

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

ПЕНЗЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Факультет
физико-математических
и естественных наук

Кафедра
«Общая биология и биохимия»

Направление подготовки 06.04.01 Биология

Магистерская программа Биохимия и молекулярная биология

Форма обучения очная

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему:

**«ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ
РАСТВОРИТЕЛЕЙ В КОМПОЗИЦИОННОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ
ПОКРЫТИИ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ»**

Студент



Смирнов Денис Дмитриевич

Руководитель



Кручинина А.Д.

Рецензент



Сорокина Л.А.

Нормоконтролер



Кручинина А.Д.

Работа допущена к защите (протокол заседания кафедры от 08.06.19 № 15)

Заведующий кафедрой



Карпова Г.А.

Работа защищена с отметкой

хорошо

(протокол заседания ГЭК от 20.06.19 № 3)

Секретарь ГЭК



Клыченков С.В.

Пенза, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	6
1.1 Органические растворители и их применение в производстве медицинских изделий.....	6
1.2 Газовая хроматография как аналитический метод контроля содержания органических растворителей.....	16
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	22
2.1 Материалы исследования.....	22
2.2 Методы определения растворителей.....	22
2.2.1 Определение содержания хлороформа методом газовой хроматографии.....	22
2.2.2 Определение содержания ацетона методом газовой хроматографии.....	24
2.2.3 Определение содержания толуола методом газовой хроматографии.....	25
2.2.4 Определение содержания метанола методом газовой хроматографии.....	26
2.2.5 Определение содержания дихлорметана методом газовой хроматографии.....	28
2.2.6 Определение содержания тетрахлорметана методом газовой хроматографии.....	29
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	32
3.1 Результаты исследования остаточного содержания хлороформа в лекарственном покрытии	32
3.2 Результаты исследования остаточного содержания ацетона в лекарственном покрытии	35
3.3 Результаты исследования остаточного содержания толуола в	

лекарственном покрытии	39
3.4 Результаты исследования остаточного содержания метанола в лекарственном покрытии.....	43
3.5 Результаты исследования остаточного содержания дихлорметана в лекарственном покрытии.....	46
3.6 Результаты исследования остаточного содержания тетрахлорметана в лекарственном покрытии.....	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	55
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	57

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В настоящее время актуальным является разработка новых медицинских изделий и совершенствование характеристик существующих. Одним из перспективных направлений исследований является создание лекарственных покрытий. Полимерные лекарственные покрытия осуществляют адресную доставку лекарственного препарата в течение длительного времени. Полимеры в покрытии необходимы для сохранения действия лекарств с малым периодом полураспада и обеспечения постепенного высвобождения препарата для снижения побочных действий. [5, 59].

Полимеры и препараты зачастую хорошо растворяются в органических растворителях, наносятся на изделие в виде растворов, а в конечном результате представляют собой тонкие полимерные пленки на поверхности [37]. После завершения технологического процесса остаточные органические растворители не всегда полностью удаляются. В связи с этим возникает риск проявления токсического эффекта покрытия [18].

Основой классификации органических растворителей служит их предельно допустимое содержание в лекарственных препаратах и покрытиях, которое определяется степенью возможного риска для здоровья человека [8].

Содержание остаточных органических растворителей регламентируется следующим образом:

- при наличии растворителей 1 класса каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно;
- при наличии растворителей 2 класса каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно;
- при наличии растворителей 3 класса, если их суммарное содержание не превышает 0,5 %, для определения допускается применение неспецифического метода «Потеря в массе при высушивании»; если их

содержание превышает 0,5 %, каждый из них должен быть идентифицирован и определен количественно [57].

Стандарты серии ISO 10993 "Оценка биологического действия медицинских изделий" регламентируют исследования биологического действия медицинских изделий [31].

Кроме того, осуществление контроля содержания органических растворителей является необходимым и важным этапом технологии производства лекарственных покрытий.

Цель работы: провести определение остаточного содержания органических растворителей методом газовой хроматографии для оптимизации технологии высушивания композиционного лекарственного покрытия.

Задачи:

1. Дать характеристику токсичности органических растворителей, применяемых в производстве медицинских изделий и изучить методики определения остаточных органических растворителей.
2. Определить остаточное содержание органических растворителей в образцах лекарственных покрытий в зависимости от времени и температуры высушивания.
3. Выбрать оптимальную технологию высушивания композиционного лекарственного покрытия, позволяющую максимально снизить остаточное содержание органического растворителя.

Магистерская диссертация написана на 63 листах, содержит 6 таблиц и 61 рисунок, список литературы состоит из 74 источников на русском и английском языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Органические растворители и их применение в производстве медицинских изделий

Остаточные органические растворители - это группа углеводородов, представленная спиртами, эфирами, производными хлорсодержащих соединений и т.д. Органические растворители образуются и используются при производстве лекарственных препаратов, в составе лекарственного покрытия медицинских изделий, фармацевтических субстанций и разнообразных вспомогательных веществ [20].

В нормативной документации любого фармацевтического и медицинского производства существует раздел «Остаточные органические растворители», в котором отражен регламент качества лекарственных покрытий медицинских изделий, лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ [53].

Хотя органические растворители являются летучими соединениями, но после завершения технологического процесса удаляются не полностью. В связи с этим, существует необходимость обязательного контроля их содержания в изделии [12].

Особенностью органических растворителей является их токсичность вне зависимости от их применения. Органические растворители опасны тем, что могут аккумулироваться в организме [68].

Токсичностью называется способность веществ вызывать нарушение физиологических функций организма. При этом наблюдаются симптомы интоксикации организма [11, 33]. Если токсин привнесен в большом количестве, и его воздействие длительное, то организм испытывает тяжелые поражения зачастую приводящие к гибели. Токсичность имеет два показателя: среднесмертельная доза и предельно допустимая концентрация [2, 62].

Токсическая доза – основная характеристика токсичности вещества. Представляет собой такое количество вещества, которое вызывает токсический эффект. Рассчитывается в зависимости от массы организма [44].

ПДК и характер токсического действия органических растворителей, применяемых при изготовлении лекарственных покрытий медицинских изделий, приведены в таблице 1.

Таблица 1 – ПДК и характер токсического действия органических растворителей, применяемых при фармацевтическом производстве

Наименование органических растворителей	ПДК _{р.з} мг/м ³	ПДК _{м.р.} мг/м ³	ПДК _{с.с.} мг/м ³	Токсикологическое действие на организм
1	2	3	4	5
Гексан	300	60	-	При контакте с кожным покровом вызывает сухость
Гептан	2000	-	-	
Октан	2350	-	-	Раздражает кожный покров, вызывает анемию
Бензол	5	1.5	0,1	Вызывает поражение, сухость, зуд, раздражение кожных покровов
Толуол	50	0,6	0,6	Действует на центральную нервную систему, вызывает сухость, растрескивание, зуд кожного покрова, так же быстро проникает в организм через эпидермис
Ацетон	200	0,35	0,35	Наркотическое действие
Диэтиловый эфир	300	-	-	Наркотическое действие; раздражение дыхательных путей; жжение кожи

1	2	3	4	5
Тетрагидрофуран	100	0,2	0,2	Наркотическое действие, раздражение слизистых оболочек; всасывается через кожу
Этилацетат	200	0,1	0,1	Наркотическое действие; раздражение слизистых оболочек; вызывает дерматиты, экземы
Метиловый спирт	5	1	0,5	Яд; химически чистый действует на кожу многократно слабее, чем технический
Этиловый спирт	1000	5	5	Наркотическое действие
Пропиловый спирт	10	0,3	0,3	Раздражение слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей
Изопропиловый спирт	980	0,6	0,6	Раздражение слизистых оболочек глаз и верхних дыхательных путей
Хлороформ	250	—	—	Наркотическое действие, провоцирует дерматиты и экземы
Нитрометан	30	—	—	Наркотическое действие; способствует возникновению судороги

При попадании в организм органические растворители могут оказывать раздражающее или наркотическое воздействие [22]. Симптомами таких воздействий являются возбуждение, нарушение координации движений, легкое опьянение, светобоязнь, жжение в горле, воспаление глаз. Если организм продолжает испытывать токсичное воздействие, то появляется угнетенное состояние [38]. Его основными признаками является сонливость, головокружение, головные боли, учащенный пульс. В случаях острого

отравления может произойти потеря сознания или даже смерть пострадавшего.

При невысокой концентрации отравляющего вещества, но при длительном воздействии этого вещества, может развиваться хроническое отравление. Тогда к вышеперечисленным признакам добавляются такие как потеря аппетита, и как следствие, потеря в весе [42].

Органические растворители представлены следующими группами [71].

Первая группа представлена углеводородами ароматического ряда, получившие наибольшее распространение. К ним относятся бензол, ксилол (о, м, п-изомеры) и толуол. Рассмотрим подробнее их физические свойства:

Бензол (C_6H_6) – бесцветная жидкость со сладковатым запахом, молекулярная масса 78,11 г/моль, температура кипения $80,1^{\circ}C$, парциальное давление пара 75,24 мм рт. ст.

Толуол ($C_6H_5CH_3$) – бесцветная жидкость с характерным запахом, молекулярная масса 92,14 г/моль, температура кипения $110,8^{\circ}C$, парциальное давление пара 22,5 мм рт. ст.

Ксилол $(CH_3)_2C_6H_4$ - бесцветная жидкость с характерным запахом, молекулярная масса 106,16, г/моль, температура кипения $144^{\circ}C$, (о-ксилол), парциальное давление пара 10,05 мм рт. ст.

Влияние на организм этих трех представителей данной группы примерно одинаково. Но при отравлении парами бензола признаки могут быть выражены более ярко. Отравление может переходить в хроническую форму [72].

Углеводороды ароматического ряда сильно влияют на кроветворные органы, так как изменяют саму кровь. В результате этого в организме наблюдается ломкость сосудов, кровотечения из носа и десен, точечные подкожные кровоизлияния, снижение кровяного давления, боли в области сердца [46]. Эти углеводороды оказывают отрицательное воздействие на центральную нервную систему. В результате чего отмечается повышенная

раздражительность, усталость, бессонница или сонливость, головные боли [30].

Вторую группу составляют хлорзамещенные соединения алифатического ряда углеводородов. Яркими представителями данной категории являются: производные метана (CCl_4 – тетрахлорметан, CHCl_3 – хлороформ и другие), этана ($\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ – трихлорэтилен, C_2HCl_3 – тетрахлорэтилен, $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ – дихлорэтан) и другие.

Тетрахлорметан (CCl_4) – бесцветная тяжелая жидкость, по запаху напоминающая хлороформ. Молекулярная масса 152,82 г/моль. Температура кипения $76,8^\circ\text{C}$, растворимость в воде – 1,04 г/л. Ядовит. При попадании в организм в течение 48 часов метаболируется до хлороформа и не обнаруживается в чистом виде.

1,2 - дихлорэтан ($\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2\text{Cl}$) – бесцветная жидкость со сладковатым запахом, молекулярная масса 98,96 г/моль. Температура кипения $83,7^\circ\text{C}$, растворимость в воде при 20°C – 26,3 г/л). Данное вещество способно сорбироваться и накапливаться на различных поверхностях в помещении, а также на различных тканях. Десорбция же его паров происходит крайне медленно.

