

Альтернативные способы определения воды и остаточных органических растворителей в фармацевтических субстанциях

О. С. Шохина¹, М. Ю. Медведевских, к. т. н.², А. С. Сергеева, к. х. н.¹

УДК 543.613:615.074

Содержание действующего вещества в фармацевтических субстанциях (ФС) определяется в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей (ООР) вещество. Регламентированные в Государственной Фармакопее РФ (ГФ РФ) методы измерений содержания воды (термогравиметрия, титрование по методу Карла Фишера) и ООР (термогравиметрия, газожидкостная хроматография с пламенно-ионизационным детектированием) ограничены в применении и не всегда дают достоверные результаты. Рассмотрены и опробованы альтернативные методы в качестве основных или дополнительных. Проанализировано более 30 ФС с использованием описанных в ГФ РФ методов воздушно-тепловой сушки и волюмометрического титрования по методу Карла Фишера. Для уточнения результатов привлечены методы термогравиметрического анализа с масс-спектрометрическим детектированием (ТГА-МС), высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с диодно-матричным детектированием (ВЭЖХ-ДМД) и газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГЖХ-МС). Комплексное использование различных методов на примере анализа азитромицина дигидрата, цианокобаламина, трифенилметанола и (RS)-3-(нафталин-1-илокси)пропан-1,2-диола позволило уточнить состав примесей и провести их количественную оценку. Таким образом, применение описанных методов позволяет повысить достоверность определения содержания воды и ООР при анализе ФС.

Ключевые слова: фармацевтическая субстанция, содержание воды, остаточные органические растворители, потеря в массе при высушивании, титрование по методу Карла Фишера, термогравиметрический анализ, хроматография, масс-спектрометрия

Количественный анализ состава фармацевтических субстанций (ФС) имеет важное значение, поскольку

ФС используются для производства различных форм лекарственных средств (ЛС). При этом потребитель должен быть уверен, что при приеме ЛС он получает точную дозу действующего вещества. ФС, помимо действующего (основного) вещества, может содержать примеси близких к нему по строению и составу (родственные примеси), примеси неорганических веществ и остатки органических растворителей, использовавшихся в процессе синтеза и очистки ФС, а также воду в виде естественной сопутствующей примеси (адсорбированная вода) и воду, входящую

¹ Уральский научно-исследовательский институт метрологии – филиал ФГУП «Всероссийский научно-исследовательский институт метрологии им. Д. И. Менделеева», 620075, Екатеринбург, ул. Красноармейская 4, e-mail: lab241@uniim.ru.

² ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова» РАН, 109316, Москва, ул. Талалихина, д. 26, e-mail: m.medvedevskih@fnfps.ru.

в состав субстанций-кристаллогидратов (кристаллизационная вода) [1-3].

При анализе состава ФС содержание действующего вещества в них определяется в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество. Поэтому важно правильно определять содержание воды и ООР в ФС. В фармакопейном анализе для определения содержания воды в ФС используются два принципиально разных метода. Первый – термогравиметрический, называемый в ГФ РФ «потеря в массе при высушивании» (ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании» [1]), основанный на высушивании навески ФС при определенных условиях, оговоренных в фармакопейной статье. Вторым – титриметрический, базирующийся на специфическом взаимодействии воды с реактивом Карла Фишера (ОФС.1.2.3.0002.15 «Определение воды» [1]). Оба метода имеют свои достоинства, недостатки и ограничения в применении. Например, термогравиметрический доступен и прост в исполнении, но в то же время неспецифичен, поскольку при высушивании ФС вместе с водой могут выделяться и другие летучие вещества, например ООР [4, 5]. С другой стороны, титрование по методу Карла Фишера высокоселективно по отношению к определяемой воде, обладает высокой чувствительностью, но требует токсичных реактивов, предварительной пробоподготовки и не подходит для анализа ряда веществ (например, альдегидов, кетонов) из-за побочных реакций [6, 7].

ООР по степени возможного риска для здоровья человека ГФ РФ разделяет на классы токсичности и устанавливает их предельно допустимое содержание (ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» [1]). В то же время ГФ РФ не регламентирует методы определения ООР в ФС, а только содержит общее указание на то, что «Условия проведения анализа на остаточные органические растворители должны быть описаны в соответствующей нормативной документации» (ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» [1]). Единственное «исключение» сделано для ООР третьего класса токсичности, для количественного определения которых ГФ РФ допускает использование неспецифического метода «потеря в массе при высушивании», при условии, что их суммарное содержание не превышает 0,5%. Таким образом, в настоящее время в России не существует единого подхода при количественном определении ООР в ФС.

В основном ФС содержат ООР третьего класса токсичности. Поэтому, на первый взгляд,

использование метода «потеря в массе при высушивании» для оценки чистоты ФС, содержащих воду и ООР, представляется оптимальным, поскольку позволяет в ходе одного анализа одновременно определять оба эти показателя. В то же время стоит учитывать, что температура, при которой будет происходить выделение из субстанции воды и ООР, не всегда близка к температуре кипения воды, а зависит от ряда факторов, в первую очередь от природы ФС и ООР, от их гидрофильности или гидрофобности. Поэтому применение термогравиметрического метода для определения этих показателей в некоторых случаях требует подбора условий высушивания [5]. Кроме того, метод неприменим для оценки пригодности ФС для потребителя, поскольку ГФ РФ нормирует содержание воды и ООР в ФС не суммарно, а по отдельности.

