукции — ВЭЖХ, при этом контроль в общем случае осуществляют на известные примеси. В то же время состав примесей, особенно в чистых органических веществах, как правило, полностью неизвестен, поэтому необходимо предварительно проводить оптимизацию условий разделения с целью увеличения числа регистрируемых примесей. Следует отметить, что отделение примесей, схожих по физико-химическими свойствам с основным компонентом, часто является неразрешимой задачей. Кроме того, определение состава примесей затруднительно в связи с их малым содержанием на фоне основного компонента, концентрация которого на порядки превосходит концентрацию примесей. Для проведения количественного анализа необходимо наличие стандартных образцов определяемых веществ, характеристика которых представляет самостоятельную проблему. В то же время требуется осуществление быстрого контроля качества продукции.

В случае прямого хроматографического определения содержания основного компонента стандартные образцы определяемых веществ (охарактеризованные в выбранных условиях разделения для конкретного вещества и примесей) отсутствуют. Вместо них используют образцы, степень чистоты которых определяют хроматографическим методом вычитанием из 100% суммы концентраций зарегистрированных примесей (если они известны). В случае неизвестных примесей их концентрацию оценивают методом нормировки. Обычно степень чистоты стандартных образцов принимают равной 100%. При прямом определении содержания основного компонента используют метод внешнего стандарта. Погрешность определения может составлять 3% и более. Прямое определение степени чистоты органических веществ с использованием стандартных образцов для большинства органических веществ практически неосуществимо в связи с отсутствием последних. Отдельной проблемой является само определение степени чистоты стандартных образцов и стабильность таких образцов при хранении.

В случае косвенного хроматографического определения содержания основного компонента регистрируют лишь малую часть присутствующих примесей в связи с трудностью их отделения от основного по концентрации компонента и их обнаружения. Это связано с неизвестностью числа и состава примесей и сложностью их регистрации в присутствии основного компонента. Кроме того, при таком подходе не учитываются примеси, незлюируемые в выбранных условиях из колонки. В этом случае можно утверждать, что $? \leq c_{o,k} \leq 100\% - \Sigma c_i$, то есть левая граница доверительного интервала не определена. Из приведенного неравенства видно, что результаты определения основного компонента всегда завышены, что выгодно производителю.

В случае как прямого, так и косвенного определения, фактически определяют содержание основного компонента в смеси, вышедшей из хроматографической колонки при выбранных условиях анализа, специфических для каждого анализируемого вещества, а не истинное содержание в анализируемом образце, так как не учитываются незлюируемые примеси (особенно это справедливо при использовании метода внутренней нормировки).

Последние могут быть зарегистрированы только методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), которая не получила широкого распространения при анализе чистых органических веществ в связи с меньшей эффективностью разделения. Таким образом, результаты хроматографического определения основного компонента в чистых органических веществах являются в общем случае неопределенными и малодостоверными и требуют больших затрат времени на проведение определения.

Актуальным является поиск новых подходов к контролю качества рассматриваемой продукции, позволяющих сократить время анализа и обеспечить универсальность определения. Сокращение времени анализа особенно актуально для решения проблемы быстрого обнаружения фальсификатов чистой химической продукции (таможенный контроль), фармсубстанций и фармпрепаратов и обеспечения оперативного контроля качества рассматриваемой продукции.

Актуальным является и оперативный контроль суммарного содержания в фармацевтической и химической продукции F-, Cl-, Br-, P- и S-органических соединений на уровне следов, так как примеси этих соединений в чистых органических веществах определяют потребительские качества продукции и ее безопасность. Особенно это относится к фармацевтической продукции.

Цель работы: разработка способа определения содержания основного по концентрации компонента в чистых органических веществах и фармацевтических субстанциях и содержания активного вещества в различных формах фармпрепаратов, основанного на элементном анализе, как универсального и экспрессного метода контроля качества чистых органических веществ и фармпрепаратов. Кроме того, целью работы являлась разработка способа определения общего содержания примесей, содержащих такие элементы, как галогены, серу и фосфор в чистых органических веществах, основной компонент которых не содержит таких элементов в молекуле.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие *задачи*:

1. Разработать способ определения степени чистоты твердых азоторганических соединений с использованием элементного анализатора.
2. Разработать способ определения активного вещества в твердых фармацевтических препаратах.
3. Разработать способ определения содержания активного вещества в водных растворах фармацевтических субстанций.
4. Сопоставить результаты определения содержания активного вещества в образцах фармпрепаратов и основного компонента в чистых органических веществах с использованием разработанных способов и стандартных способов контроля качества.
5. Разработать способ определения содержания активного вещества в микрокапсулированных фармпрепаратах.
6. Разработать способ определения общего содержания фтор-, хлор-, бром-, серо- и фосфорорганических примесей в чистых органических веществах, молекулы которых не содержат этих элементов.
7. Определить общее содержание фтор-, хлор-, бром-, серо- и фосфорорганических примесей в различных чистых органических веществах при использовании предложенного способа элементного анализа на эти элементы.

Научная новизна работы. Разработан способ определения степени чистоты твердых органических веществ, содержащих в молекуле азот, основанный на элементном анализе и взятии таких навесок общепринятого стандарта и исследуемого вещества, чтобы соответствующие количества азота, полученные в результате конверсии, были близки по величине. Способ является универсальным быстрым и, в отличие от общепринятых методов,

не требует использования стандартных образцов исследуемых веществ. Показано, что погрешность определения содержания основного компонента не превышала 1% отн. и не было значимого расхождения с результатами определения другими методами.

Разработан способ определения содержания активного вещества в твердых фармпрепаратах, в которых соотношение количеств наполнитель/активное вещество варьировалось в широком диапазоне. Сопоставление результатов определения активного вещества в ряде фармпрепаратов этим и общепринятыми методами показало отсутствие значимого расхождения результатов определения.

Разработан способ определения содержания активного вещества в водных растворах, основанный на нанесении раствора на сорбент, не содержащий азота, и определении активного вещества способом, предложенным нами для анализа твердых веществ. Анализ ампулированных водных растворов ряда фармсубстанций при использовании разработанного метода показал отсутствие расхождения полученного и специфицированного содержаниями активного вещества в пределах технологического допуска.

Разработан способ определения содержания активного вещества в микрокапсулированных фармпрепаратах, основанный на сожжении микрокапсул и определении содержания такого вещества при использовании способа, предложенного нами для анализа твердых фармпрепаратов.

Разработан способ определения общего содержания фтор-, хлор-, бром-, серо- и фосфорорганических примесей в чистых органических веществах, в состав молекул основного компонента которых не входят перечисленные элементы.

Практическая значимость работы. В результате проведенных исследований разработан универсальный способ определения содержания основного компонента в чистых органических веществах, содержащих в молекуле азот, не требующий использования стандартных образцов определяемых веществ. Предложенный способ позволяет проводить определение степени чистоты органических веществ с погрешностью, не превышающей 1% отн. Разработаны способы определения активного вещества в фармпрепаратах (твердых, водных растворах и микрокапсулированных фармпрепаратах). Показано, что погрешность этих способов сопоставима либо меньше общепринятых методов контроля качества лекарственных средств. Предложенные способы могут быть использованы для проведения экспрессного контроля качества чистых органических веществ и фармацевтических препаратов. Предложенный подход позволяет осуществлять быстрый скрининг проб на выявление фальсификатов и открывает новые возможности для организации надежного экспрессного контроля качества фармацевтических субстанций и препаратов и различных чистых органических веществ. Разработан способ определения общего содержания галоген-, серо- и фосфорорганических примесей в чистых органических веществах, не содержащих эти элементы в молекуле основного компонента. Этот способ позволяет определить общее содержание примесей наиболее опасных соединений.