Отравление организма происходит из-за содержания хлора в данных соединениях. Особенно сильно представители этой группы влияют на легкие, почки, печень, селезенку и поджелудочную железу. Возможно значительное воздействие на центральную нервную систему [24, 61].

Симптомами поражения хлорзамещенными соединениями являются головная боль, сонливость, спутанность сознания, тошнота, раздражение слизистых оболочек, рвота, сильная икота, иногда кровотечения [52].

При тяжелом отравлении наблюдается резкое ухудшение работы почек. Основными признаками выступает резкое уменьшение мочевыделения, зачастую сопровождающееся наличием в них крови, в моче повышается уровень содержания белка [26]. На более поздних стадиях наблюдается

почечная недостаточность, которая сопровождаясь судорожными припадками, может привести к летальному исходу.

Углеводороды алифатического ряда негативно воздействуют на печень, приводят к ее увеличению [36]. Нарушение функций печени приводит к ее болезненности, появлению резко выраженной желтушности и сопровождается повышением кровяного давления и температуры тела. При отравлении можно наблюдать снижение содержания сахара в крови. Не исключены случаи гибели организма [40].

Третью группу составляют спирты жирного ряда, которые разделяются на предельные и непредельные. Предельными спиртами называются насыщенные спирты жирного ряда [54]. Непредельными же являются ненасыщенные спирты, т.е. они в своем строении имеют одну или несколько ненасыщенных связей, что влияет на их физико-химические свойства [51]. Предельные спирты жирного ряда представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Предельные спирты жирного ряда

Наименование	Структурная формула	Физико-химические свойства	Молекулярная масса, г/моль	Температура кипения, °С
Метанол	CH_3OH	Бесцветная ядовитая жидкость	32,03	65
Этанол	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	Летучая, горючая, бесцветная жидкость	40,05	78,4
Пропанол	$\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$	Бесцветная жидкость со спиртовым запахом	60,05	96-98
Бутанол	$\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$	Бесцветная вязковатая жидкость с характерным запахом сивушного масла	74,0	118
Амиловый спирт	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{OH}$	Бесцветная жидкость с неприятным запахом	88,08	133

Все низкокипящие спирты до пропилового включительно легко смешиваются с водой в любых пропорциях. С возрастанием температуры кипения уменьшается растворимость спиртов в воде [70]. Коэффициент растворимости у спиртов жирowego ряда очень велик, поэтому насыщение паров спиртов происходит очень медленно и быстрые отравления организма не возможны [45].

Высокая реакционная способность спиртов обуславливается наличием в них гидроксильной –ОН группы.

Поступление в организм спиртов происходит как через легкие, в виде паров, так и через кожу.

Токсичность спиртов характеризуется продуктами их окисления в организме. Так этиловый и пропиловый спирты окисляются до углекислого газа и воды и выводятся из организма [35]. Метиловый же спирт окисляется до формальдегида и муравьиной кислоты, которые имеют сильное токсическое воздействие на организм [73].

Метанол имеет свойство медленно накапливаться в организме и медленнее выводиться из него. Острое отравление им происходит при непосредственном приеме внутрь. Так, 5-10 мл метанола вызывают тяжелое отравление, иногда слепоту, а 30 мл выпитого метилового спирта могут привести к летальному исходу [29].

В связи с крайне высокой токсичностью метанола 18 июля 1986 года Министерство здравоохранения СССР утвердило «Общие санитарные правила при работе с метанолом» № 4132-86.

По нормативно-технической документации вредные вещества делятся на 4 класса опасности.

1 класс опасности составляют высокотоксичные растворители, которые применяются при производстве лекарственных покрытий медицинских изделий только в тех исключительных случаях, когда отказ от их использования не возможен (таблица 3).

Таблица 3 - Предельно допустимое содержание остаточных органических растворителей 1 класса токсичности в лекарственных покрытиях медицинских изделий

Растворитель	Предельное содержание, ppm
Бензол	2
1,1-Дихлорэтен	8
1,2-Дихлорэтан	5
1,1,1-Трихлорэтан	1500
Четыреххлористый углерод	4

2 класс опасности составляют растворители, не влияющие на генную структуру организма (таблица 4).

Таблица 4 - Предельно допустимое содержание в лекарственных средствах остаточных органических растворителей 2 класса токсичности

Растворитель	Предельное содержание, ppm
Ацетонитрил	410
Гексан	290
N,N- Диметилацетамид	1090
N, N- Диметилформамид	880
1,2-Диметоксиэтан	100
1.4-Диоксан	380
1,2-Дихлорэтен	1870
Метанол	3000
Метилбутилкетон	50
Метиленхлорид	600
N-Метилпирролидон	530
Метилциклотекеан	1180
2-Метоксиэтанол	50
Нитрометан	50
Пиридин	200
Сульфолан	160

3 класс опасности составляют растворители обладающие низкой токсичностью [74]. Их содержание ниже 0,5% не требует отслеживания (таблица 5). Данные растворители могут содержаться в лекарственном покрытии медицинского изделия и в большем количестве, если этого требуют стандарты производства. Содержание таких органических растворителей определяется различными валидированными методами, наиболее используемым из которых является метод газовой хроматографии.

Таблица 5- Растворители 3 класса токсичности, которые подлежат нормированию в соответствии с требованиями настоящей ОФС

Ацетон	3-Метил-1 -бутанол
Анизол	Метилизобутилкетон
1-Бутанол	2-Метил-1 -пропанол
2-Бутанол	Метилэтилкетон
Бутилацетат	Пентан
Бутилметилловый эфир	1-Пентанол
Гептан	1-Пропанол
Ацетон	3-Метил-1 -бутанол
Диметилсульфоксид	2-Пропанол
Диэтиловый эфир	Пропилацетат
Изобутилацетат	Уксусная кислота
Изопропилацетат	Этанол
Муравьиная кислота	Этил формиат
Ацетон	3-Метил-1 -бутанол

Нет достоверных сведений о возможном риске для здоровья человека следующей группы растворителей (таблица 6). Тем не менее, в случае использования этих растворителей производитель должен обосновать их остаточное содержание.

Таблица 6- Растворители с недостаточно обоснованной токсичностью

1,1-Диэтоксипропан	Метилизопропилкетон
1,1-Диметоксиметан	Мегилтетрагидрофуран
2,2-Димет кси пропан	Петролейный эфир
Изооктан	Трихлоруксусная кислота
Изопропиловый эфир	Трифторуксусная кислота
1,1-Диэтоксипропан	Метилизопропилкетон
1,1-Диметоксиметан	Мегилтетрагидрофуран

Существуют три основные правила при определении содержания остаточных органических растворителей в лекарственных покрытиях медицинских изделий [47]:

- все остаточные органические растворители второго класса опасности должны быть идентифицированы, и каждый из них должен быть определен количественно.

- остаточные органические растворители третьего класса опасности при их содержании не более 0,5 % определяются методом «Потеря в массе при высушивании», в противном же случае все они должны быть идентифицированы и определены количественно [28].

Если анализ на остаточные органические растворители необходим для определения качества входящего сырья, либо полупродукта, то его проводят в соответствии с нормативной документацией.

1.2 Определение понятия газовая хроматография и её особенности

Газовая хроматография – это широко используемый аналитический метод во всем мире, применяется газожидкостная хроматография для определения состава химических веществ [64].

В газовой хроматографии используется вспомогательное оборудование и определенные газы-носители (азот, гелий) при использовании качественного вспомогательного оборудования можно значительно повысить точность анализа [7].

Метод газовой хроматографии применяется для идентификации остаточных органических растворителей в фармацевтических субстанциях, а также при определении надлежащего качества покрытий медицинских изделий и препаратов [65].

Газовая хроматография представляет собой метод разделения, в котором подвижной фазой является газ (газ-носитель), а неподвижной фазой, помещенной в колонку, является твердое вещество или жидкость, нанесенные на твердый инертный носитель или равномерно покрывающие внутренние стенки колонки [23].

Газовая хроматография основана на механизмах адсорбции и/или распределения [67].

В зависимости от агрегатного состояния неподвижной фазы газовую хроматографию разделяют на:

1. Газотвёрдофазная (газоадсорбционная) – неподвижной фазой является дисперсное твёрдое вещество (адсорбент) с большой площадью поверхности. В качестве неподвижной фазы в газоадсорбционной хроматографии используются неорганические (графитированная термическая сажа, цеолиты, силикагели) и органические (сополимеры стирола и дивинилбензола) адсорбенты [19].

2. Газожидкостная – неподвижной фазой является тонкая плёнка или слой жидкости, нанесённой на поверхность твёрдого носителя (зернистый

мелкодисперсный материал или внутренние стенки колонки). Твёрдый носитель должен:

- эффективно удерживать требуемое количество неподвижной жидкой фазы
- быть однородным, иметь сферическую форму частиц
- быть термически и механически прочным
- не взаимодействовать с разделяемыми веществами, адсорбция веществ на поверхности раздела газ-твёрдый-носитель должна быть минимальной [32].

В качестве твёрдых носителей в газожидкостной хроматографии используются диатомитовые носители (хроматон N, хромосорб W, хезасорб N и др.), получаемые путём обработки диатомита [39].

Оборудование состоит из системы подачи газов, устройства ввода пробы, хроматографической колонки, детектора и регистрирующего устройства [14]. Колонки обычно изготавливают из стекла или нержавеющей стали и заполняют неподвижной фазой. Газ-носитель проходит с заданной скоростью через устройство ввода пробы, колонку, а затем через детектор [9].

Определение проводят при постоянной температуре колонки или в соответствии с заданной температурной программой.

Используемый детектор должен обеспечивать определение тех количеств анализируемых веществ, которые элюируются из колонки. Обычно используют пламенно-ионизационный детектор, детектор по теплопроводности, термоионный детектор и электрозахватный детектор [48].

Колонку, устройство ввода пробы и детектор термостатируют при указанной температуре (перед использованием колонка должна быть кондиционирована). Готовят испытуемый раствор и раствор(ы) сравнения, как указано в частной статье [56]. При помощи растворов сравнения настраивают прибор и подбирают объёмы вводимых проб, которые

позволяют получить необходимый сигнал [58]. Выполняют повторные введения для проверки сходимости сигнала и проверяют, если необходимо, число теоретических тарелок.

Вводят растворы и регистрируют результаты хроматографирования. Для проверки сходимости сигнала выполняют повторные введения. Определяют площади пиков анализируемых компонентов [1, 25]. В случае, если коэффициент симметрии, вычисленный, как описано ниже, имеет значение от 0,8 до 1,20, допускается определение по высоте пиков. При использовании программирования температуры необходимо проводить определение по площадям пиков [3, 60]. При использовании внутреннего стандарта следует удостовериться, что ни один из пиков, относящихся к анализируемому веществу или его примеси, не маскируется пиком внутреннего стандарта [6].

Если указано в частной статье, процентное содержание одного или нескольких компонентов анализируемой пробы определяют посредством вычисления процентной доли площади соответствующего пика или пиков в суммарной площади всех пиков, исключая пики растворителей или добавленных реактивов (метод внутренней нормализации). В этих случаях рекомендуется использование широкодиапазонного усилителя и автоматического интегратора [13, 16].

В хроматографии используют три основных метода количественного анализа [4].