Как показывает практика, для определения содержания ООР в лабораториях, занимающихся анализом и контролем качества лекарственных средств, в основном используется газожидкостная хроматография с пламенно-ионизационным детектированием (ГЖХ-ПИД) [8-10], в соответствии с процедурами, описанными в фармакопеях других стран (например, (467) Residual Solvent [11]; Ст. 2.4.24 «Идентификация остаточных растворителей и их количественное определение» [12]). К достоинствам ГЖХ-ПИД-метода можно отнести доступность оборудования, в том числе отечественного производства, возможность исследования растворов ФС, включая водные, возможность исследования парогазовой фазы, как над субстанциями, так и над их растворами, а также пригодность метода для идентификации и количественного определения веществ. К недостаткам ГЖХ-ПИД-метода при анализе ООР можно отнести следующие:

- возможность ложноположительной идентификации пиков ООР разных классов токсичности, имеющих близкие времена удерживания. Например, хроматографические пики этановой кислоты (3-й класс токсичности по ГФ РФ [1]) и пиридина (2-й класс токсичности по ГФ РФ [1]) при разделении их растворов в диметилформамиде (ДМФА) на кварцевой капиллярной колонке DB-624 с химически привитой фазой (6%)цианопропилфенил (94%)диметилполисилоксан (30 м × 0,53 мм × 3,0 мкм) производства Agilent (США), имеют близкие времена удерживания (27,6 мин и 27,8 мин соответственно). Поскольку к содержанию ООР разных классов токсичности предъявляются разные требования, то для надежной идентификации при исследовании этих растворителей методом

ГЖХ-ПИД необходимо использовать образцы сравнения (желательно стандартные образцы утвержденного типа) и (или) хроматографические колонки различной полярности;

- необходимость использования концентрированных, а в некоторых случаях насыщенных растворов, так как предельно допустимое содержание ООР в ФС мало. Например, для растворителей первого класса токсичности оно может достигать всего нескольких единиц ppm (ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» [1]);
- при пробоподготовке в соответствии с ((467) Residual Solvent [11]; Ст. 2.4.24 «Идентификация остаточных растворителей и их количественное определение» [12]) учитывают растворимость ФС, а не растворимость ООР.

Цель работы состояла в подборе и апробировании альтернативных методов, свободных от перечисленных выше недостатков традиционных способов определения содержания воды и ООР в ФС.

Методы измерений и эталонные средства

Для измерений содержания воды и ООР в ФС использовали оборудование, входящее в состав ГЭТ 173 Государственного первичного эталона единиц массовой доли и массовой (молярной) концентрации воды в твердых и жидких веществах и материалах [13, 14] и ГВЭТ 208-1 Государственного вторичного эталона единиц массовой доли и массовой (молярной) концентрации органических компонентов в жидких и твердых веществах и материалах на основе газовой и жидкостной хроматографии [15].

Традиционно применяемые методы «потеря в массе при высушивании» и титрование по методу Карла Фишера были реализованы соответственно на эталонных установках воздушно-тепловой и вакуумно-тепловой сушки и эталонной установке волюмометрического титрования по методу Карла Фишера из состава ГЭТ 173.

Дополнительно для уточнения содержания воды и ООР в ФС привлечены метод ТГА-МС, реализованный на эталонной установке из состава ГЭТ 173, а также ВЭЖХ-ДМД и ГЖХ-МС, реализованные на ГВЭТ 208-1.

При использовании ГЖХ-МС идентификацию обнаруженных веществ проводили по масс-спектрам с помощью ПО MassHunter Workstation Software Qualitative Analysis (Version B.6.0.633.10) и NIST Mass Spectral search Program for the NIST/EPA/NIH Mass Spectral Library (Version 2.0g).

Результаты и их обсуждение

Результаты измерений содержания воды, потери в массе при высушивании, а также результаты идентификации ООР в исследуемых ФС представлены в табл. 1.

Из анализа табл. 1 можно заключить, что метод определения воды по потере в массе при высушивании в шкафу при температуре 105 °С в атмосфере воздуха, как того рекомендует (ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании», способ 1 [1]), действительно не всегда применим по следующим причинам. Во-первых, метод позволяет определять содержание воды только в сумме с другими летучими компонентами, содержащимися в ФС, помимо воды. Определяемые летучие компоненты могут состоять из ООР, которые как включены в перечень контролируемых в ФС ООР (ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» [1]), так и не включены, но используются при производстве ФС (например, этилацетат, обнаруженный в субстанции гликлазида), а также летучие неорганические соединения (например, хлороводород, как правило, встречающийся в гидрохлоридах). Во-вторых, высушивание на воздухе также может приводить к разложению или окислению веществ (например, к образованию и выделению оксидов углерода и серы) [5]. Перечисленные причины приводят к завышенному результату определения содержания воды при высушивании ФС в шкафу. В-третьих, некоторые ФС имеют низкие температуры плавления (например, ибупрофен от 75 до 78 °С (ФС 2.1.0100.18 «Ибупрофен» [1]), биспролола фумарат от 101 до 105 °С (ФС 2.1.0071.18 «Биспролола фумарат» [1]). При нагревании до 105 °С происходит их плавление, вероятно частичная деструкция. В этом случае применяется высушивание в вакууме, чтобы снизить температуру сушки до 60 °С. Однако ФС может содержать, помимо воды и ООР, имеющих низкие температуры кипения, испарение которых при высушивании, особенно в вакууме, также происходит (например, в субстанции биспролола фумарата методом ГЖХ-МС были обнаружены 2-пропанол и пропан-2-он, имеющие температуры кипения соответственно 82,40 и 56,24 °С [16]).

Преодолеть вышеописанные проблемы позволяет метод волюмометрического титрования по Карлу Фишеру, в основе которого лежит специфическая реакция на воду [6, 7]. Однако и этот метод необходимо применять с осторожностью при исследовании ФС, особенно кристаллогидратов. Например, как видно из табл. 1, субстанция азитромицина дигидрата содержит в качестве ООР пропан-2-он и 2-пропанол, имеющие температуры кипения ниже, чем

Таблица 1. Содержания воды и потери в массе при высушивании, результаты идентификации ООР в исследуемых ФС