На защиту вынесены следующие положения:

1. Способ определения степени чистоты твердых азоторганических соединений с использованием элементного анализатора.
2. Способ прямого определения содержания активного вещества в твердых фармацевтических препаратах.
3. Способ определения содержания активного вещества в водных растворах фармацевтических субстанций.
4. Способ определения содержания активного вещества в микрокапсулированных фармпрепаратах.

5. Способ определения общего содержания фтор-, хлор-, бром-, серо- и фосфорорганических примесей в чистых органических веществах, молекулы которых не содержат этих элементов.

Апробация работы. Результаты работы представлены в виде стендовых докладов на Шестьдесят девятом Международном Конгрессе по Фармацевтике и Фармацевтическим Наукам ICFIP'2008 (Базель, Швейцария, 2008 г.); Тридцать втором Международном Симпозиуме по Капиллярной Хроматографии ISCC'08 (Рива дель Гарда, Италия, 2008 г.); Всероссийском Симпозиуме «Хроматография и Хромато-масс-спектрометрия» (Клязьма, Россия, 2008 г.); Всероссийской Конференции «Теория и Практика Хроматографии. Хроматография и Нанотехнологии» (Самара, Россия, 2009 г.); Третьей Всероссийской Конференции «Аналитика России 2009» (Краснодар, Россия, 2009 г.); Тридцать четвертом Международном Симпозиуме по Капиллярной Хроматографии ISCC'10 (Рива дель Гарда, Италия, 2010 г.); Всероссийской Научно-практической Конференции «Хроматография — народному хозяйству» (Дзержинск, Россия, 2010 г.); Съезде аналитиков России «Аналитическая Химия — Новые Методы и Возможности» (Клязьма, Россия, 2010 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 работ в виде статей и тезисов докладов.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и списка литературы. Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель работы и положения, выносимые на защиту. Первая глава представляет собой литературный обзор. В ней рассмотрены методы определения степени чистоты органических веществ и содержания активного вещества в фармацевтических препаратах, их достоинства и ограничения. В этой же главе рассмотрены общепринятые методы определения примесей в чистых органических веществах. Особое внимание уделено рассмотрению работ по определению общего содержания галоген-, серо- и фосфорорганических веществ.

Во второй главе перечислены использованные в работе оборудование, исходные вещества и приведено описание эксперимента. В третьей главе представлены результаты по разработке способа прямого определения содержания основного компонента в чистых органических веществах и активного вещества в фармацевтических препаратах при использовании элементного анализатора для определения азота. Разработанный способ основан на определении содержания азота в навесках анализируемого образца и универсального стандартного вещества для элементного анализа. Причем их массы должны быть подобраны таким образом, чтобы регистрируемые количества азота, образующиеся в результате конверсии, в обоих случаях были близки. При использовании такого подхода разработаны способы анализа чистых органических веществ и фармацевтических препаратов в различных лекарственных формах (таблетки, водные растворы, микрокапсулы) на содержание основного по концентрации компонента либо активного вещества, соответственно, и проведено сопоставление результатов определения предлагаемыми способами и общепринятыми методами (хроматография, титриметрия, дифференциальная сканирующая калориметрия). Показано, что значимого различия в результатах определения нет. В четвертой главе представлены результаты разработки способа прямого определения общего содержания галоген-, серо- и фосфорорганических примесей в чистых органических веществах, не содержащих определяемые элементы. Предлагаемый способ основан на высокотемпературной окислительной конверсии пробы, поглощении продуктов конверсии в абсорбат и последующем его анализе ионной хроматографией. Пределы обнаружения

предложенного способа анализа составляют 6×10^{-6} – $1 \times 10^{-2}\%$ в зависимости от элемента. Приведены результаты определения общего содержания галоген-, серо- и фосфорорганических примесей в чистых органических веществах, молекулы основного компонента которых не содержат определяемых элементов.

Диссертация изложена на 112 страницах, содержит 12 рисунков, 22 таблицы и список литературы из 69 наименований.

Основное содержание работы

Оборудование, исходные вещества, описание эксперимента

При выполнении работы использовали следующее оборудование:

- Элементный анализатор «Dumatherm» («Gerhardt», Германия);
- Элементный анализатор «Flash EA 1112» («Thermo», Италия);
- Ионный хроматограф модели «881 Compact IC Pro» («Metrohm», Швейцария);
- Разделительные колонки:
 - «Star Ion A 300» (Phenomenex, США) (100 × 4.60 мм),
 - «Metrosep A Supp 5» (Metrohm, Швейцария) (50 × 4.0 мм),
 - «Metrosep A Supp 7» (Metrohm, Швейцария) (250 × 4.0 мм);
- Высокотемпературная трубчатая электропечь сопротивления (30 × 400 мм, максимальная температура — 1100°C);
- Кварцевый реактор (19 × 360 мм).

Для проведения калибровки элементного анализатора на азот использовали общепринятые стандартные образцы для элементного анализа — цистин («Thermo Finnigan», Италия) (содержание азота — 11.66%) и ацетанилид («Carlo Erba», Италия) (содержание азота — 10.36%). Массы навесок исследуемых образцов варьировали от 0.9 до 184.5 мг в зависимости от содержания азота в молекуле анализируемого вещества и содержания этого вещества в образце. Взвешивание проводили на микровесах модели MX5 («Mettler Toledo», Швейцария) с точностью 0.0005 мг. Анализируемое вещество дозировали в оловянные капсулы.

Ионохроматографические исследования проводили в изократических условиях при использовании в качестве элюента водные растворы Na_2CO_3 или смеси $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$, оптимальные для работы используемых разделительных колонок. Для приготовления элюента использовали деионизованную воду сопротивления 18.2 МОм, полученную на установке «Водолей М» («Химэлектроника», Россия).

Для приготовления неорганических растворов использовали следующие соли: Na_2CO_3 , NaHCO_3 , NaF, NaCl, KBr, KH_2PO_4 , Na_2SO_3 , Na_2SO_4 ($\geq 98\%$, «Alfa Aesar», США) и кислоту H_2SO_4 («ос. ч», «Компонент-Реактив», Россия). Работу проводили при использовании стандартных растворов анионов в элюенте в диапазоне концентраций 5.3×10^{-9} – 2.2×10^{-5} г/мл.

Для проведения высокотемпературной окислительной конверсии использовали кислород (медицинский, 99.999%). В качестве абсорбера использовали одноразовые медицинские шприцы объемом 5 мл («ВВгауп», Германия). Анализируемый образец, взвешенный в кварцевой лодочке, загружали в кварцевый реактор, который нагревался с помощью трубчатой электропечи сопротивления до 950°C.