Абсолютная градуировка - количественное определение примеси с использованием раствора сравнения с известной концентрацией примеси. Испытуемый раствор и раствор сравнения попеременно хроматографируют на газовом хроматографе в условиях, указанных в частной статье [17]. Для испытуемого раствора и раствора сравнения рассчитывают средние значения площадей или высот пиков анализируемого вещества [43]. По полученным средним значениям рассчитывают концентрацию анализируемого вещества в

растворе. Такой подход предполагает одинаковый сигнал примеси в присутствии и в отсутствии основного вещества [50].

Метод внутреннего стандарта. Для каждой хроматограммы сначала рассчитывают отношение площади или высоты пика анализируемого вещества к площади или высоте пика внутреннего стандарта [55]. Полученные отношения усредняют для раствора и раствора сравнения и по найденным средним значениям определяют концентрацию анализируемого вещества в испытуемом растворе [34].

Метод внутренней нормализации. Такой подход предполагает выполнение линейности в широком диапазоне и может потребовать учета различий в сигналах примеси и основного вещества. Его часто применяют для определения суммы примесей [69]. При этом сумму площадей всех пиков на хроматограмме (без учета пика растворителя) принимают за 100% и содержание каждой конкретной примеси или суммы примесей находят как долю площади пика этой примеси или суммы площадей пиков примесей в общей сумме площадей всех пиков на хроматограмме [66].

Метод стандартных добавок. К анализируемой пробе прибавляют известное количество примеси. По данным хроматографирования пробы и испытуемой пробы с добавкой определяют содержание примеси [41]. Для повышения точности возможно использование метода внутреннего стандарта [27, 49].

Газовую хроматографию используют для разделения, идентификации и количественного определения различных соединений, в том числе и лекарственных веществ и покрытий, которые обладают достаточной летучестью (Рисунок 1). Методом ГХ можно определить и малолетучие вещества, если известен способ их перевода в летучие производные [15].

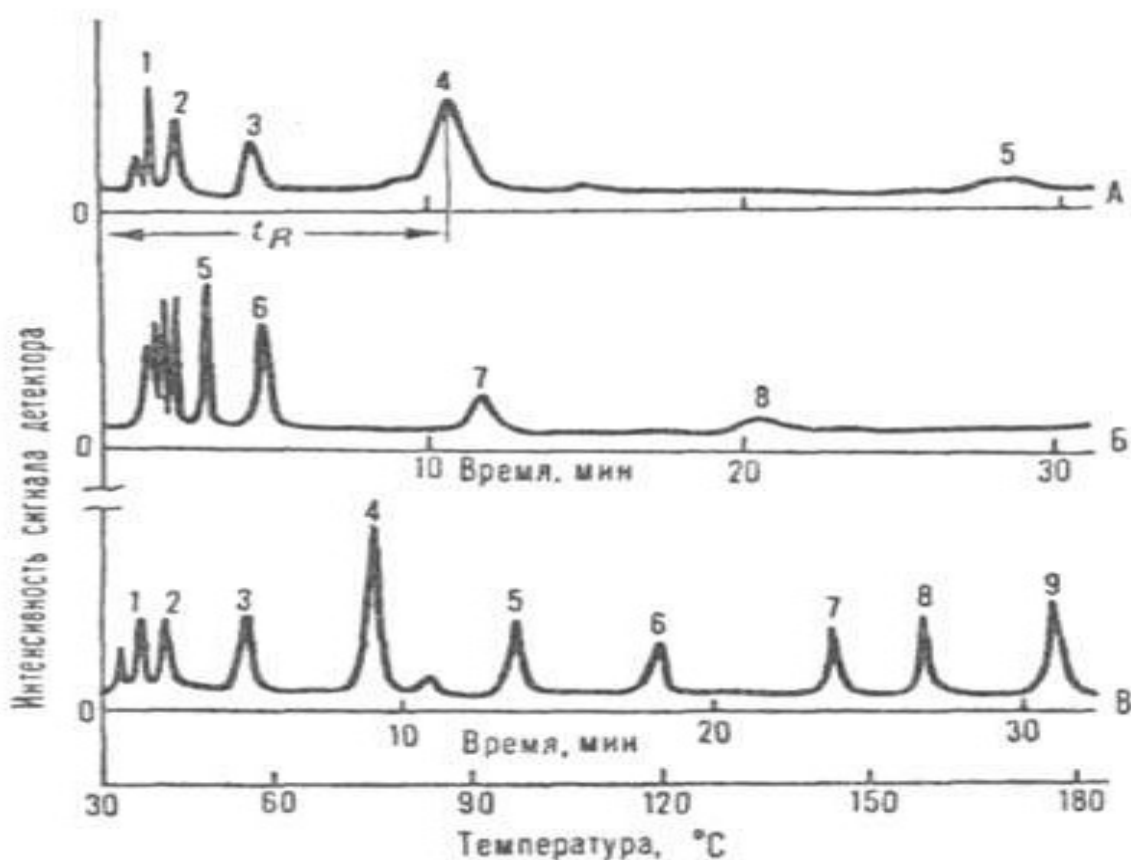


Рисунок 1. Хроматограммы, полученные при разделении смеси соединений с различными температурами кипения

Газовая хроматография может быть использована для определения веществ, разрушающихся при нагревании, если процесс термического разрушения вещества хорошо воспроизводим [10].

Таким образом, достоинствами газовой хроматографии являются:

- сравнительная простота аппаратного оформления;
- весьма широкие границы применимости (можно определять соединения, для которых достигается давление насыщенного пара 0,001-1 мм рт.ст.);
- возможность определения с высокой точностью малых количеств газов органических соединений с высокой точностью;
- быстрота анализа;
- широкий выбор сорбентов и неподвижных фаз;
- высокая гибкость изменения условий разделения;

- возможность осуществления химических реакций в хроматографической колонке или детекторе, что расширяет круг анализируемых соединений (реакционная газовая хроматография);
- повышение информативности при сочетании с различными инструментальными методами (масс-спектрометрией и ИК(Фурье)спектрометрией) [21].

Газовая хроматография используется во многих областях медицины, в гигиене и экологии для определения содержания вредных примесей в воздухе, воде и пищевых продуктах; в токсикологии и судебной медицине для диагностики отравлений техническими жидкостями (хлорпроизводными углеводородов, алкоголем и его суррогатами) и пестицидами самой различной структуры; в фармакологии и фармации для контроля качества препаратов, исследования метаболизма лекарственных средств и покрытий [63].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалы исследования

В качестве объекта исследования применялись образцы композиционного лекарственного покрытия, нанесенного на поверхность синтетического материала, применяемого для изготовления медицинских изделий для кардиохирургии. Покрытие представляло собой смесь полимера и лекарственного препарата и наносилось на поверхность в виде раствора, содержащего один из следующих органических растворителей: дихлорметан, хлороформ, тетрахлорметан, метанол, толуол, ацетон.

Полученные образцы были разделены на группы ($n=10$), отличающиеся между собой температурой: 25°C, 40°C, 60°C, и временем высушивания: 6 ч, 24 ч, 72 ч. После высушивания все образцы упаковывались в индивидуальные фольгированные и газопроницаемые пакеты и стерилизовались окисью этилена.

Во всех образцах проводили количественное определение содержания остаточных органических растворителей методом газовой хроматографии.

2.2 Методы определения растворителей

2.2.1 Определение содержания хлороформа методом газовой хроматографии

Количественное определение хлороформа в образцах лекарственного покрытия проводилось на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором фирмы Shimadzu GC-2010 Plus. Обработка полученных результатов производилась при помощи программы LabSolutions GC.

Хроматографический анализ был проведен на кварцевой капиллярной колонке DB-624, 30 м × 0,530 мм, 1,8 мкм, Agilent Technologies, США. Условия проведения анализа были следующими: температура узла введения пробы – 200 °С, газ-носитель – азот, линейная скорость – 20 см/с, начальная температура термостата колонки – 45 °С, время выдержки при начальной температуре термостата колонки – 5 мин, скорость изменения температуры термостата колонки – 20 °С/мин, финальная температура термостата колонок – 180 °С, время выдержки при конечной температуре термостата – 5 мин, температура узла детектирования – 200 °С, скорость потока водорода – 30 мл/мин, скорость потока воздуха – 300 мл/мин, скорость поддувного газа – 20 мл/мин, коэффициент разделения потока – 1:20.

В ходе проведения анализа были получены хроматограммы раствора хлороформа. Раствор хлороформа готовили в мерной колбе объемом 100 мл, в мерную колбу добавляли 40 мл воды и 0,03 мл хлороформа и доводили водой до метки. Концентрация растворителя в стандартном растворе хлороформа была выбрана с расчетом ожидаемой концентрации хлороформа в лекарственном покрытии медицинского изделия и требований ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители».

На рисунке 2 представлена хроматограмма стандартного раствора хлороформа.

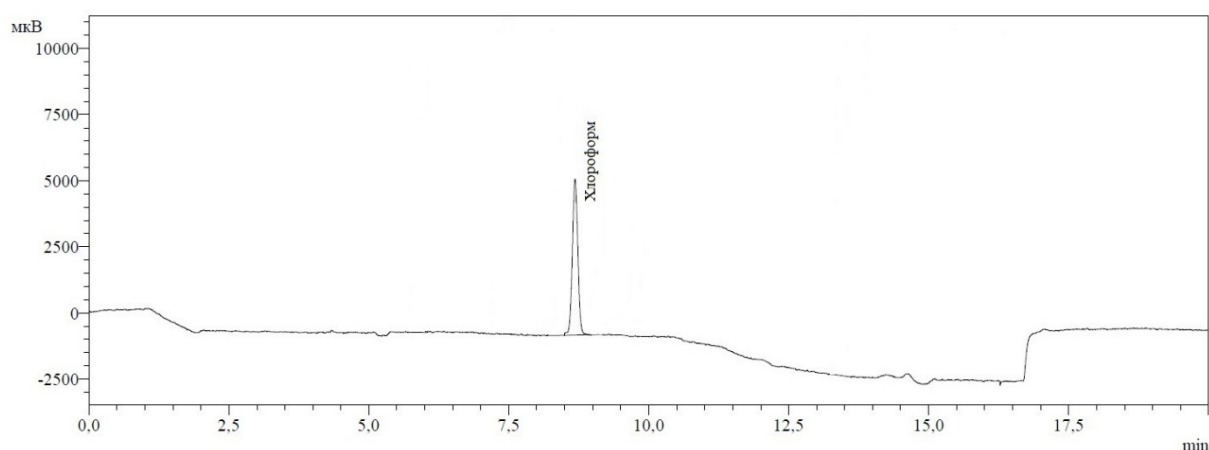


Рисунок 2. Хроматограмма стандартного раствора хлороформа.

2.2.2 Определение содержания ацетона методом газовой хроматографии

Количественное определение ацетона в образцах лекарственного покрытия проводилось на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором фирмы Shimadzu GC-2010 Plus. Обработка полученных результатов производилась при помощи программы LabSolutions GC.

Хроматографический анализ был проведен на кварцевой капиллярной колонке DB-624, 30 м × 0,530 мм, 1,8 мкм, Agilent Technologies, США. Условия проведения анализа были следующими: температура узла введения пробы – 200 °С, газ-носитель – азот, линейная скорость – 20 см/с, начальная температура термостата колонки – 45 °С, время выдержки при начальной температуре термостата колонки – 5 мин, скорость изменения температуры термостата колонки – 20 °С/мин, финальная температура термостата колонок – 180 °С, время выдержки при конечной температуре термостата – 5 мин, температура узла детектирования – 200 °С, скорость потока водорода – 30 мл/мин, скорость потока воздуха – 300 мл/мин, скорость поддувного газа – 20 мл/мин, коэффициент разделения потока – 1:20.