Субстанция	Температура плавления, °С	Потеря в массе при высушивании, %	Массовая доля воды (по Фишеру), %	Идентификация ООР (ГХХ-МС)
Азитромицина дигидрат	126	4,24	4,48	2-пропанол, пропан-2-он
Ибупрофен	75–78	0,24	–	Не обнаружено
Лозартан калия	264–268	0,14	–	Не обнаружено
Флуконазол	138–140	–	0,15	Не обнаружено
Бисопролола фумарат	101–105	0,08	0,04	2-пропанол, пропан-2-он
Клопидогрела сульфат	210	–	0,11	Не обнаружено
Пропранолола гидрохлорид	163–166	0,067	–	2-пропанол
Эналаприла малеат	142–147	0,053	0,031	Не обнаружено
Омепразол	156	0,088	–	Не обнаружено
Каптоприл	106	0,071	–	Не обнаружено
Ацикловир	255	5,19	5,48	Не обнаружено
Амброксола гидрохлорид	238–242	0,077	–	2-пропанол
Аспирин	135	0,44	0,023	Этановая кислота
Гликлазид	181	0,061	–	Этилэтанат
Диклофенак натрия	283–285	<0,001	0,052	Пропан-2-он
Дротаверина гидрохлорид	208–212	0,19	0,23	Не обнаружено
Кетопрофен	94–97	0,063	0,013	Не обнаружено
Метронидазол	160,5	0,43	0,13	Не обнаружено
Пиридоксина гидрохлорид	207	0,047	–	Не обнаружено
Прокаина гидрохлорид	154–158	0,021	–	Не обнаружено
Рибоксин (инозин)	218	0,46	–	1-бутанол
Цианокобаламин	>300	3,16	3,46	Пропан-2-он
Кеторолака трометамин	165–169	0,014	–	Пропан-2-он
Левифлоксацина гемигидрат	99–101	2,49	2,61	Этанол
Лидокаин	74–79	–	6,33	Пропан-2-он
Лоратадин	134–136	0,036	0,012	Этилэтанат
Метформина гидрохлорид	222–226	0,045	–	Диметиламин
Парацетамол	168–172	0,072	–	Не обнаружено
Тиамин гидрохлорид	245–248	2,50	2,62	Этанол
Цетеризина дигидрохлорид	223	0,21	0,074	Пропан-2-он
Лозартана примесь G	163	0,056	0,0061	Метилбензол
Пропранолола примесь A	99–101	0,18	0,070	Дихлорметан

у воды [17]. Поэтому потеря в массе при высушивании данной ФС должна быть обусловлена суммарным выделением воды и ООР. В то же время, при определении воды в субстанции азитромицина дигидрата методом волюмометрического титрования был получен завышенный (а не заниженный, как ожидалось) по сравнению с термогравиметрическим методом результат. Это можно, с одной стороны, объяснить тем, что при исследовании кристаллогидратов методом Карла Фишера нельзя исключить протекания побочных реакций. С другой стороны, заниженный результат, полученный методом термогравиметрии, может свидетельствовать и о том, что выбранная температура сушки (105 °С) недостаточна для разрушения кристаллогидрата и полного выделения воды.

Для уточнения результатов измерений содержания воды в азитромицине дигидрате применили метод ТГА-МС на установке, входящей в состав ГЭТ 173. На рис. 1 приведена термограмма, а также показаны зависимости ионного тока для частиц с массовыми числами $m/z=18$ и $m/z=17$ а. е. м., которые детектируются при выделении молекул воды (H_2O). Также установлено, что в диапазоне температур

(55–110) °С одновременно с выделением воды происходит изменение ионных токов частиц с массовыми числами 43 (C_3H_7) и 59 а. е. м. ($-C_3H_6-OH$), образующихся в результате фрагментации молекулы 2-пропанола в процессе электронной ионизации, и 58 а. е. м., что характерно для пропан-2-она ($H_6C_3=O$). Это свидетельствует о выделении из исходной ФС растворителей: 2-пропанол и пропан-2-он соответственно.

Как видно из рис. 1, полное выделение воды из субстанции азитромицина дигидрата происходит только при температуре выше 110 °С, то есть выбранная ранее температура 105 °С недостаточна. Величины ионных токов для частиц с массовыми числами 43, 58 и 59 а. е. м. составляют порядка $1,5 \cdot 10^{-12}$ – $4 \cdot 10^{-11}$ А, что сопоставимо со средним уровнем шума ($0,1 \cdot 10^{-12}$ А) и свидетельствует о том, что 2-пропанол и пропан-2-он, являющиеся ООР, содержатся в следовых количествах (определяются на уровне чувствительности метода). Поэтому, можно заключить, что потеря в массе при высушивании обусловлена именно выделением воды. В то же время завышенный результат, полученный методом волюмометрического титрования по Карлу Фишеру, обусловлен, вероятнее всего, протеканием