Разработка способов определения содержания основного компонента в чистых органических веществах и содержания активного вещества в фармацевтических препаратах, основанных на элементном анализе

Разрабатываемые способы анализа чистых органических веществ на содержание основного компонента и фармацевтических препаратов на содержание действующего вещества основаны на определении целевого азотсодержащего вещества при использовании элементного анализатора (ЭА) для определения азота. Для разработки этих способов необходимо было решить следующие задачи:

- разработать условия, обеспечивающие минимальную погрешность определения содержания азота в твердых чистых органических веществах и, соответственно, их степени чистоты;
- разработать условия, позволяющие существенно увеличить число анализов при использовании одного и того же реактора;
- разработать способ определения содержания активного вещества в фармпрепаратах (таблетках, водных растворах и микрокапсулах).

Разработка способа определения степени чистоты азоторганических соединений, основанного на элементном анализе

Для решения задачи контроля качества чистых азоторганических веществ, в частности фармсубстанций, нами был разработан способ определения степени чистоты твердых таких веществ при использовании элементного анализатора. Для достижения высокой точности определения необходимо было оптимизировать условия проведения элементного анализа.

Пробоподготовка при анализе твердых веществ состоит только в измельчении образца, его капсулировании и взвешивании. Для проведения анализа необходимо 0.3–15 мг образца. Анализируемое вещество помещали в оловянные капсулы. Эта операция является единственной стадией пробоподготовки. Время анализа, состоящее из времени взвешивания образца, его сожжения и получения конечных результатов, составляет около 7 минут.

Расчет содержания азота в анализируемом образце с помощью программного обеспечения проводили по соотношению (1):

$$m_{N_x} = K \cdot \frac{m_{N_{st}}}{S_{st}} \cdot S_x \quad (1), \text{ где } m_{N_x} \text{ — масса азота, поступившего}$$

в детектор после сожжения навески анализируемого

образца; K — коэффициент чувствительности (K -фактор); $m_{N_{st}}$ — масса азота, поступившего в детектор после сожжения навески стандартного образца; S_{st} — площадь пика азота, зарегистрированного для навески стандартного образца за вычетом площади пика холостого опыта; S_x — площадь пика азота, зарегистрированного для навески анализируемого образца за вычетом площади пика азота холостого опыта.

Нами была изучена зависимость коэффициента чувствительности (K) от соотношения масс азота, зарегистрированного после сожжения навесок чистого органического вещества и вещества-стандарта, общепринятого в органическом элементном анализе (цистин). В качестве аналита использовали фталофос ($C_{11}H_{12}O_4NS_2P$) (%N = 4.42%). Было показано, что величина K не остается постоянной при изменении соотношения соответствующих масс азота в широком диапазоне. Контролем правильности анализа являлась точность

определения содержания азота в молекуле аналита (при сопоставлении с теоретическим значением).

Эксперимент показал, что наименьшая погрешность определения содержания азота в молекуле аналита обеспечивалась в том случае, когда массы азота, полученные после конверсии соответствующих навесок аналита и стандарта, были близки друг к другу и составляли не менее 0,2 мг. В связи с этим для обеспечения высокой точности анализа градуировку по азоту с использованием вещества-стандарта строили в узком диапазоне (0,2–0,3 мг). Поэтому в дальнейших наших исследованиях всегда выбранной навеске аналита выбирали такие массы стандарта, чтобы количества азота, полученные после конверсии навески аналита, были в узких пределах градуировочного графика.

Представляло интерес изучение зависимости правильности и воспроизводимости результатов определения содержания азота в чистых органических веществах от массы навески и количества азота в ней. Минимизация навески была необходима для увеличения числа определений при использовании одного и того же реактора. В связи с этим было проведено сжигание различных навесок стандартного образца для элементного анализа — ацетанилида ($\%N = 10,36\%$). Полученные результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты определения содержания азота, полученные при анализе ацетанилида ($\%N = 10,36\%$) при сжигании навесок различной массы ($n = 3, P = 0,9$)

Масса навески, мг	Масса азота в навеске, мг	Экспериментальное значение содержания азота, %	$s_R, \%$
0,3 ÷ 0,5	0,03 ÷ 0,05	$9,8 \pm 0,7$	4,3
1 ÷ 2	0,1 ÷ 0,2	$10,36 \pm 0,10$	0,6
3 ÷ 5	0,3 ÷ 0,5	$10,35 \pm 0,10$	0,6
12 ÷ 14	1,2 ÷ 1,4	$10,33 \pm 0,03$	0,2

Как видно из табл. 1, при анализе навесок малой массы (0,3–0,5 мг), и, соответственно, регистрации малых количеств азота (0,03–0,05 мг), результаты определения содержания азота в молекуле исследуемого вещества значимо отличаются от теоретического значения (10,36%). Результаты определения содержания азота при анализе навесок большей массы (1–14 мг, масса азота 0,10–1,4 мг) достоверны — расхождение с теоретическим значением находится в пределах погрешности (1% отн.), специфицируемой для элементного анализатора на азот. Минимально допустимая навеска определяется, как точностью взвешивания, так и значением холостого опыта по азоту.

После выбора минимально-допустимой навески аналита (и, соответственно, количества азота) мы перешли к разработке способа определения как содержания азота в чистых твердых органических веществах, так и степени чистоты этих веществ при использовании предложенного подхода, основанного на элементном анализе и взятии таких навесок аналита и стандарта, чтобы соответствующие массы азота, полученные при их конверсии, были близки между собой. Исследования проводили при использовании азоторганических соединений различных классов: амины, амиды, гетероциклические соединения, нитросоединения. Полученные данные приведены в табл. 2. Расчет содержания основного компонента проводили по формуле (2):

$$C_{o.k.} = \frac{\%N_{\text{эксп.}}}{\%N_{\text{теор.}}} \cdot 100\% \quad (2) \quad , \text{ где } C_{o.k.} - \text{концентрация основного}$$

компонента; $\%N_{\text{эксп.}}$ и $\%N_{\text{теор.}}$ — экспериментальное и теоретическое содержание азота в молекуле основного компонента, соответственно.

Таблица 2. Результаты определения содержания азота в молекулах ряда стандартных органических веществ и фармацевтических субстанций и степень чистоты этих веществ, рассчитанные из результатов определения элементного состава ($n = 5, P = 0.95$)

Соединение	Навеска, мг	Содержание азота, %		Содержание основного компонента, %	s _R , %
		расчетное	найденное		
Цистин	6 - 7	11.66	11.66 ± 0.01	100.0 ± 0.1	0.1
Ацетаниlid	6 - 12	10.36	10.44 ± 0.03	100.8 ± 0.3	0.3
ВВОТ*	7 - 15	6.51	6.54 ± 0.01	100.5 ± 0.1	0.2
Атропин	14 - 23	4.84	4.87 ± 0.01	100.6 ± 0.2	0.2
Сульфаниламид	5 - 8	16.27	16.31 ± 0.03	100.2 ± 0.2	0.2
Пентоксифиллин	2 - 6	20.13	20.20 ± 0.03	100.3 ± 0.1	0.2
Каптоприл	3 - 15	6.44	6.47 ± 0.04	100.5 ± 0.6	0.6
Метронидазол	1 - 5	24.55	24.58 ± 0.08	100.1 ± 0.3	0.3
Налидиксовая кислота	3 - 9	12.06	12.07 ± 0.03	100.1 ± 0.2	0.3
Ставудин	4 - 5	12.50	12.49 ± 0.05	99.9 ± 0.3	0.4
Стрептоцид	6 - 8	16.27	16.28 ± 0.07	100.1 ± 0.4	0.8

*2,5-бис(5-трет-бутилбензоксазол-2-ил)тиофен

Актуальным, особенно в случае лекарственных средств и стандартов пестицидов, является определение содержания активного вещества в водных растворах. В связи с этим был разработан способ определения содержания органического вещества в водных растворах. Предварительные исследования показали, что при нанесении небольшого количества (десятки миллиграмм) воды на твердый сорбент изменения массы навески во времени не наблюдалось.