В ходе проведения анализа были получены хроматограммы раствора ацетона. Раствор ацетона готовили в мерной колбе объемом 100 мл, в мерную колбу добавляли 40 мл воды и 0,03 мл ацетона и доводили водой до метки. Концентрация растворителя в стандартном растворе ацетона была выбрана с расчетом ожидаемой концентрации ацетона в лекарственном покрытии медицинского изделия и требований ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители».

На рисунке 3 представлена хроматограмма стандартного раствора ацетона.

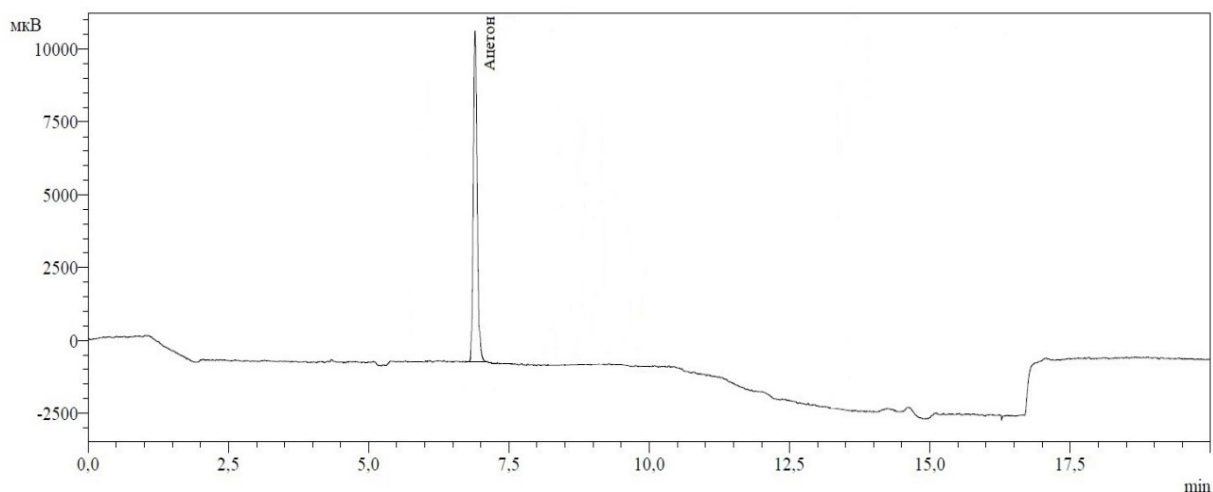


Рисунок 3. Хроматограмма стандартного раствора ацетона.

2.2.3 Определение содержания толуола методом газовой хроматографии

Количественное определение толуола в образцах лекарственного покрытия проводилось на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором фирмы Shimadzu GC-2010 Plus. Обработка полученных результатов производилась при помощи программы LabSolutions GC.

Хроматографический анализ был проведен на кварцевой капиллярной колонке DB-624, 30 м × 0,530 мм, 1,8 мкм, Agilent Technologies, США. Условия проведения анализа были следующими: температура узла введения пробы – 200 °С, газ-носитель – азот, линейная скорость – 20 см/с, начальная температура термостата колонки – 45 °С, время выдержки при начальной температуре термостата колонки – 5 мин, скорость изменения температуры термостата колонки – 20 °С/мин, финальная температура термостата колонок – 180 °С, время выдержки при конечной температуре термостата – 5 мин, температура узла детектирования – 200 °С, скорость потока водорода – 30 мл/мин, скорость потока воздуха – 300 мл/мин, скорость поддувного газа – 20 мл/мин, коэффициент разделения потока – 1:20.

В ходе проведения анализа были получены хроматограммы раствора толуола. Раствор толуола готовили в мерной колбе объемом 100 мл, в мерную колбу добавляли 40 мл воды и 0,03 мл толуола и доводили водой до метки. Концентрация растворителя в стандартном растворе толуола была выбрана с расчетом ожидаемой концентрации толуола в лекарственном покрытии медицинского изделия и требований ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители».

На рисунке 4 представлена хроматограмма стандартного раствора толуола.

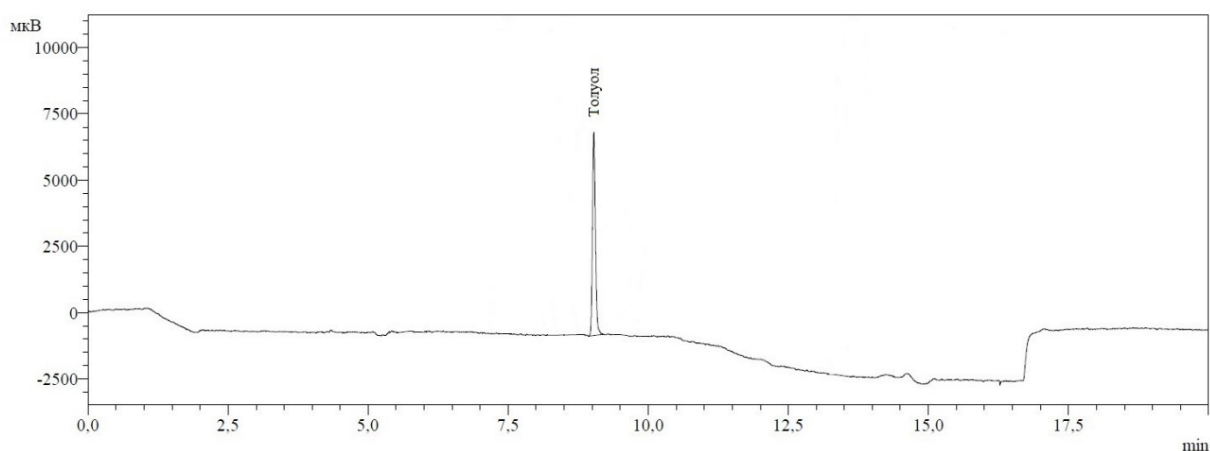


Рисунок 4. Хроматограмма стандартного раствора толуола

2.2.4 Определение содержания метанола методом газовой хроматографии

Количественное определение метанола в образцах лекарственного покрытия проводилось на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором фирмы Shimadzu GC-2010 Plus. Обработка полученных результатов производилась при помощи программы LabSolutions GC.

Хроматографический анализ был проведен на кварцевой капиллярной колонке DB-624, 30 м × 0,530 мм, 1,8 мкм, Agilent Technologies, США. Условия проведения анализа были следующими: температура узла введения пробы – 200 °С, газ-носитель – азот, линейная скорость – 20 см/с, начальная

температура термостата колонки – 45 °С, время выдержки при начальной температуре термостата колонки – 5 мин, скорость изменения температуры термостата колонки – 20 °С/мин, финальная температура термостата колонок – 180 °С, время выдержки при конечной температуре термостата – 5 мин, температура узла детектирования – 200 °С, скорость потока водорода – 30 мл/мин, скорость потока воздуха – 300 мл/мин, скорость поддувного газа – 20 мл/мин, коэффициент разделения потока – 1:20.

В ходе проведения анализа были получены хроматограммы раствора метанола. Раствор метанола готовили в мерной колбе объемом 100 мл, в мерную колбу добавляли 40 мл воды и 0,03 мл метанола и доводили водой до метки. Концентрация растворителя в стандартном растворе метанола была выбрана с расчетом ожидаемой концентрации метанола в лекарственном покрытии медицинского изделия и требований ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители».

На рисунке 5 представлена хроматограмма стандартного раствора метанола.

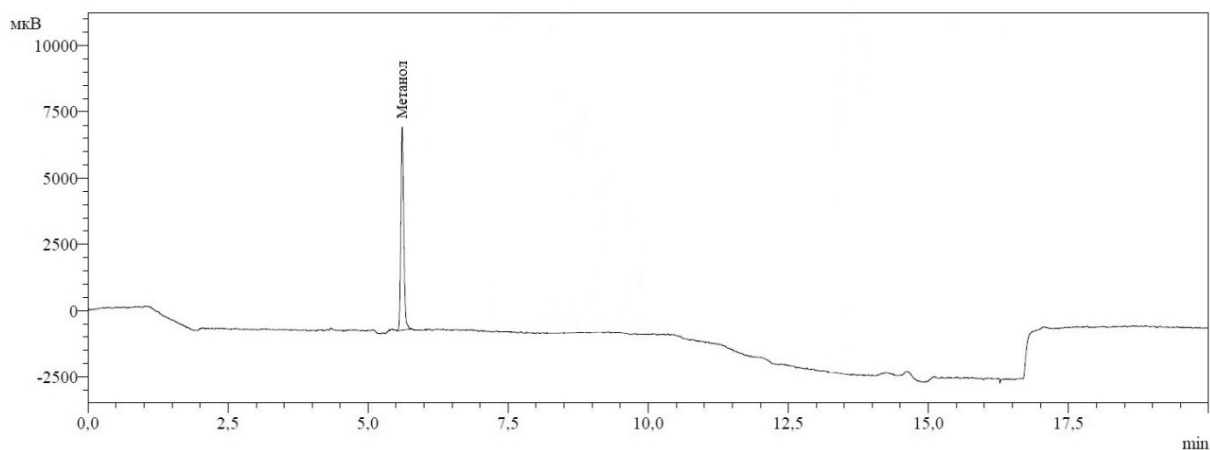


Рисунок 5. Хроматограмма стандартного раствора метанола

2.2.5 Определение содержания дихлорметана методом газовой хроматографии

Количественное определение дихлорметана в образцах лекарственного покрытия проводилось на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором фирмы Shimadzu GC-2010 Plus. Обработка полученных результатов производилась при помощи программы LabSolutions GC.

Хроматографический анализ был проведен на кварцевой капиллярной колонке DB-624, 30 м × 0,530 мм, 1,8 мкм, Agilent Technologies, США. Условия проведения анализа были следующими: температура узла введения пробы – 200 °С, газ-носитель – азот, линейная скорость – 20 см/с, начальная температура термостата колонки – 45 °С, время выдержки при начальной температуре термостата колонки – 5 мин, скорость изменения температуры термостата колонки – 20 °С/мин, финальная температура термостата колонок – 180 °С, время выдержки при конечной температуре термостата – 5 мин, температура узла детектирования – 200 °С, скорость потока водорода – 30 мл/мин, скорость потока воздуха – 300 мл/мин, скорость поддувного газа – 20 мл/мин, коэффициент разделения потока – 1:20.

В ходе проведения анализа были получены хроматограммы раствора дихлорметана. Раствор дихлорметана готовили в мерной колбе объемом 100 мл, в мерную колбу добавляли 40 мл воды и 0,03 мл дихлорметана и доводили водой до метки. Концентрация растворителя в стандартном растворе дихлорметана была выбрана с расчетом ожидаемой концентрации дихлорметана в лекарственном покрытии медицинского изделия и требований ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители».

На рисунке 6 представлена хроматограмма стандартного раствора дихлорметана.