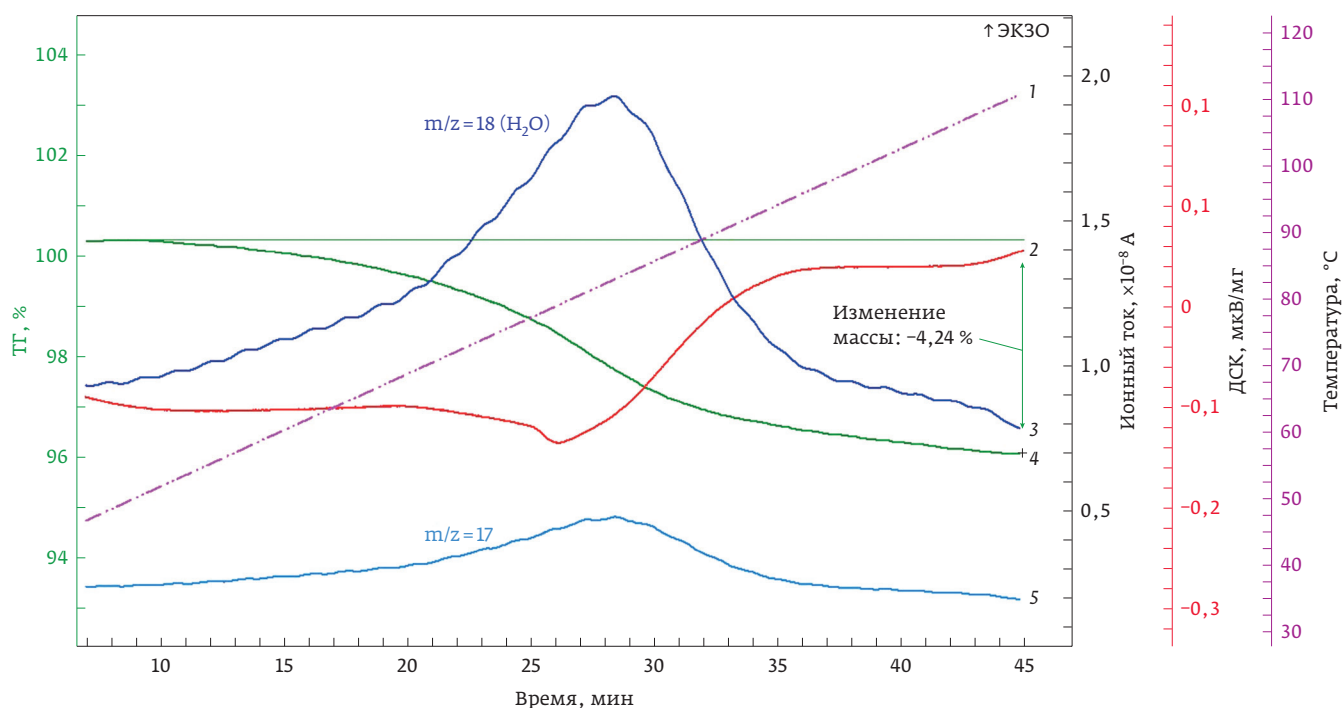


Рис. 1. Термограмма азитромицина дигидрата: 1 – изменение температуры образца азитромицина дигидрата в процессе нагревания; 2 – тепловой эффект процесса изменения массы образца (уменьшения массы образца сопровождается поглощением энергии (эндотермический процесс)); 3, 5 – зависимости ионного тока частиц с массовыми числами 18 (молекулярный и основной ион) и 17 а. е. м. (характеристический ион), образующихся в процессе электронной ионизации молекул воды; 4 – кривая, показывающая изменение массы образца в процессе нагрева

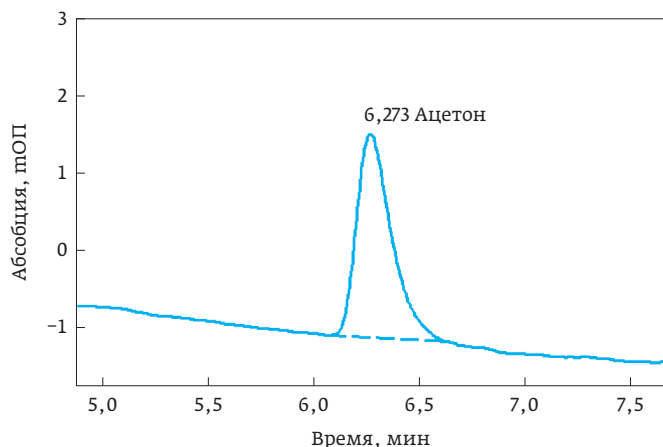


Рис. 2. Фрагмент хроматограммы водного раствора цианокобаламина (витамина В12)

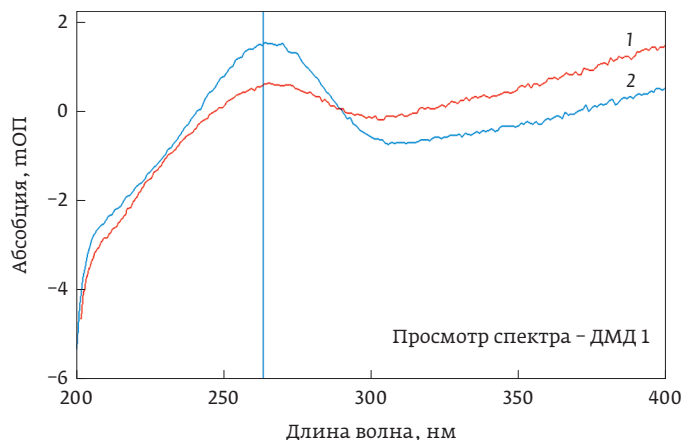


Рис. 3. УФ-спектр обнаруженного вещества (кривая 1, $RT=6,28$ мин) и УФ-спектр пропан-2-она (кривая 2)

побочных реакций. Из этого примера видно, что применение метода ТГА-МС в качестве дополнительного позволяет уточнить условия полного выделения воды из ФС, в том числе из субстанций-кристаллогидратов.

При определении ООР в ФС логично предположить, что в качестве альтернативы методу ГЖХ-ПВД можно использовать метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Например, использование ВЭЖХ в сочетании с диодно-матричным детектором (ДМД) позволило бы провести не только количественную оценку содержания ООР в ФС, но идентифицировать их по УФ-спектрам. Метод ВЭЖХ-ДМД применили при исследовании водных растворов цианокобаламина (витамина В12).

Разделение проводили при 35 °С на колонке ZORBAX C8 Analytical ((4,6 × 250) мм, 5 мкм) в градиентном режиме; элюенты метанол и водный раствор гидрофосфата натрия с рН=3,5. Регистрировали хроматограмму при длине волны 265 нм. Был выявлен хроматографический пик, совпадающий по времени удерживания ($RT=6,27-6,28$) мин и УФ-спектру с хроматографическим пиком пропан-2-она на хроматограммах его водных растворов (рис. 2 и 3).

Параллельно проведенное методом ГЖХ-МС исследование равновесной парогазовой фазы над ФС цианокобаламина, нагретой при температуре 80 °С в течение 45 мин в герметично укупоренном флаконе (в соответствии с условиями для растворителей третьего класса токсичности ((467) Residual Solvent [11],