Дальнейшее исследование проводили с использованием модельных чистых органических веществ (степень чистоты > 99.5%), в качестве которых были выбраны фармсубстанции и стандарты пестицидов и их водных растворов. Анализируемые соединения являлись представителями различных классов органических соединений: гетероциклические соединения, нитросоединения. Количество азота в навеске водного раствора исследуемого вещества было близко к его количеству в навеске стандартного образца, используемого для построения градуировки. Полученные данные приведены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты определения содержания вещества в водном растворе с использованием разработанного способа ($n = 5, P = 0.95$)

Вещество	Содержание вещества в растворе, % масс.		s _R , %
	заданное	полученное	
Каптоприл	3.63	3.6	1.8
Пентоксифиллин	4.87	4.88	1.8
Бронопол	15.69	15.62	1.5

Концентрации веществ в водных растворах были разными вследствие их разной растворимости. Масса навески водного раствора составляла от 24 до 55 мг.

Относительное стандартное отклонение в случае анализа водных растворов было существенно выше, чем для твердых веществ. Предложенный способ определения содержания азота и содержания целевого вещества на его основе в водных растворах имеет особенное значение при контроле качества водных растворов лекарственных средств. Определение содержания активного вещества при использовании общепринятых методов фармацевтического анализа требует обычно больших затрат времени и производится с меньшей точностью.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан новый способ быстрого прямого определения степени чистоты твердых органических веществ, содержащих в молекуле азот, основанный на использовании элементного анализатора и взятии таких навесок исследуемого вещества, чтобы количество определяемого азота было в узких границах градуировочной зависимости, построенной при использовании общепринятого в элементном анализе вещества—стандарта. Способ является универсальным, не требующим пробоподготовки и градуировки по основному компоненту и в связи с этим — использования стандартных образцов анализов и отличается высокой производительностью и точностью.

Кроме того, разработан способ прямого определения содержания органического вещества в водном растворе, основанный на нанесении навески раствора на сорбент, не содержащий азота, и последующем элементном анализе капсулированной пробы в соответствии с предложенным способом определения содержания основного вещества в твердых чистых органических веществах. Способ является также универсальным, экспрессным и обеспечивает высокую точность определения. Аналоги способа, сопоставимые по точности с разработанным, нам не известны.

Существенным ограничением стандартного метода элементного анализа является относительно короткий срок службы наполнителя реактора, в частности реактора восстановления окислов азота до молекулярного азота. Актуальным являлось существенное увеличение срока службы реактора без его перезаполнения. В связи с этим с целью продления срока службы восстановительного реактора исследованы условия восстановления активного слоя меди и его длительного использования без замены. Восстановление окислившейся меди проводили в потоке водорода, подаваемом непосредственно в кварцевый реактор. Для этого водород подавали в восстановительный реактор со стороны соединения с окислительным реактором. С другого конца реактора осуществлялся выход избыточного водорода и воды, образующейся при восстановлении катализатора. Выходящий по капилляру водород на выходе поджигали. Это позволяло не только его ликвидировать, но и одновременно по пламени следить за процессом восстановления меди. Для активации процесса восстановления меди температуру восстановительного реактора поддерживали около 250–300°C. Экспериментально показано, что процесс восстановления реактора в 8–10 раз продлевал срок службы реактора.

Контроль качества фармсубстанций и других чистых органических веществ при использовании разработанного способа определения степени чистоты

Быстрое определение содержания активного вещества является актуальным при контроле качества фармсубстанций, применяемых для приготовления лекарственных средств (таблеток, растворов и др.) и для быстрого обнаружения фальсификатов. Общепринятые методы контроля качества, основанные в основном на ВЭЖХ, ВЭТСХ и титриметрии не

позволяют осуществлять быстрое определение содержания основного компонента в связи с большими затратами времени на постановку самого анализа, градуировку и проведения самого определения. Кроме того, они требуют наличия стандартных образцов каждого исследуемого вещества.

Около 75% всех известных фармсубстанций содержат в молекуле азот. В связи с этим мы провели определение содержания азота в молекулах ряда фармсубстанций и их степени чистоты на основе полученных данных по азоту при использовании разработанного нами способа. Изученные фармсубстанции были представлены доктором Д. Сатзгером (Food and Drug Administration, США). В анализируемых соединениях азот входил в состав различных функциональных групп: амиды, гетероциклические соединения, амины. Результаты определения содержания азота в молекулах изученных фармсубстанций представлены в табл. 4.

Таблица 4. Результаты определения содержания азота в молекулах различных фармацевтических субстанций с использованием предложенного способа ($n = 7, P = 0.95$)

Фармацевтическая субстанция	Содержание азота в молекуле вещества, %		Степень чистоты, %		Sr, %
	теоретическое	экспериментальное	метод определения		
			специфицируемый (FDA)	разработанный способ	
Гидрохлортиазид	14.12	14.27 ± 0.03	100.0 (ВЭЖХ)	101.1 ± 0.2	0.2
Фозиноприл	2.39	2.37 ± 0.01	99.0 (ВЭЖХ)	99.2 ± 0.1	0.5
Каптоприл	6.44	6.45 ± 0.01	99.1 (титриметрия)	100.2 ± 0.6	0.2
Соталол	10.29	10.28 ± 0.02	99.9 (ВЭЖХ)	99.9 ± 0.2	0.2
Ставудин	12.49	12.53 ± 0.03	99.3 (ВЭЖХ)	100.3 ± 0.3	0.3
Метоклопрамид	12.53	12.63 ± 0.02	99.6 (титриметрия)	100.8 ± 0.2	0.2
Пентоксифиллин	20.13	20.30 ± 0.11	99.1 (ВЭЖХ)	100.8 ± 0.6	0.6

Как видно из представленных данных, содержание азота составляло от 2.4 до 20.1% и расхождение между теоретическим и экспериментально полученным содержанием азота находилось в пределах допустимой погрешности для элементного анализатора (менее 1%). Относительное стандартное отклонение полученных результатов не превышало 0.6% отн. (при массе навесок 2.6–15.8 мг).

На основе полученных результатов определения содержания азота в молекулах исследованных фармацевтических субстанций была рассчитана их степень чистоты. В табл. 4 приведены значения степени чистоты фармсубстанций, полученные общепринятыми методами (данные FDA) и при использовании разработанного способа. Как видно из представленных данных, содержание основного компонента во всех изученных фармсубстанциях составляло не ниже 99%. Результаты определения содержания основного компонента с использованием предложенного способа, ВЭЖХ и титриметрии во всех случаях совпадали в пределах погрешности эксперимента предложенного нами способа (погрешность методов ВЭЖХ и титриметрии нам неизвестна). Предложенный способ является быстрым, универсальным, пригодным для веществ различного строения и не требует наличия стандартных образцов. Правильность определения при таком подходе либо превосходит, либо соответствует правильности общепринятых методов анализа, при этом стадия пробоподготовки минимальна. Общепринятые аналитические методы требуют использования для каждого вещества специфических условий определения и наличия стандартного образца каждого определяемого вещества.