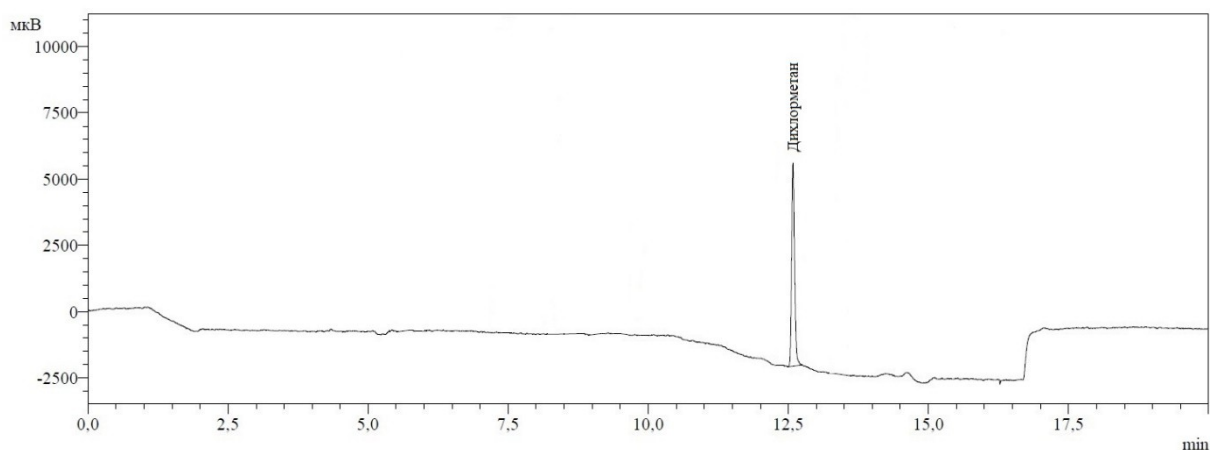


Рисунок 6. Хроматограмма стандартного раствора дихлорметана

2.2.6 Определение содержания тетрахлорметана методом газовой хроматографии

Количественное определение тетрахлорметана в образцах лекарственного покрытия проводилось на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором фирмы Shimadzu GC-2010 Plus. Обработка полученных результатов производилась при помощи программы LabSolutions GC.

Хроматографический анализ был проведен на кварцевой капиллярной колонке DB-624, 30 м × 0,530 мм, 1,8 мкм, Agilent Technologies, США. Условия проведения анализа были следующими: температура узла введения пробы – 200 °С, газ-носитель – азот, линейная скорость – 20 см/с, начальная температура термостата колонки – 45 °С, время выдержки при начальной температуре термостата колонки – 5 мин, скорость изменения температуры термостата колонки – 20 °С/мин, финальная температура термостата колонок – 180 °С, время выдержки при конечной температуре термостата – 5 мин, температура узла детектирования – 200 °С, скорость потока водорода – 30 мл/мин, скорость потока воздуха – 300 мл/мин, скорость поддувного газа – 20 мл/мин, коэффициент разделения потока – 1:20.

В ходе проведения анализа были получены хроматограммы раствора тетрахлорметана. Раствор тетрахлорметана готовили в мерной колбе объемом 100 мл, в мерную колбу добавляли 40 мл воды и 0,03 мл тетрахлорметана и доводили водой до метки. Концентрация растворителя в стандартном растворе тетрахлорметана была выбрана с расчетом ожидаемой концентрации тетрахлорметана в лекарственном покрытии медицинского изделия и требований ОФС.1.1.0008.15 «Остаточные органические растворители».

На рисунке 7 представлена хроматограмма стандартного раствора тетрахлорметана.

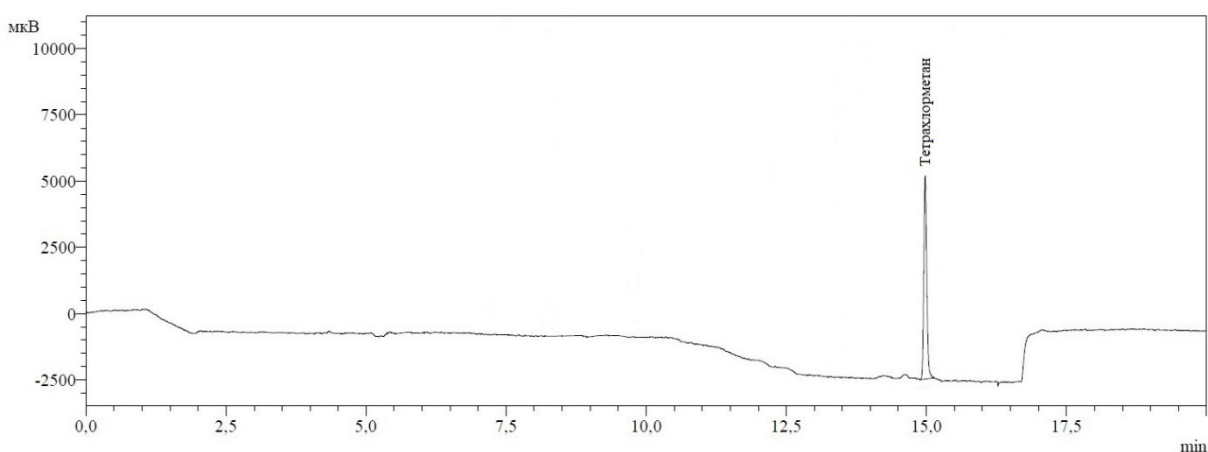


Рисунок 7. Хроматограмма стандартного раствора тетрахлорметана

Для обработки результатов использовались методы статистической обработки данных. Обработка данных производилась в электронных таблицах Excel.

Содержание каждого остаточного органического растворителя в лекарственном покрытии медицинского изделия рассчитывалось по формуле:

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a \cdot 500}, \text{ где}$$

S – площадь пика органического растворителя на хроматограмме испытуемого раствора;

S_0 – площадь пика органического растворителя на хроматограмме стандартного раствора;

a – навеска субстанции, мг;

a_0 – навеска стандартного образца органического растворителя, мг;

P – содержание основного вещества органического растворителя в стандартном образце, %.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Результаты исследования остаточного содержания хлороформа в лекарственном покрытии

Результаты исследования остаточного содержания хлороформа в образцах лекарственного покрытия после различных вариантов высушивания представлены на рисунках 8-16.

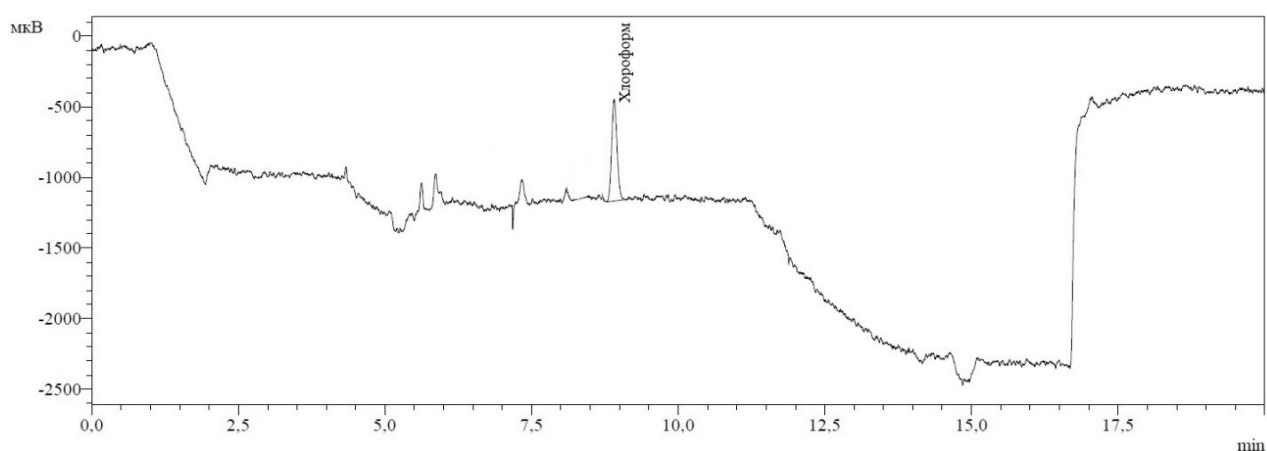


Рисунок 8. Газохроматографическое определение хлороформа в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25⁰С в течении 6 часов(n=10)

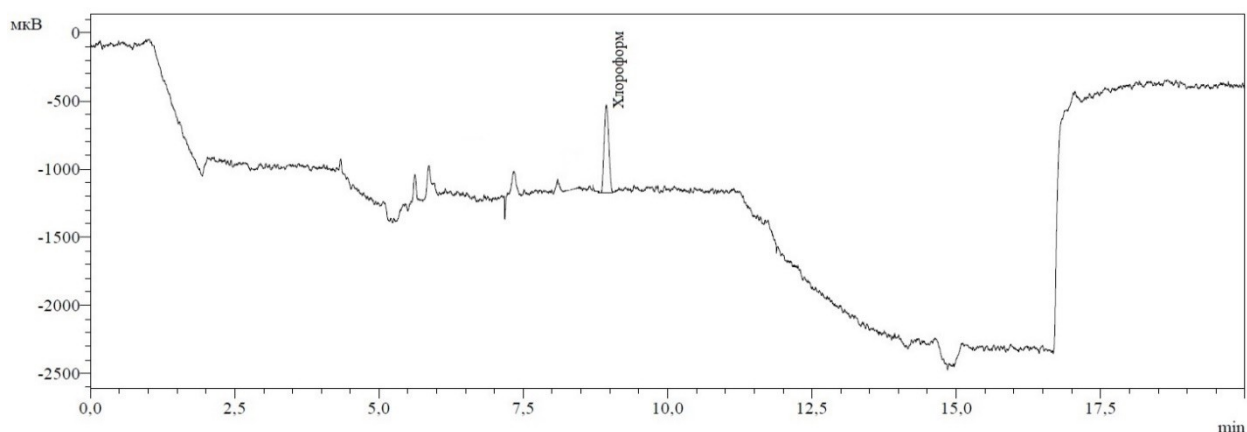


Рисунок 9. Газохроматографическое определение хлороформа в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25⁰С в течении 24 часов(n=10)

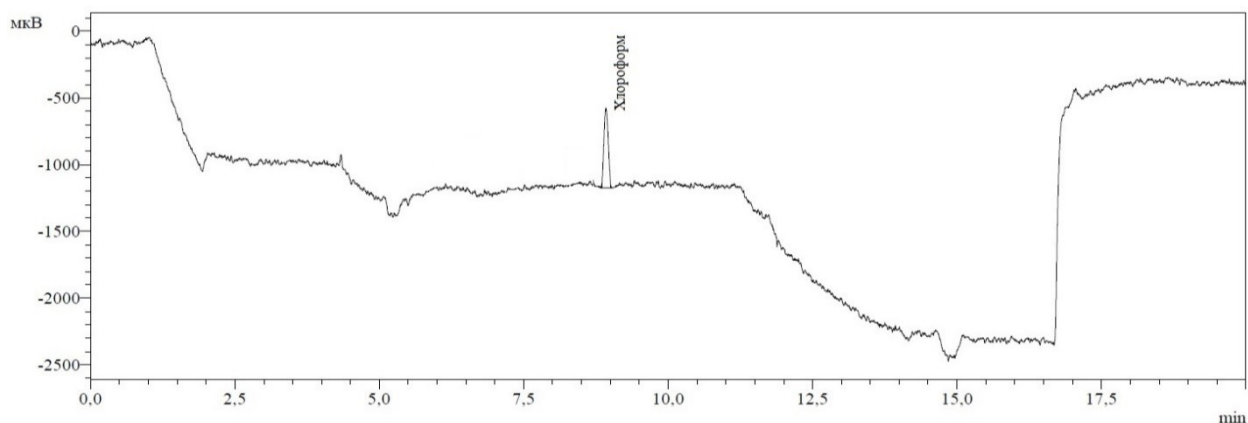


Рисунок 10. Газохроматографическое определение хлороформа в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 72 часов(n=10)