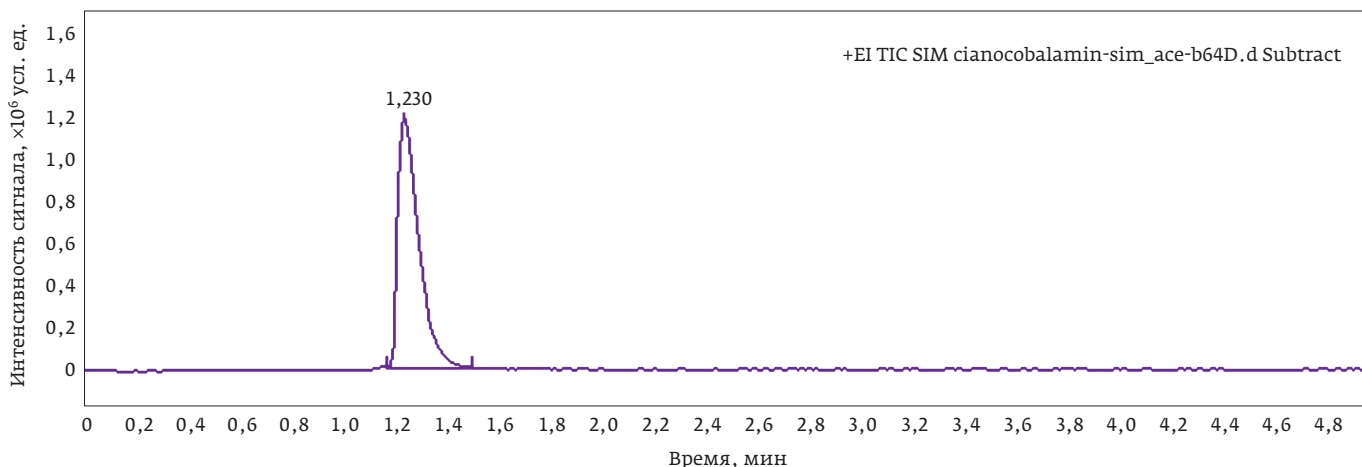


Рис. 4. Фрагмент хроматограммы равновесного пара над субстанцией цианокобаламина за вычетом хроматограммы холостого опыта. Снято в соответствии с условиями хроматографирования для растворителей третьего класса токсичности в режиме регистрации ионов SIM

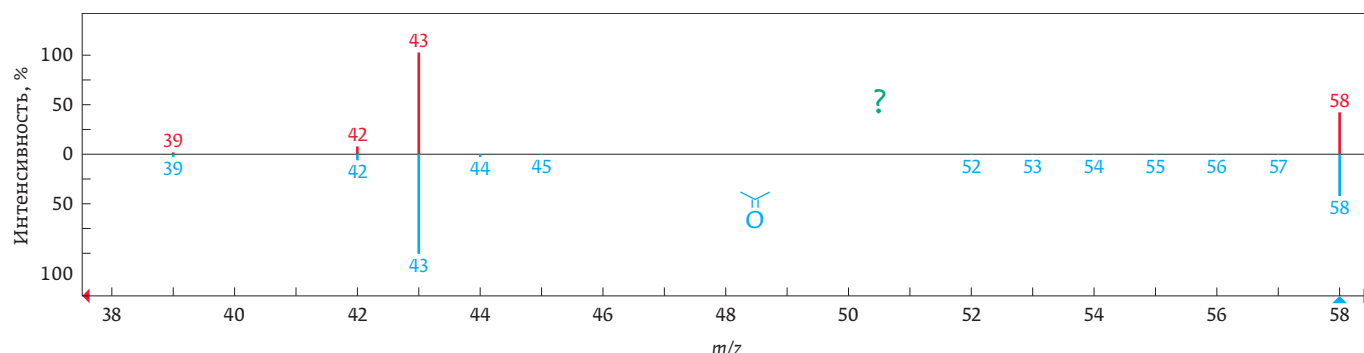


Рис. 5. Масс-спектр вещества со временем удерживания $RT = 1,23$ мин (вверху), снятый в режиме SIM, и библиотечный масс-спектр пропан-2-она (внизу)

Ст. 2.4.24 «Идентификация остаточных растворителей и их количественное определение» [12]), также показало наличие микропримеси пропан-2-она (рис. 4–5).

Определение количественного содержания пропан-2-она проводили методом внешнего стандарта (абсолютной калибровки), для чего готовили водные растворы с различной массовой концентрацией. Приготовленные растворы исследовали

методом ВЭЖХ-ДМД при тех же условиях, что и растворы цианокобаламина. Установлено, что содержание пропан-2-она в субстанции цианокобаламина составляет 330 ppm, что хорошо согласуется с данными, заявленными производителем субстанции в аналитическом листе (0,03%), полученными методом газовой хроматографии. Результаты исследования позволяют рассматривать метод ВЭЖХ-ДМД, как перспективный для анализа ООР в ФС.