Быстрое определение степени чистоты с высокой точностью требуется как при производстве, так и особенно в таможенном контроле такой химической продукции, как пестициды. Актуальным является и быстрый контроль на фальсификаты.

Существенная доля (около 30%) всех известных пестицидов содержит в молекуле азот. Общепринятые методы малопроизводительны и не позволяют осуществлять их быстрый контроль качества. С использованием предложенного способа нами проведено определение содержания основного компонента в стандартных образцах пестицидов. Анализируемые соединения принадлежали к различным классам органических соединений: нитросоединения, амины, амиды, гетероциклические соединения. Результаты эксперимента мы сопоставили с данными, полученными с использованием методов газовой хроматографии (ГХ), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Результаты анализа ряда стандартов пестицидов на содержание основного компонента, полученные с использованием разработанного способа и общепринятых методов, представлены в табл. 5.

Таблица 5. Результаты определения содержания основного компонента в стандартах пестицидов предложенным способом и их сопоставление с данными, полученными методами ГХ, ВЭЖХ и ДСК ($n = 5, P = 0.95$)^{*}

Стандарт пестицида	Содержание азота, %		Содержание основного компонента (%), найденное	
	теоретическое	найденное предложенным способом	предложенным способом	общепринятым методом
Бронопол	7.00	7.05 ± 0.06	100.7 ± 0.9	99.5 (ДСК)
Глифосат	8.32	8.08 ± 0.05	97.1 ± 0.6	96.5 (ВЭЖХ)
Диметоат	6.11	6.09 ± 0.02	99.7 ± 0.3	99.1 (ГХ)
Имазалил	9.43	9.58 ± 0.04	101.6 ± 0.4	99.5 (ВЭЖХ)
Десмедифам	9.33	9.33 ± 0.08	100.0 ± 0.9	98.5 (ВЭЖХ)
Ленацил	11.96	11.87 ± 0.09	99.2 ± 0.8	99.0 (ВЭЖХ)
Пендиметалин	14.94	15.10 ± 0.13	101.1 ± 0.9	99.4 (ГХ)

^{*} s_R менее 1% отн.

Как видно из табл. 5, результаты определения азота в стандартных образцах пестицидов, полученные при использовании элементного анализатора, сопоставимы с теоретическим содержанием во всех случаях (в пределах допустимой погрешности), кроме глифосата. Результаты определения степени чистоты стандартных образцов пестицидов при использовании предложенного способа и других методов также хорошо согласуются между собой. При этом величина относительного стандартного отклонения составила менее 1% (при массе навески 1.7–4.3 мг). Таким образом, предложен способ быстрого контроля качества стандартов пестицидов, содержащих в молекуле азот.

Разработка способа анализа чистых твердых органических веществ на содержание основного компонента позволила перейти к следующему этапу исследований, а именно к разработке способа контроля качества фармпрепаратов в различной лекарственной форме. Основная сложность анализа фармацевтических препаратов связана в основном с тем, что анализируемое вещество находится в смеси с наполнителем либо в растворе.

Разработка способа анализа фармацевтических препаратов на содержание активного вещества

Одной из актуальных проблем фармацевтического анализа является разработка быстрых надежных и универсальных способов определения содержания активного вещества в фармпрепаратах, особенно в виде таблеток. Разработка таких способов необходима как для улучшения контроля качества фармацевтической продукции, так и для быстрого обнаружения фальсификатов. Обычно содержание активного вещества определяют ВЭЖХ (после предварительной экстракции), титриметрией или другими аналитическими методами, требующими использования специальных условий селективного определения. Во всех этих случаях необходимо использовать соответствующие образцы сравнения определяемых соединений и для каждого анализируемого соединения необходимо построение отдельной градуировочной зависимости. Такие методы не обеспечивают высокой производительности анализов, необходимой для оперативного контроля качества фармацевтических препаратов и проведения их быстрого скрининга на фальсификаты.

В отличие от твердых фармсубстанций, содержащих в молекуле азот, твердые фармацевтические препараты (таблетки) содержат в качестве наполнителя инертные вещества такие, как тальк, метилцеллюлоза, стеараты металлов и др., не содержащие в составе молекуле азот. Соотношение количеств активное вещество : наполнитель составляет от 1 : 1 до 1 : 100.

Для разработки способа определения содержания активного вещества в фармпрепаратах предложенным способом определения степени чистоты органических веществ и выявления зависимости погрешности определения содержания активного вещества в таблетке от соотношения масс активное вещество : наполнитель был проведен анализ таблеток ряда фармпрепаратов, в которых соотношение содержаний активное вещество : наполнитель составляло от 1 : 1 до 1 : 50. Пробоподготовка заключалась в измельчении таблеток, их растирании, взятии навески в оловянной капсуле и ее капсулировании, и затем проводили элементный анализ на азот. Навеску фармпрепарата и вещества-стандарта для элементного анализа выбирали таким образом, чтобы количества азота, полученного в результате конверсии каждого из них, были близки между собой. Расчет содержания активного вещества в таблетке проводили по формуле:

$$m_a = \frac{m_N}{\%N_{теор}} \cdot \frac{m_{табл}}{m_n} \quad (3), \text{ где } m_N \text{ — экспериментально найденная масса}$$

азота в навеске; $\%N_{теор}$ — рассчитанное содержание азота в молекуле активного вещества; $m_{табл}$ — средняя масса таблетки; m_n — масса навески.

Определение содержания активного вещества в твердых фармацевтических препаратах с использованием предложенного способа

При использовании предложенного нами способа был проведен анализ твердых фармпрепаратов (таблеток) на содержание активного вещества. Экспериментальные данные мы сопоставили с результатами, полученными при использовании метода ВЭЖХ, представленными фирмами-производителями (данные предоставлены FDA). Сопоставление этих данных в табл. 6 показывает, что значимого различия между ними нет.

Таблица 6. Сопоставление результатов определения содержания активного вещества в некоторых фармацевтических препаратах с использованием предложенного способа и общепринятого метода ВЭЖХ ($n = 7, P = 0.95$)

Фармацевтический препарат (субстанция)	Содержание активного вещества в таблетке, мг			s_R , %
	специфицируемое	заявленное фирмой-производителем (ВЭЖХ)	определенное предлагаемым способом	
Капотен	25	24.6	23.8 ± 0.2	0.9
Зерит	30	29.5	29.5 ± 0.7	2.6
Соталекс	160	157.9	158 ± 3	2.0

В табл. 7 представлены специфицируемые и экспериментальные данные содержания активного вещества в таблетках исследованных фармпрепаратов с различным соотношением количеств активное вещество : наполнитель.