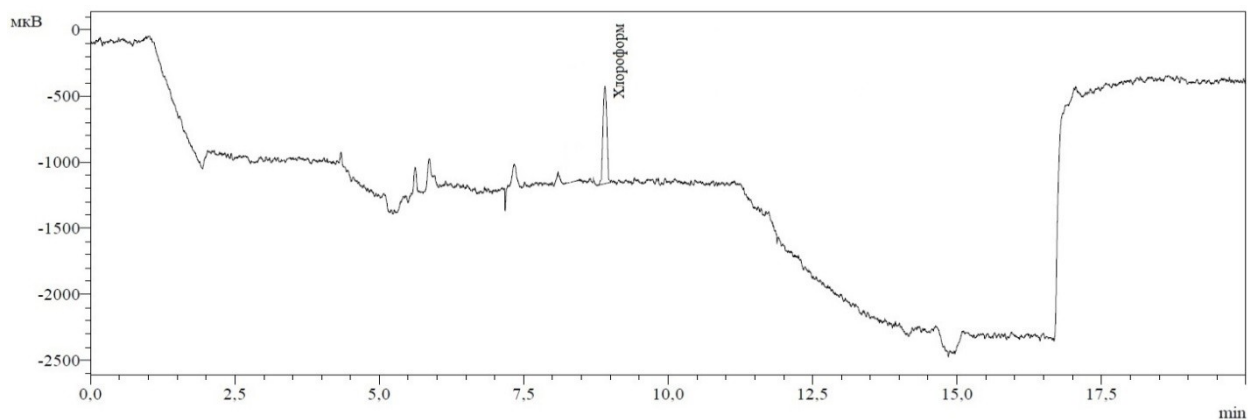


Рисунок 11. Газохроматографическое определение хлороформа в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 6 часов(n=10)

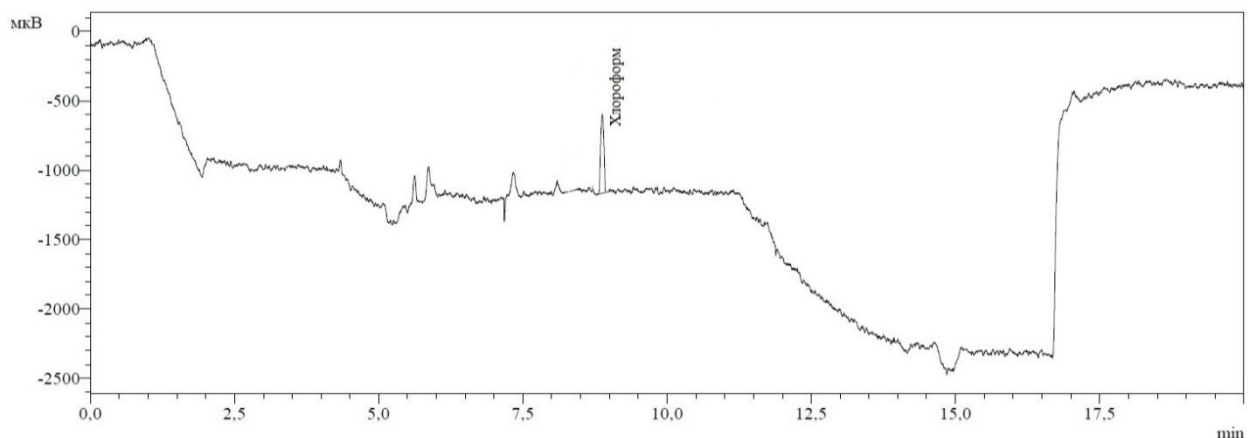


Рисунок 12. Газохроматографическое определение хлороформа в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 24 часов(n=10)

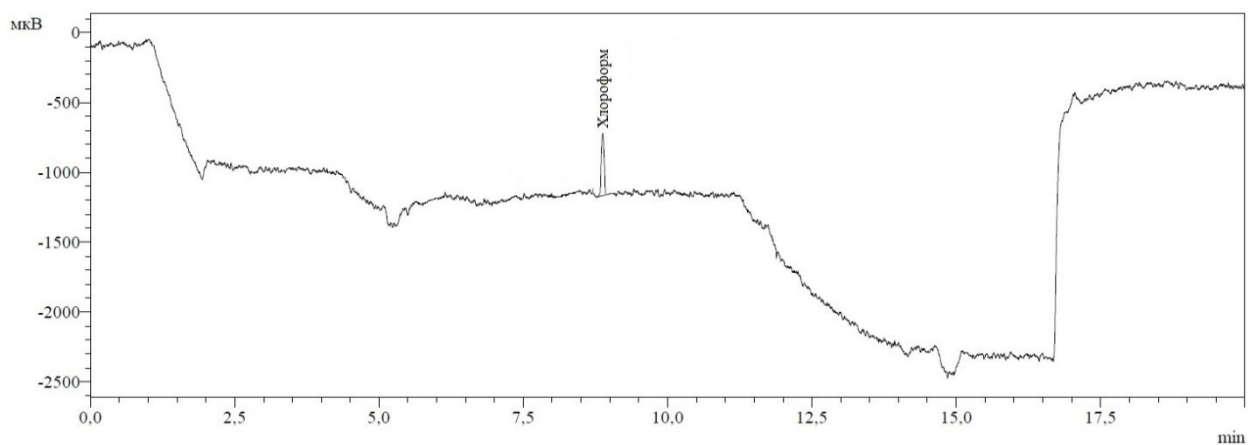


Рисунок 13. Газохроматографическое определение хлороформа в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 72 часов(n=10)

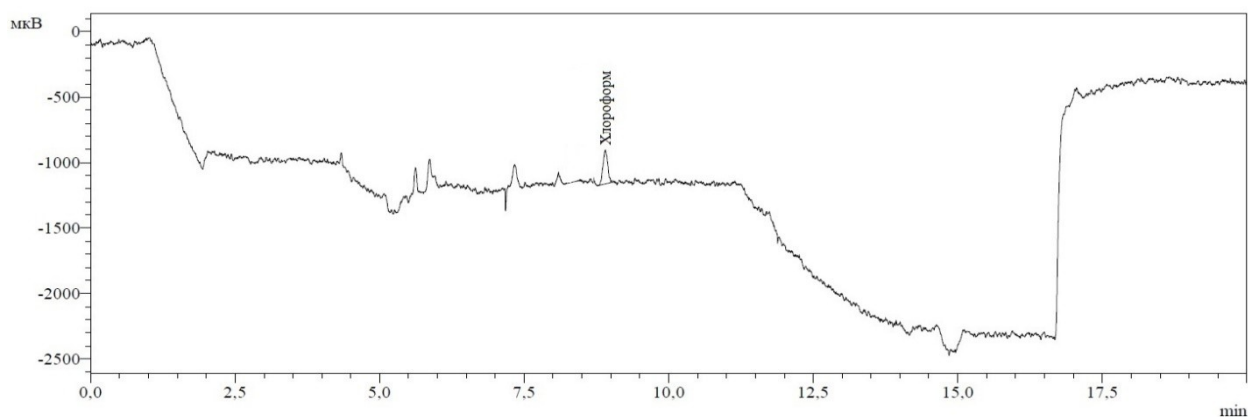


Рисунок 14. Газохроматографическое определение хлороформа в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °C в течении 6 часов(n=10)

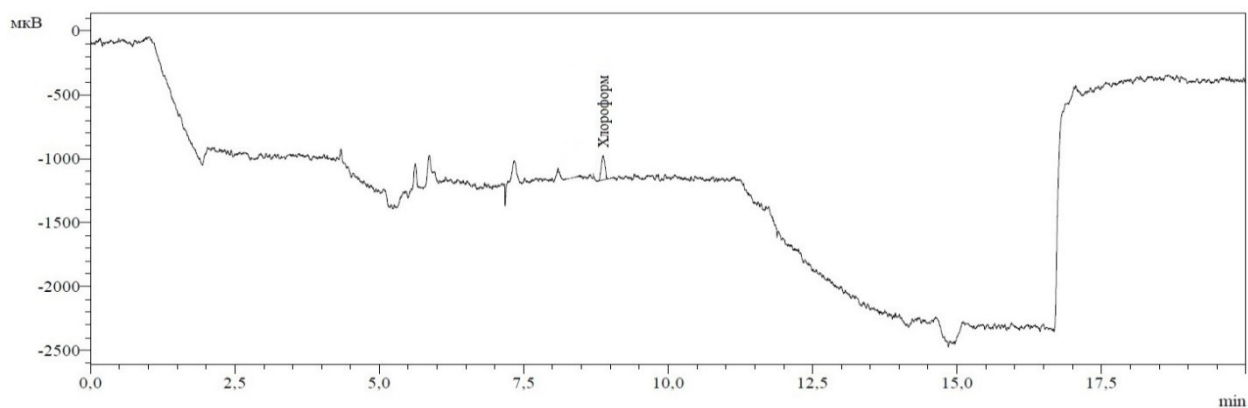


Рисунок 15. Газохроматографическое определение хлороформа в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °C в течении 24 часов(n=10)

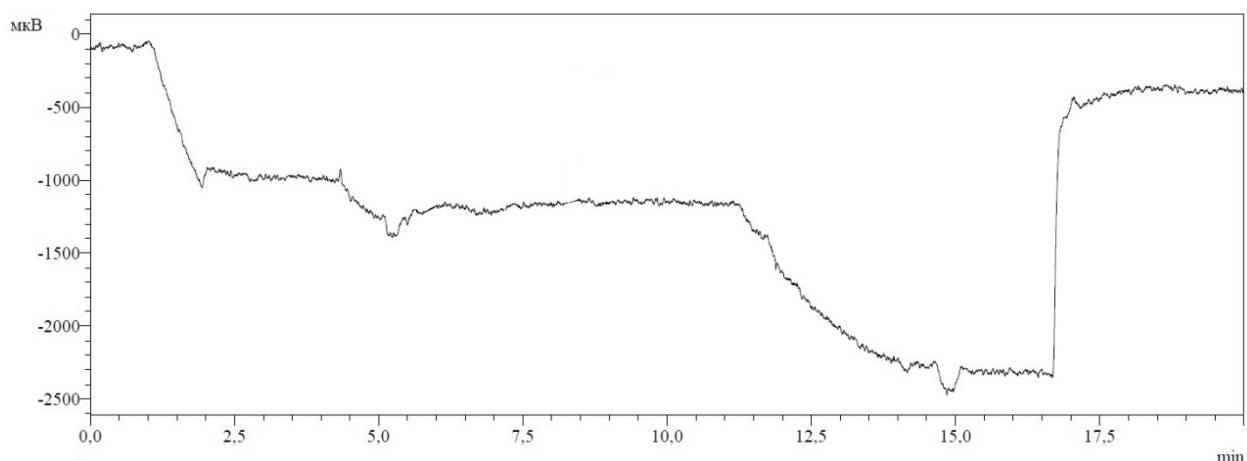


Рисунок 16. Газохроматографическое определение хлороформа в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °С в течении 72 часов(n=10)

Таким образом, результаты исследования показали, что содержание хлороформа в образцах лекарственного покрытия напрямую зависит от условий его высушивания. Содержание хлороформа в образцах, высушивающихся при температуре 25°С в течение 6, 24 и 72 часов составило 3%, 2%, 0,8 % соответственно, при температуре 40 °С в течение 6, 24 и 72 часов – 0,5%, 0,3%, 0,1 % соответственно, при температуре 60 °С в течение 6, 24 часов – 0,05%, и 0,02% соответственно. В образце, высушивающемся при температуре 60°С в течение 72 часов, хлороформ не обнаружен.