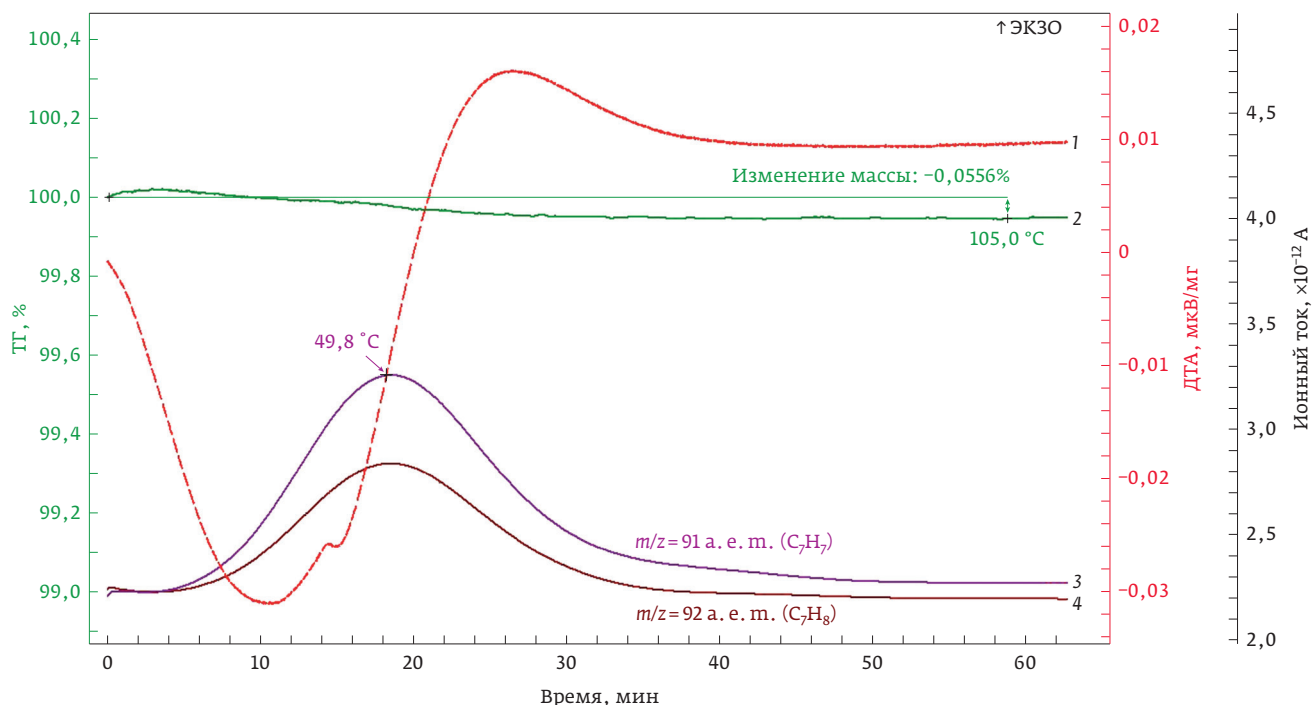


Рис. 6. Термограмма трифенилметанола (примеси G лозартана): 1 – тепловой эффект процесса изменения массы образца (уменьшения массы образца сопровождается поглощением энергии (эндотермический процесс)); 2 – кривая, показывающая изменение массы образца в процессе нагрева; 3, 4 – зависимости ионного тока частиц с массовыми числами 91 (основной ион) и 92 а. е. м. (молекулярный ион), образующихся в процессе электронной ионизации молекул метилбензола

Проверка возможности комплексного использования методов ГЖХ-МС, ТГА-МС и метода волюмометрического титрования по Карлу Фишеру для количественной оценки содержания ООР в ФС выполнена на примере ФС трифенилметанола (примеси G лозартана) и (RS)-3-(нафталин-1-илокси)пропан-1,2-диола (примеси А пропранолола).

При ГЖХ-МС-анализе равновесной парогазовой фазы над субстанцией трифенилметанола, нагретой при температуре 105 °С в течение 45 мин в герметично укупоренном флаконе (в соответствии с условиями для растворителей второго класса токсичности ((467) Residual Solvent [11], Ст. 2.4.24 «Идентификация остаточных растворителей и их количественное определение» [12]), было установлено наличие микропримеси метилбензола. Далее было проведено исследование субстанции трифенилметанола на установке ТГА-МС. Выявлено, что при высушивании субстанции трифенилметанола при 105 °С в течение часа происходит одновременное выделение воды и метилбензола. Пример полученной методом ТГА-МС термограммы приведен на рис. 6. На этом же рисунке показаны зависимости ионного тока для частиц с массовыми

числами 91 и 92 а. е. м., которые детектируются при выделении метилбензола (C₇H₈). При этом общее изменение массы субстанции (суммарное содержание воды и метилбензола) составило 0,0556%. Массовая доля воды в субстанции трифенилметанола, определенная методом волюмометрического титрования по Карлу Фишеру, составила 0,0061% (см. табл. 1). Таким образом, массовая доля метилбензола в субстанции трифенилметанола составляет 0,0495% (495 ppm), что отвечает нормам предельно допустимого содержания метилбензола в субстанциях (не более 890 ppm (ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители» [1]) и согласуется с данными, заявленными производителем субстанции в аналитическом листе (не более 0,050%), полученными методом газовой хроматографии.

Аналогичным образом проанализирована субстанция примеси А пропранолола. При ГЖХ-МС-анализе равновесной парогазовой фазы над субстанцией примеси А пропранолола, нагретой при температуре 105 °С в течение 45 мин в герметично укупоренном флаконе (в соответствии с условиями для растворителей второго класса токсичности ((467) Residual Solvent [11], Ст. 2.4.24 «Идентификация