Таблица 7. Данные определения содержания активных веществ в таблетках фармацевтических препаратов с различным соотношением активное вещество : наполнитель с использованием предложенного способа ($n = 5, P = 0.95$)

Фармпрепарат	Соотношение активное вещество : наполнитель	Специфицируемое содержание активного вещества в таблетке, мг	Содержание активного вещества, определенное экспериментально, мг	s_R , %
Фталазол	1 : 1	500	477 ± 13	2.9
Трентал	1 : 1	100	95.7 ± 0.6	0.7
Капотен	1 : 3	25	23.8 ± 0.2	0.9
Зерит	1 : 8	40	39.9 ± 0.3	0.8
Винпоцетин	1 : 20	5	5.3 ± 0.1	2.0
Кавинтон	1 : 50	5	5.9 ± 0.1	1.8

Согласно Фармакопее отклонения в содержании активного вещества должны составлять при заявленных его количествах в таблетке до 1 мг $\pm 15\%$, от 1 до 10 мг $\pm 10\%$, от 10 до 100 мг $\pm 7.5\%$ и от 100 мг и более $\pm 5\%$. Из табл. 7 видно, что при различных соотношениях масс активное вещество : наполнитель в пределах технологического интервала не наблюдается значимого отличия экспериментально полученного содержания активного вещества от заявленного. Во всех случаях, кроме кавинтона, согласно Фармакопее, расхождение не превышало допустимое. Результаты анализа кавинтона могут свидетельствовать либо о большем содержании активного вещества в таблетке, либо о наличии в составе наполнителя других азотсодержащих веществ. Из табл. 7 видно, что значения s_R в случае фармпрепаратов выше, чем в случае анализа соответствующих фармсубстанций. Это, по-видимому, связано с неравномерностью распределения активного вещества в таблетке и недостаточно полной гомогенизацией пробы при растирании.

Таким образом, показана возможность определения содержания активного вещества в твердых фармпрепаратах с использованием предложенного способа, основанного на элементном анализе, и осуществления благодаря этому быстрого и высокопроизводительного контроля качества фармпрепаратов. Это открывает новые возможности в производственном контроле, внеочередном контроле качества фармпродукции и контроле фальсифицированных фармпрепаратов.

Определение содержания активного вещества в водных растворах во многих случаях представляет сложную задачу при использовании стандартных методов. Нами разработан

способ такого определения при использовании элементного анализатора и стандартных образцов фармсубстанций в качестве модельных соединений.

Разработка способа анализа водных растворов стандартных образцов позволила перейти к анализу фармацевтических препаратов в виде водных растворов, запаянных в ампулы (табл. 9). Объем ампул составлял от 1 до 3 мл. В состав молекул активного вещества исследуемых фармпрепаратов входил азот.

Таблица 9. Результаты определения содержания активного вещества в фармацевтических препаратах в ампулированном виде (водный раствор) ($n = 5, P = 0.95$)

Фармацевтический препарат	Содержание активного вещества в ампуле, мг		s _R , %
	заявленное	экспериментальное	
Супрастин	20	17.8 ± 0.2	1.2
Диклофенак	75	74.2 ± 0.6	0.8
Ортофен	75	69.4 ± 1.7	2.6
Анальгин	500	392 ± 7	1.8

Согласно Государственной Фармакопее отклонение массы содержимого одной ампулы при массе активного вещества 100 мг и менее составляет ± 10%, а при массе 300 мг и более — ± 5%. Из приведенных данных следует, что содержание активного вещества только в диклофенаке укладывается в технологический допуск. В остальных исследованных фармацевтических препаратах содержание активного вещества занижено, особенно в анальгине. Это может быть показателем несоответствия препарата технологическим требованиям.

Разработка способа анализа фармпрепаратов в виде таблеток и водных растворов позволила перейти к анализу фармпрепаратов в виде микрокапсул пролонгированного высвобождения (лекарственная форма — таблетки ретард). При использовании обычного подхода требуется сложная пробоподготовка, связанная с извлечением субстанции из микрокапсул, которая существенно снижает точность определения и увеличивает время определения. Нами была изучена возможность прямого определения активного вещества в микрокапсулах при использовании предложенного способа анализа твердых фармпрепаратов. Микрокапсулы сформированы из водорастворимого полимера (поли-D,L-лактид-когликолид), не содержащего азот.

В качестве лекарственного препарата в форме микрокапсул нами был выбран препарат рисперидон. Предварительно был проведен анализ фармсубстанции рисперидон и различных образцов полимерного материала, используемого для приготовления микрокапсул. Степень чистоты исходной субстанции рисперидона, рассчитанная при использовании предложенного нами способа, составила 99.7% (s_R 0.9%). Как показал эксперимент, используемые для приготовления микрокапсул образцы полимеров не содержали азот на уровне, превышающем величину холостого опыта. Это позволило определить содержание рисперидона в образцах микрокапсул с различными количествами активного вещества. Навески соответствующих микрокапсул вводили в реактор в стандартных оловянных капсулах с помощью автосамплера. Относительная погрешность определения не превысила 1.6% (при массе навески 3.7–12.6 мг) (табл. 10).

Таблица 10. Результаты определения содержания рисперидона в микрокапсулах фармпрепарата, полученные при использовании предложенного способа ($n = 5, P = 0.95$)

Образец	Специфицируемое содержание рисперидона в микрокапсулах, %	Экспериментально полученное содержание рисперидона, %	Содержание рисперидона по сравнению с заданным, %	$S_R, \%$
PGSS_040	20	17.5 ± 0.2	87.6	1.2
PGSS_040a	20	18.0 ± 0.2	89.8	1.2
MSC_011	40	30.9 ± 0.5	77.3	1.7
MSC_021	20	17.2 ± 0.2	85.8	1.2
MSC_031	40	38.2 ± 0.5	95.6	1.4
MSC_041	20	18.4 ± 0.2	91.8	1.1
PGSS_09	20	20.7 ± 0.2	103.7	1.0

В литературе мы не нашли данных по соответствующему технологическому допуску для содержания активного вещества в лекарственных препаратах в виде микрокапсул. Если проводить аналогию с технологическим допуском для таблеток, то только в образцах MSC_031 и PGSS_09 содержание рисперидона не значительно отличается от заявленного. Предложенный способ обеспечил быстрое определение активного вещества в микрокапсулах.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны способы быстрого определения содержания активного вещества в фармпрепаратах в таких лекарственных средствах, как таблетки, водные растворы и полимерные микрокапсулы (полимер не содержит азота). При проведении такого определения минимизирована пробоподготовка и исключено использование стандартных образцов аналитов.

Разработка способа анализа чистых органических веществ на содержание фтор-, хлор-, бром-, серо- и фосфорорганических примесей

Определение суммарного содержания примесей F-, Cl-, Br-, P- и S-содержащих органических соединений в чистых органических веществах, не содержащих в молекуле этих элементов, также является актуальной задачей контроля качества чистых органических веществ. От состава и содержания примесей существенно зависят потребительские свойства чистых органических веществ. Общепринятый подход состоит в определении содержания ограниченного числа заданных примесей с использованием ВЭЖХ и гораздо реже ГХ. В то же время число и состав примесей, присутствующих в чистых органических веществах, никогда заранее не известны, и часто задача отделения даже известных примесей от основного компонента хроматографическими методами является очень трудной либо даже неразрешимой.