3.2 Результаты исследования остаточного содержания ацетона в лекарственном покрытии

Результаты исследования остаточного содержания ацетона в образцах лекарственного покрытия после различных вариантов высушивания представлены на рисунках 17-25.

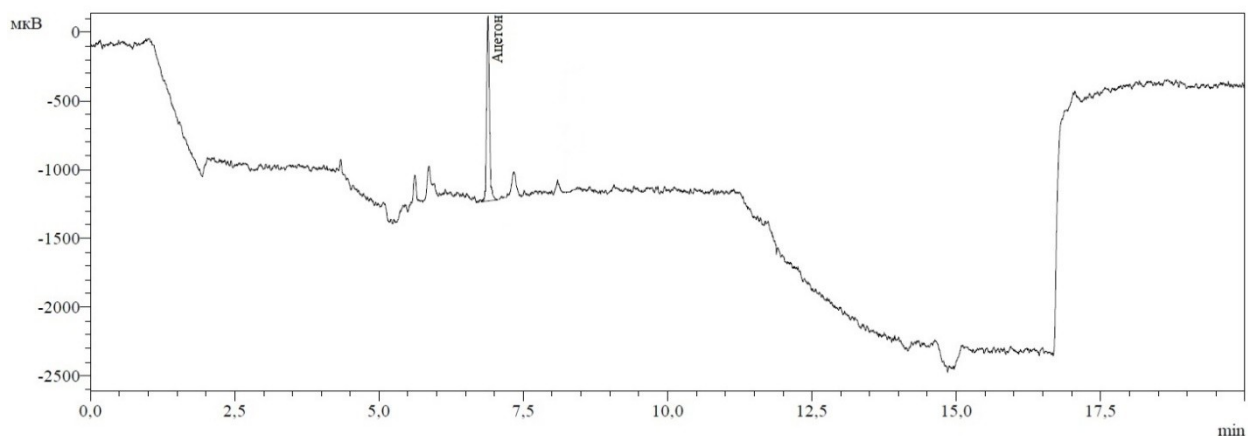


Рисунок 17. Газохроматографическое определение ацетона в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 6 часов(n=10)

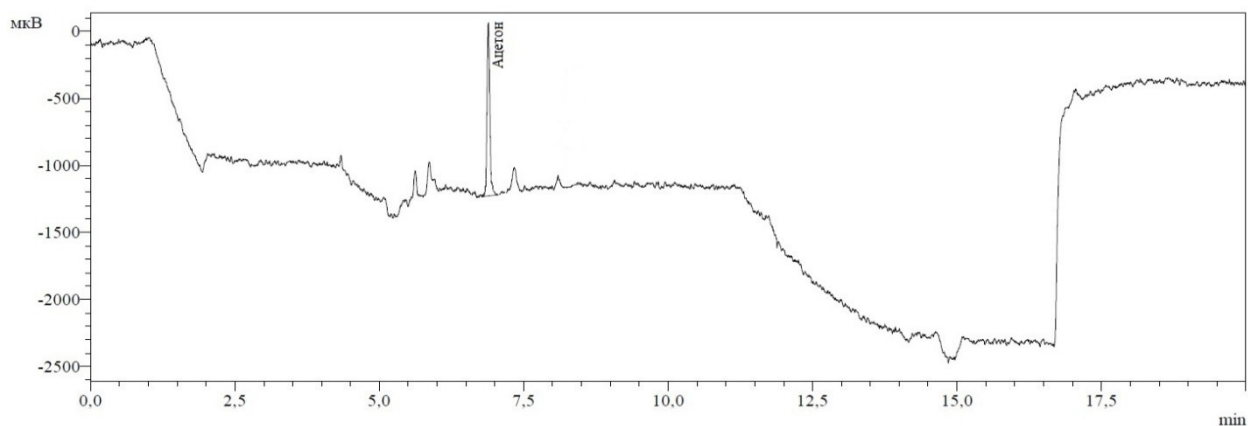


Рисунок 18. Газохроматографическое определение ацетона в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 24 часов(n=10)

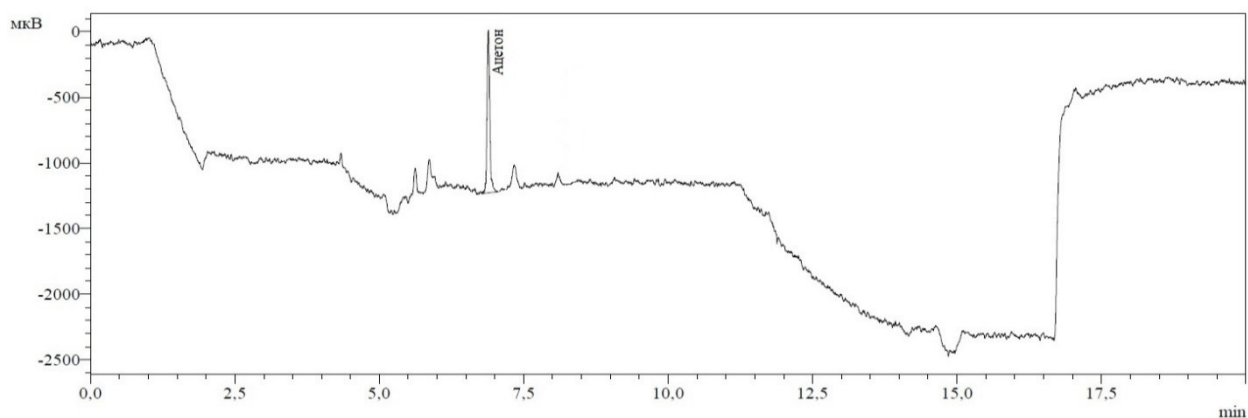


Рисунок 19. Газохроматографическое определение ацетона в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 72 часов(n=10)

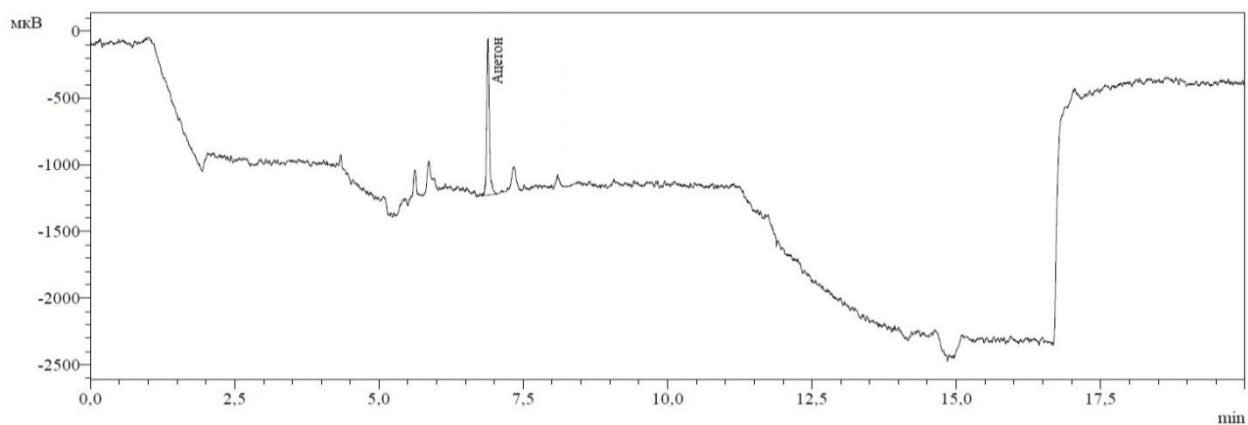


Рисунок 20. Газохроматографическое определение ацетона в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 6 часов(n=10)

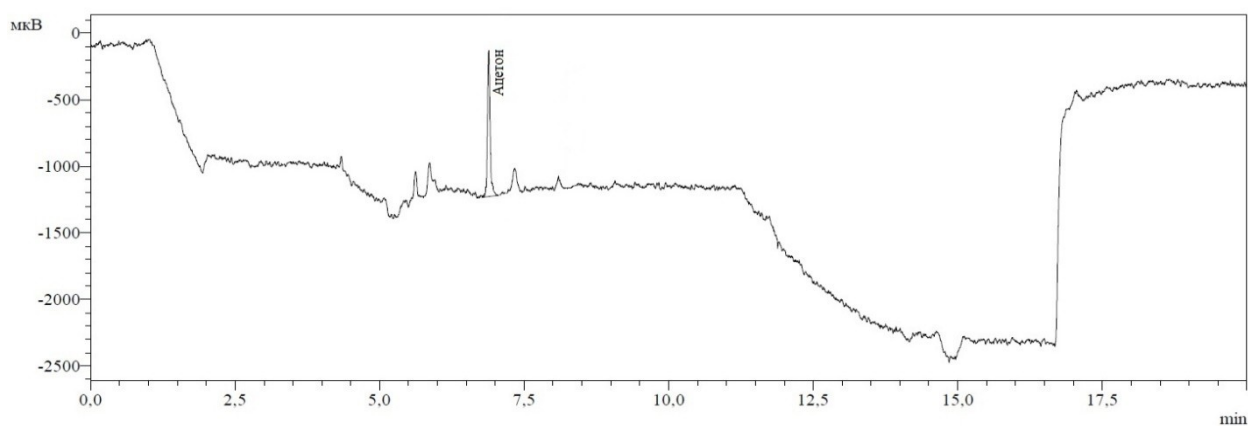


Рисунок 21. Газохроматографическое определение ацетона в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 24 часов(n=10)