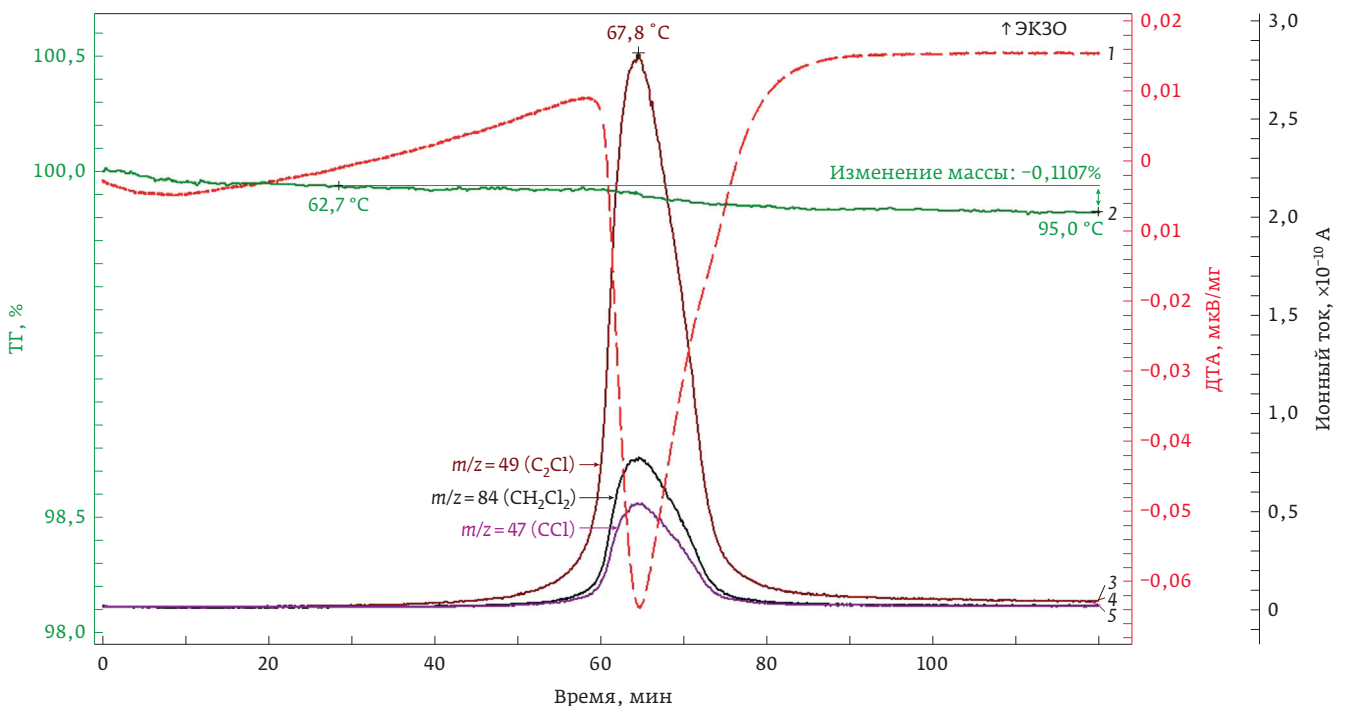


Рис. 7. Термограмма (RS)-3-(нафталин-1-илокси)пропан-1,2-диола (примеси А пропранолола): 1 – тепловой эффект процесса изменения массы образца (уменьшения массы образца сопровождается поглощением энергии (эндотермический процесс)); 2 – кривая, показывающая изменение массы образца в процессе нагрева; 3, 4, 5 – зависимости ионного тока частиц с массовыми числами 49 (основной ион), 84 (молекулярный ион) и 47 а. е. м. (характеристичный ион), образующихся в процессе электронной ионизации молекул дихлорметана

остаточных растворителей и их количественное определение» [12]), установлено наличие микропримеси дихлорметана. На установке ТГА-МС получена термограмма (рис. 7). На этом же рисунке показаны зависимости ионного тока для частиц с массовыми числами 47, 49 и 84 а. е. м., которые детектируются при выделении дихлорметана (CH_2Cl_2). Установлено, что при нагревании субстанции примеси А пропранолола до 95 °С со скоростью 1 градус в минуту и выдерживании при этой температуре в течение часа изменение массы происходит двухступенчато. Дихлорметан выделялся именно на второй ступени, изменение массы при этом составило 0,1107% (1107 ppm). Общее изменение массы (суммарное содержание воды и дихлорметана) составило 0,1784%. Таким образом, содержание воды, определенное методом ТГА, представляющее разность этих двух значений, равно 0,0677%, что хорошо согласуется с результатами, полученными методом волюмометрического титрования по Карлу Фишеру (см. табл. 1) – 0,07%.

Таким образом, рассмотренные примеры наглядно демонстрируют возможность комплексного использования альтернативных методов определения воды и ООР в ФС. Такой подход сочетает предварительный анализ состава и свойств ФС и применение совокупности различных методов. Он свободен от недостатков традиционно используемых способов определения воды и ООР в ФС, например такого, как «потеря в массе при высушивании».

Описанные алгоритмы количественного определения воды и ООР при их совместном присутствии были использованы при оценке чистоты ФС с целью создания стандартных образцов состава. Они также могут быть рекомендованы как перспективные для анализа ФС на предмет их безопасности для потребителя.

Заключение

Многие лаборатории, занимающиеся сегодня анализом ФС, имеют широкие возможности применения различных методов определения воды и ООР в ФС, благодаря хорошему оснащению современным оборудованием.

Проведенные эксперименты показали перспективность применения для идентификации и количественного определения воды и ООР таких методов, как высокоэффективная жидкостная хроматография с диодно-матричным детектированием, хромато-масс-спектрометрия и термогравиметрический анализ в сочетании с масс-спектрометрическим детектированием. Применение этих методов, как

по отдельности, так и в совокупности, особенно в сочетании с традиционными гравиметрией и ГЖХ-ПВД позволяет проводить всестороннее исследование ФС.

Литература

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV изд. [Электронный ресурс]: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (дата обращения: 21.08.2022).
2. Grodowska K., Parczewski A. Organic solvents in the pharmaceutical industry. 2010;1:312.
3. Joshi D., Adhikari N. An overview on common organic solvents and their toxicity. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2019;28(3):1-18.
4. Берлинер М. А. Измерения влажности. М.: Энергия, 1973. 400 с.
5. Ничуговский Г. В. Определение влажности химических веществ. Л.: Химия, 1977. 200 с.
6. Grunke S., Wunsch G. Kinetics and stoichiometry in the Karl Fischer solution. *Fresenius J. Anal. Chem.* 2000;368:139147.
7. Кельнер Р., Мерме Ж.-М., Отто М., Видмер Г. М. Аналитическая химия. Проблемы и подходы. В 2 т. Т. 1. пер. с англ.; под ред. Ю. А. Золотова. М.: Мир, 2004. 608 с.
8. Сливкин А. И., Селеменов В. Ф., Суховерхова Е. А. Физико-химические и биологические методы оценки качества лекарственных средств: Учеб. пособие. Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета, 1999. 368 с.
9. В'Нумер С. Residual solvent testing: a review of gas-chromatographic and alternative techniques. *Pharm Res*. 2003;20:337-344. <https://doi.org/10.1023/A:1022693516409>
10. Kapil M., Lata S. A Review: residual solvents and various effective gas chromatographic. *International Journal of Pharma Research & Review*. 2013;2(10):2540.
11. The United States Pharmacopoeia 36th ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention. 2013. 5642 p.
12. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств. Молодечно: Типография «Победа», 2012. 1220 с.
13. Медведевских М. Ю., Сергеева А. С., Крашенинина М. П., Шохина О. С. Создание эталонов сравнения для реализации государственной поверочной схемы средств измерений содержания воды. *Измерительная техника*. 2019;6:3-10. <https://doi.org/10.32446/0368-1025it.2019-6-3-10>.
14. Медведевских М. Ю., Крашенинина М. П., Сергеева А. С., Шохина О. С. Эталонная установка на основе термогравиметрического анализа с масс-спектрометрическим детектированием в составе государственного первичного эталона ГЭТ 173. *Заводская лаборатория. Диагностика материалов*. 2018;84(6):3-70. <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2018-84-6-63-68>.
15. Шохина О. С., Медведевских М. Ю., Крашенинина М. П., Макарова С. Г., Крылов А. И., Ткаченко И. Ю., Михеева А. Ю. Разработка Государственного вторичного эталона и стандартных образцов состава на основе жидкостной и газовой хроматографии. *Эталон. Стандартные образцы*. 2017;13(1):9-26. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2017-13-1-9-26>
16. Рабинович В. А., Хавин З. Я. *Краткий химический справочник*. Изд. 2-е. Л.: Химия, 1978. 392 с.