Для решения этой задачи нами разработан подход, основанный на определении суммарного содержания галоген-, серо- и фосфорорганических примесей в чистых органических веществах, не содержащих в составе молекулы рассматриваемых элементов. Наш подход основан на высокотемпературной окислительной конверсии в потоке кислорода навески анализируемого вещества и определении продуктов конверсии, соответствующих определяемым элементам, методом ионной хроматографии.

Для реализации этого подхода необходимо было разработать условия полной конверсии рассматриваемых веществ и обеспечить одновременную и быструю регистрацию образующихся анионов, соответствующих определяемым элементам. Для обеспечения

экспрессного определения этих анионов на следовом уровне необходимо было оптимизировать условия их ионохроматографического определения.

Оптимизация условий ионохроматографического определения анионов на следовом уровне

Оптимизация условий определения анионов на следовом уровне при использовании ИХ необходима для решения задачи одновременного и быстрого определения общего содержания элементарноорганических примесей в чистых органических веществах. Для проведения анализа анионов мы использовали наиболее высокочувствительный вариант ионной хроматографии с кондуктометрическим детектированием и подавлением фоновой электропроводности элюента. Оптимизация условий ионохроматографического определения следовых количеств анионов (выбор колонки, объема анализируемой пробы) обеспечила максимально возможное отделение отрицательного пика воды от пика фторида, быстрое разделение пиков всех рассматриваемых анионов в изократических условиях (с целью минимизации времени анализа) при использовании стабильного во времени элюента и низкие пределы обнаружения анионов. В результате этих исследований за короткое время анализа (9 мин) были достигнуты низкие пределы обнаружения анионов в элюенте и составили 7.0×10^{-12} , 5.0×10^{-11} , 2.8×10^{-11} , 3.5×10^{-11} и 2.0×10^{-10} г для фтора, хлора, брома, фосфора и серы, соответственно. Высокие пределы обнаружения хлора и серы объясняются фоновым содержанием анионов этих элементов в стеклянных колбах, в которых готовили градуировочные растворы.

При использовании в качестве абсорбата элюента мы анализировали только часть объема абсорбата, который составлял 4 мл, так как подача всего объема абсорбата на разделительную колонку была невозможна (в связи с дополнительным размыванием пиков анионов). Поэтому мы изучили воспроизводимость результатов анализа растворов анионов в зависимости от объема анализируемой пробы (концентрация каждого из анионов составляла около 10^{-6} г/мл). Для этого эксперименту к крану-дозатору подсоединяли петлю объемом 20 или 200 мкл, или же дозирование пробы осуществляли с помощью цифровой бюретки, которая позволяла анализировать заданный объем пробы (100 и 500 мкл).

Показано, что воспроизводимость результатов анализа зависит от объема анализируемой пробы: чем больше объем анализируемой пробы, тем лучше воспроизводимость результатов. При объеме пробы, равном 20 мкл, воспроизводимость ввода пробы в 5–10 раз хуже, чем при анализе пробы объемом 200 мкл. Наиболее оптимальными были результаты, полученные при анализе раствора объемом 200 и 500 мкл.

Установление оптимального объема анализируемой пробы при использовании разделительной колонки Star Ion A 300 позволило перейти к построению градуировочных кривых для каждого элемента. Содержание анионов хлорида и сульфата в свежеприготовленном растворе в такой стеклянной колбе составляло 5×10^{-11} и 2×10^{-10} г, соответственно. Для построения градуировочных кривых использовали свежеприготовленные растворы в стеклянных колбах. Причем содержание анионов в самом разбавленном растворе было не ниже 1×10^{-9} г, так как при снижении массы анионов до пределов обнаружения возникает мешающий фон Cl^- и SO_4^{2-} . В диапазоне от 4×10^{-9} до 4×10^{-7} г полученные зависимости были линейны.

Изучение высокотемпературной окислительной конверсии галоген-, серо- и фосфорорганических веществ до соответствующих анионов

Исследование высокотемпературной окислительной конверсии органических веществ включало оптимизацию конструкции реактора (его диаметра, длины, длины капилляра на выходе из реактора), способа ввода пробы (ввод пробы с помощью кварцевой лодочки). Проведенная оптимизация исключила конденсацию воды в капилляре на выходе из реактора, обеспечила возможность ввода в реактор больших навесок твердых веществ (миллиграммовых количеств), а не растворов, что позволило снизить предел определения примесей более, чем на порядок, и снизить погрешность определения, связанную с потерей продуктов конверсии на выходе из реактора. С учетом холостого опыта пределы обнаружения для фтора, хлора, брома, фосфора и серы составили 3×10^{-9} , 6×10^{-9} , 3×10^{-11} , 3×10^{-11} и 5×10^{-9} г, соответственно. На разделительную колонку поступала 1/20 часть объема абсорбата, то есть во всем объеме абсорбата (в 4 мл) эти количества должны быть равны, соответственно, около 6×10^{-8} , 1.2×10^{-7} , 6×10^{-10} , 7×10^{-10} и 1×10^{-7} г. Таким образом, минимально определяемые концентрации этих элементов в навеске вещества 1 мг, не содержащего определяемых элементов, составили 6×10^{-3} , 1.2×10^{-2} , 6×10^{-6} , 7×10^{-6} и $1 \times 10^{-2}\%$ для фтора, хлора, брома, фосфора и серы, соответственно.

В условиях, оптимизированных для сжигания больших навесок (1–2 мг) чистых органических веществ, была изучена полнота конверсии до соответствующих анионов ряда веществ, содержащих в молекуле определяемые элементы. Проведенное исследование показало, что степень конверсии изученных веществ до определяемых элементов была количественной.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан способ определения суммарного содержания F-, Cl-, Br-, P- и S-органических примесей, который может быть использован для определения таких примесей в чистых органических веществах, не содержащих эти элементы.

Определение общего содержания фтор-, хлор-, бром-, серо- и фосфорорганических примесей в образцах чистых органических веществ, молекулы основного компонента которых не содержат определяемых элементов

В выбранных условиях был проведен прямой анализ ряда чистых органических веществ на общее содержание примесей, в состав молекул которых входят определяемые элементы. Анализируемый образец массой 0.6–1.9 мг вводили с помощью лодочки в кварцевый реактор и продукты конверсии (1/20 часть абсорбата), поглощенные элюентом, анализировали с использованием ионной хроматографии. Результаты анализа представлены в табл. 11. В качестве чистых органических веществ использовали стандартные образцы для элементного анализа, фармацевтические субстанции и стандартные образцы пестицидов.