References

1. Gosudarstvennaia farmakopeia Rossiiskoi Federatsii, XIV izd [State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV ed.]. Available at www.femb.ru/record/pharmacopea14 (accessed 21 August 2022) (In Russian).
2. Grodowska K., Parczewski A. Organic solvents in the pharmaceutical industry. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*. 2010;1:312.
3. Joshi D., Adhikari N. An overview on common organic solvents and their toxicity. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2019;28(3):1-18. doi: 10.9734/jpri/2019/v28i330203.

4. **Berliner M. A.** *Izmereniia vlazhnosti* [Humidity measurements]. Moscow, Energiia publ., 1973. 400 p. (In Russian).
5. **Nichugovskii G. V.** *Opredelenie vlazhnosti khimicheskikh veshchestv* [Moisture determination of chemicals]. Leningrad, Khimiia, 1977. 200 p. (In Russian).
6. **Grunke S., Wunsch G.** Kinetics and stoichiometry in the Karl Fischer solution. *Fresenius J. Anal. Chem.* 2000;368:139147.
7. **Kellner R., Mermet J.-M., Otto M., Widmer H. M.** *Analytical Chemistry*. 1st ed. New York, Wiley-VCH, 1998. 942 p. (Russ. ed.: Zolotov Iu. A. *Analiticheskaia khimiia. Problemy i podkhody*. Vol. 1. Moscow, Mir publ., 2004. 608 p.).
8. **Sliykin A. I., Selemenev V. F., Sukhoverkhova E. A.** *Fiziko-khimicheskie i biologicheskie metody otsenki kachestva lekarstvennykh sredstv: Ucheb. posobie* [Physico-chemical and biological methods for assessing quality of medicines: schoolbook] Voronezh, Izdatel'stvo Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta, 1999. 368 p.
9. **B'Hymer C.** Residual solvent testing: a review of gas-chromatographic and alternative techniques. *Pharm Res*, 2003, vol. 20, pp. 337-344. <https://doi.org/10.1023/A:1022693516409>.
10. **Kapil M., Lata S.** [A Review: residual solvents and various effective gas chromatographic]. *International Journal of Pharma Research & Review*, 2013, vol. 2, no. 10, pp. 25-40.
11. The United States Pharmacopoeia 36th ed. Rockville, United States Pharmacopoeial Convention, 2013. 5642 p.
12. *Gosudarstvennaia farmakopeia Respubliki Belarus'. T. 1: Obshchie metody kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv* [State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, Vol. 1: General methods of drug quality control], Molodechno, Tipografiia Pobeda publ., 2012. 1220 p. (In Russian).
13. **Medvedevskikh M. Y., Sergeeva A. S., Krasheninina M. P., Shokhina O. S.** Creating Reference Standards for the Implementation of the State Verification Scheme for Water Content Measurement]. *Measurement Techniques*, 2019, vol. 62, no. 6, pp. 475-483. <https://doi.org/10.1007/s11018-019-01649-3>
14. **Medvedevskikh M. Yu., Krasheninina M. P., Sergeeva A. S., Shokhina O. S.** A reference installation based on thermo-gravimetric analysis with mass-spectrometric detection as a part of the state primary standard GET 173. *Industrial laboratory. Diagnostics of materials*. 2018;84(6):63-70. <https://doi.org/10.26896/1028-6861-2018-84-6-63-68> (In Russian).
15. **Shokhina O. S., Medvedevskikh M. Yu., Krasheninina M. P., Makarova S. G., Krylov A. I., Tkachenko I. Yu., Mikheeva A. Yu.** Development of the state secondary measurement standard and certified reference materials for composition on the basis of liquid and gas chromatography. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2017;13(1):9-26. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2017-13-1-9-26> (In Russian).
16. **Rabinovich V. A., Khavin Z. Ia.** *Kratkii khimicheskii spravochnik* [Brief Chemical Handbook]. 2nd ed. Leningrad, Khimiia publ., 1978, 392 p.

Статья получена 5.10.2022

Принята к публикации 20.10.2022



ИЗДАТЕЛЬСТВО «ТЕХНОСФЕРА» ПРЕДСТАВЛЯЕТ КНИГУ:



МЕТРОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТЬ В ХИМИЧЕСКИХ ИЗМЕРЕНИЯХ

под ред. В.Б. Барановской, И.В. Болдырева

М.: ТЕХНОСФЕРА, 2022. – 106 с. ISBN 978-5-94836-645-6

Цена 475 руб.

Это издание включает в себя перевод совместного Руководства двух авторитетных международных организаций по метрологии в аналитической химии – Еврахим и СИТАК, посвященное установлению метрологической прослеживаемости в химических измерениях. Первая официальная версия этого документа была опубликована в 2003 г. Это второе издание Руководства от 2019 года с исправлениями в терминологии, внесенными в третье издание Международного метрологического словаря (VIM).

В дополнение к этому Руководству публикуются три документа, относящиеся к деятельности Международного сообщества по аккредитации аналитических лабораторий ИЛАС (ИЛАК) и Политика Органа по аккредитации «Аналитика» по обеспечению метрологической прослеживаемости. Цель этого сборника предоставить рекомендации по обеспечению требований к метрологической прослеживаемости результатов испытаний. В книге приводится описание согласованного набора принципов, которые могут использовать лаборатории для установления прослеживаемости результатов своих измерений, и особое внимание уделяется применению подходящих основ для сравнения химических величин.

КАК ЗАКАЗАТЬ НАШИ КНИГИ?

125319, Москва, а/я 91; тел.: +7 495 234-0110; факс: +7 495 956-3346; e-mail: knigi@technosphera.ru; sales@technosphera.ru