Таблица 11. Результаты определения общего содержания галоген-, серо- и фосфорорганических примесей в образцах чистых органических веществ (в пересчете на элемент), не содержащих в молекуле этих элементов

Анализируемое вещество	Содержание определяемого элемента, % $\times 10^3$				
	F	Cl	Br	P	S
СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ ДЛЯ ЭЛЕМЕНТНОГО АНАЛИЗА					
Ацетанилид	< 6	15	< 0.006	< 0.007	11
Атропин	< 6	< 10	< 0.006	< 0.007	15
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СУБСТАНЦИИ					
Налидиксовая кислота	11	< 10	< 0.006	< 0.007	12
Пентоксифиллин	10	< 10	< 0.006	< 0.007	< 10
Метронидазол	10	< 10	< 0.006	< 0.007	13
СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ ПЕСТИЦИДОВ					
Десмедифам	74	< 10	< 0.006	< 0.007	11
Имазетапир	< 6	< 10	< 0.006	< 0.007	11
Ленацил	8	< 10	< 0.006	< 0.007	130
Пендиметалин	8	< 10	< 0.006	< 0.007	16
Цимоксанил	< 6	< 10	< 0.006	< 0.007	12
Имазапир	< 6	< 10	< 0.006	< 0.007	12
Карбарил	< 6	< 10	< 0.006	< 0.007	13
Металаксил	8	< 10	< 0.006	< 0.007	12
Амитраз	< 6	< 10	< 0.006	< 0.007	16

Полученные результаты свидетельствуют о наличии во всех исследованных веществах (кроме пентоксифиллина) сероорганических примесей, общее содержание которых составило около $1 \times 10^{-2}\%$ по сере. В некоторых образцах обнаружено присутствие фтор- и хлорорганических примесей также на уровне $1 \times 10^{-2}\%$ по элементу. Содержание бром- и фосфорорганических примесей во всех исследованных образцах на уровне предела обнаружения (6×10^{-6} и $7 \times 10^{-6}\%$ по бром и фосфору, соответственно) не зарегистрировано.

Таким образом, разработан способ определения суммарного содержания галоген-, серо- и фосфорорганических примесей в чистых органических веществах, не содержащих в составе их молекул определяемых элементов. В отличие от известных методов разработанный способ позволяет определять суммарное содержание всех известных и неизвестных примесей, содержащих в молекуле определяемые элементы.

Выводы

1. Разработан способ определения степени чистоты твердых азоторганических соединений, основанный на элементном анализе и взятии таких навесок стандарта и исследуемого вещества, чтобы количества определяемого азота в них были близки. Способ является универсальным, быстрым и, в отличие от общепринятых методов, не требует использования стандартных образцов аналитов.

2. Проведено сопоставление результатов определения содержания основного компонента в ряде чистых органических веществ (фармсубстанции, стандарты пестицидов) с использованием разработанных способов и общепринятых методов анализа. Показано, что погрешность определения не превышала 1% отн.

3. Разработан способ определения содержания активного азоторганического вещества в твердых фармпрепаратах с использованием предложенного подхода к анализу чистых органических веществ. Для фармпрепаратов в виде таблеток проведено определение содержания активного вещества в препаратах с различным соотношением количеств активное вещество : наполнитель и показано отсутствие расхождения полученного и специфицированного содержания активного вещества в пределах технологического допуска. Для ряда таблетированных фармпрепаратов проведено сопоставление содержания активного вещества предложенным и общепринятыми методами (ВЭЖХ, титриметрия).

4. Разработан способ определения содержания активного вещества в водных растворах фармацевтических субстанций, основанный на нанесении раствора на сорбент, не содержащий азота, и определении содержания активного вещества способом, предложенным для анализа твердых веществ.

5. Разработан способ прямого определения содержания активного вещества в микрокапсулированных фармпрепаратах с использованием предложенного подхода к анализу фармпрепаратов в виде таблеток.

6. Разработан способ определения общего содержания фтор-, хлор-, бром-, серо- и фосфорорганических примесей в различных чистых органических веществах, молекулы которых не содержат эти элементы. Пределы обнаружения способа составили 3×10^{-6} – $1 \times 10^{-2}\%$ в зависимости от элемента (навеска около 1 мг).

7. При использовании предложенного способа элементного анализа проведен прямой анализ ряда чистых органических веществ на общее содержание фтор-, хлор-, бром-, серо- и фосфорорганических примесей. Во всех исследованных образцах зарегистрированы сероорганические примеси, общее содержание которых составило около $1 \times 10^{-2}\%$ по сере. В некоторых образцах обнаружены фтор- и хлорорганические примеси также на уровне $1 \times 10^{-2}\%$ по элементу. Бром- и фосфорорганические примеси во всех исследованных образцах на уровне предела обнаружения (6×10^{-6} и $7 \times 10^{-6}\%$ по бром и фосфору, соответственно) не зарегистрированы.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи:

1. Ревельский И.А., Косенко В.В., Чернецова Е.С., Федосеева М.В., Митькина Л.В., Лузянин Б.П., Ревельский А.И. Быстрый скрининг проб лекарственных средств на содержание активного вещества. // Вестник РосЗДРАВНАДЗОРА. 2009. №3. С. 27-31.

2. Ревельский И.А., Капинус Е.Н., Федосеева М.В., Гильдеева Г.Н., Косенко В.В., Ревельский А.И. Определение основного компонента в высокочистых органических веществах — состояние вопроса и перспективы. // ЖАХ. 2009. Т. 64. №9. С. 949-953.
3. Revelsky I.A., Chernetsova E.S., Luzyanin B.P., Fedoseeva M.V., Glazkov I.N., Revelsky A.I. Organic elemental analysis: a new universal approach to authenticity/quality control of pharmaceuticals. // Drug Testing and Analysis. 2010. №2. P. 452-454.

Тезисы докладов:

1. Капинус Е.Н., Федосеева М.В., Ревельский И.А. Определение качества фармацевтических субстанций и фармпрепаратов с использованием элементного анализатора. // Всероссийский Симпозиум. Хроматография и Хромато-масс-спектрометрия. Клязьма, Россия, 14–18 апреля, 2008. С.173.
2. Fedoseeva M.V., Kapinus E.N., Revelsky I.A. Development of method for fast screening of active nitrogen-containing component content in pharmaceutical products based on elemental analysis. 69th International Congress on Pharmaceutics and Pharmaceutical Sciences. Basel, Switzerland, August 29 – September 4, 2008. P. 197.
3. Ревельский И.А., Федосеева М.В., Косенко В.В., Виноградова Н.И., Капинус Е.Н. Высокоэффективный контроль лекарственных средств на содержание активного вещества. // Третья Всероссийская Конференция. Аналитика России. Краснодар, Россия, 27 Сентября – 3 Октября, 2009. С. 416.
4. Федосеева М.В., Ревельский И.А., Капинус Е.Н., Ревельский А.И. Определение степени чистоты пестицидов, основанное на элементном анализе и сопоставление с другими методами. // Всероссийская Конференция. Хроматография — Народному Хозяйству. Дзержинск, Россия, 19–23 Апреля, 2010. С. 94.
5. Федосеева М.В., Ревельский И.А., Чернецова Е.С., Капинус Е.Н., Ревельский А.И. Альтернативный метод контроля качества органических веществ высокой чистоты — элементный анализ. // Съезд аналитиков России. Аналитическая Химия — Новые Методы и Возможности. Клязьма, Россия, 26–30 Апреля, 2010. С. 306.
6. Fedoseeva M.V., Revelsky I.A., Kapinus E.N., Revelsky A.I. Comparison of pesticides standards purity degree determination using GC, HPLC and elemental analysis. // 34th International Symposium on Capillary Chromatography. Riva del Garda, Italy, May 30 – June 4 2010. P. 378.

Подписано в печать: 13.01.2012
Объем: 1,5 усл.п.л.
Тираж: 100 экз. Заказ № 7
Отпечатано в типографии «Реглет»
119526, г. Москва, Страстной бульвар, д. 6, стр. 1
(495) 978-43-34; www.reglet.ru