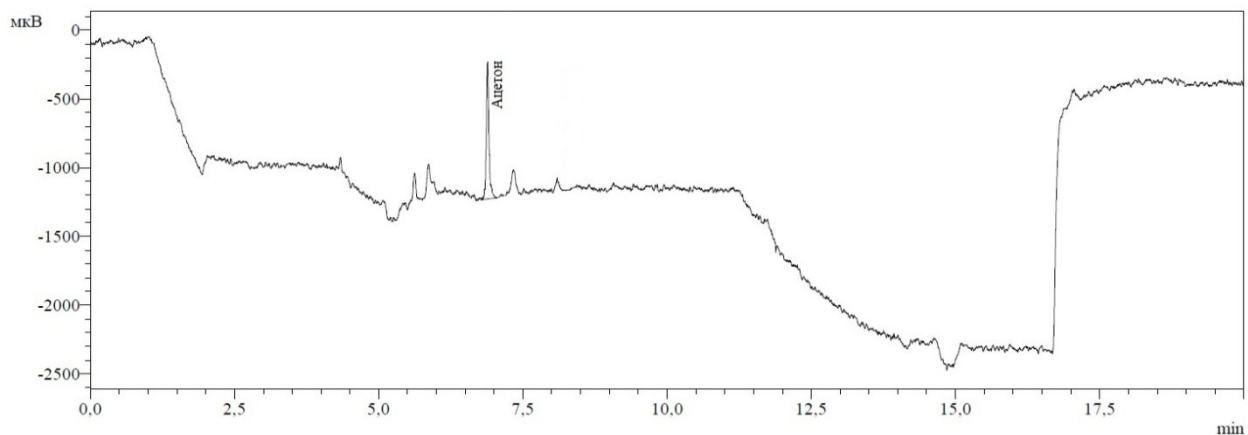


Рисунок 22. Газохроматографическое определение ацетона в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 72 часов(n=10)

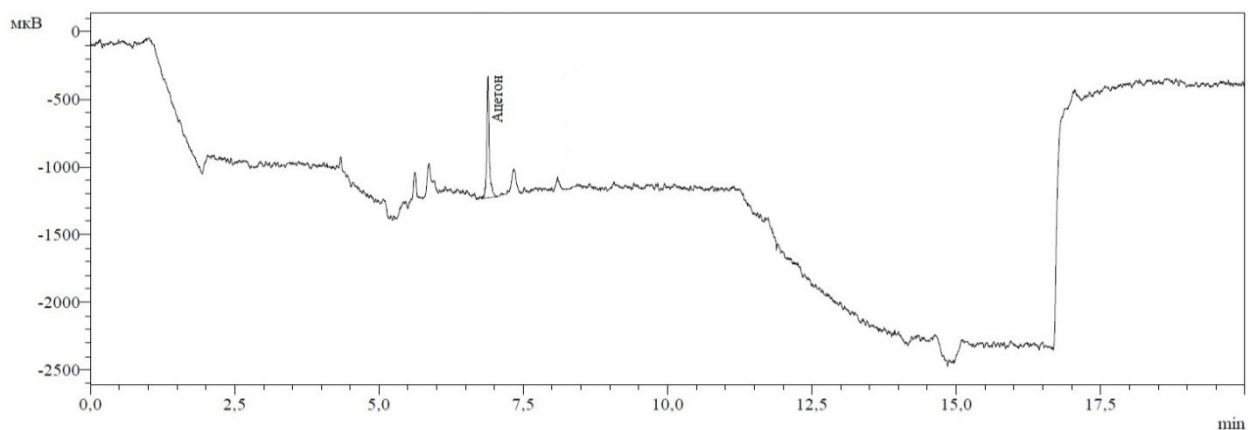


Рисунок 23 Газохроматографическое определение ацетона в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °C в течении 6 часов(n=10)

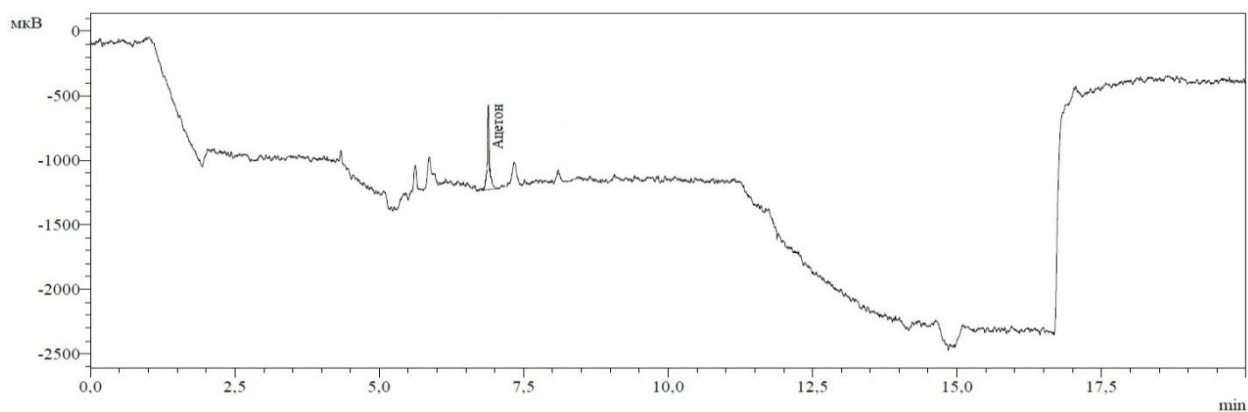


Рисунок 24. 23 Газохроматографическое определение ацетона в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °C в течении 24 часов(n=10)

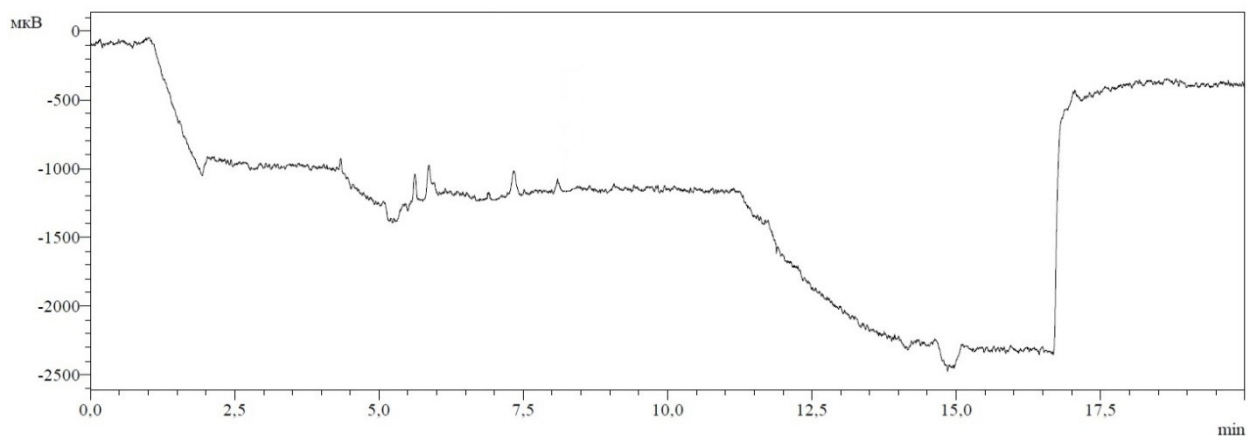


Рисунок 25. 23 Газохроматографическое определение ацетона в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °C в течении 72 часов(n=10)

Таким образом, результаты исследования показали, что содержание ацетона в образцах лекарственного покрытия напрямую зависит от условий его высушивания. Содержание ацетона в образцах, высушивающихся при температуре 25°C в течение 6, 24 и 72 часов составило 2%, 1%, 0,5 % соответственно, при температуре 40 °C в течение 6, 24 и 72 часов – 0,4%, 0,2%, 0,07 % соответственно, при температуре 60 °C в течение 6, 24 часов – 0,03%, и 0,009% соответственно. В образце, высушивающемся при температуре 60°C в течение 72 часов, ацетон не обнаружен.

3.3 Результаты исследования остаточного содержания толуола в лекарственном покрытии

Результаты исследования остаточного содержания толуола в образцах лекарственного покрытия после различных вариантов высушивания представлены на рисунках 26-34.

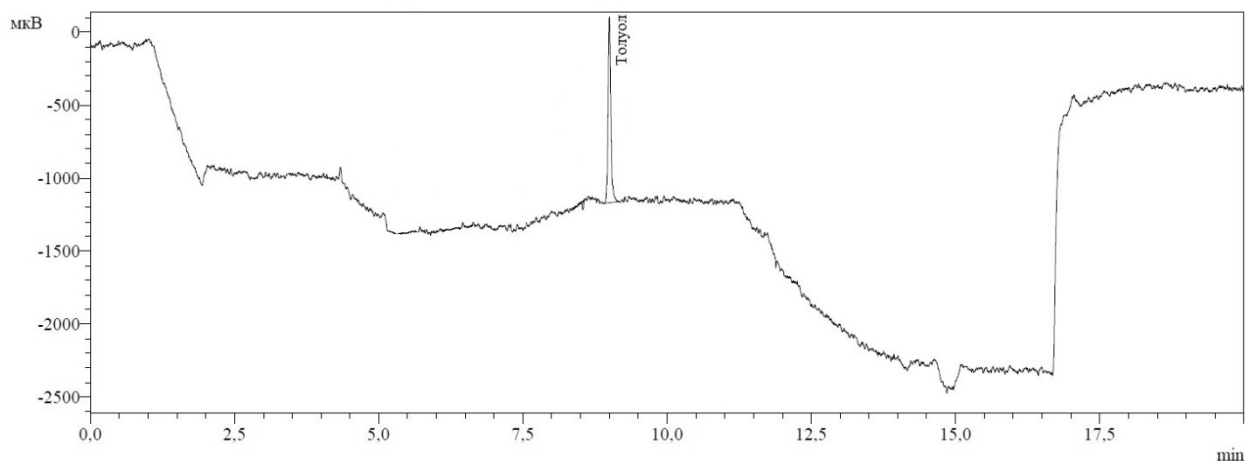


Рисунок 26. Газохроматографическое определение толуола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 6 часов(n=10)

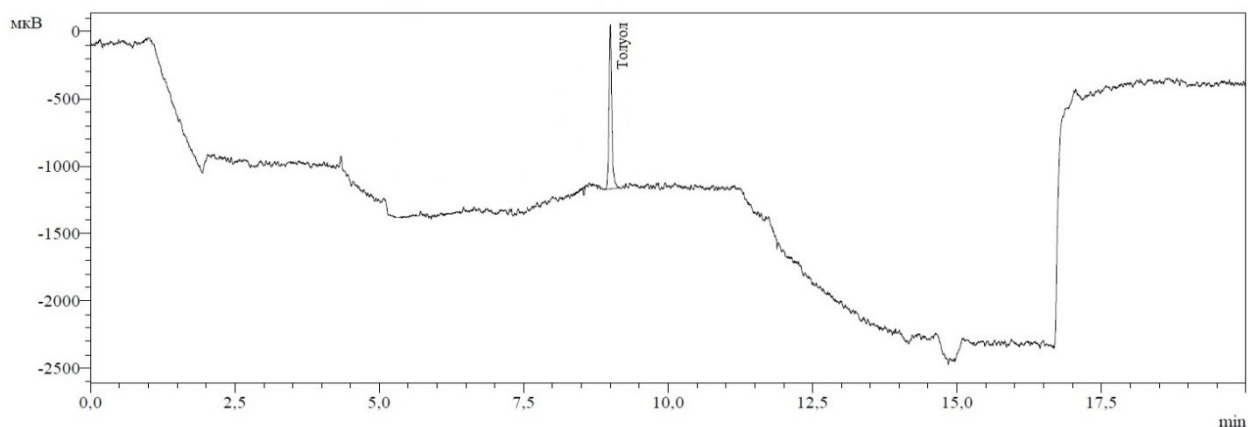


Рисунок 27. Газохроматографическое определение толуола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 24 часов(n=10)

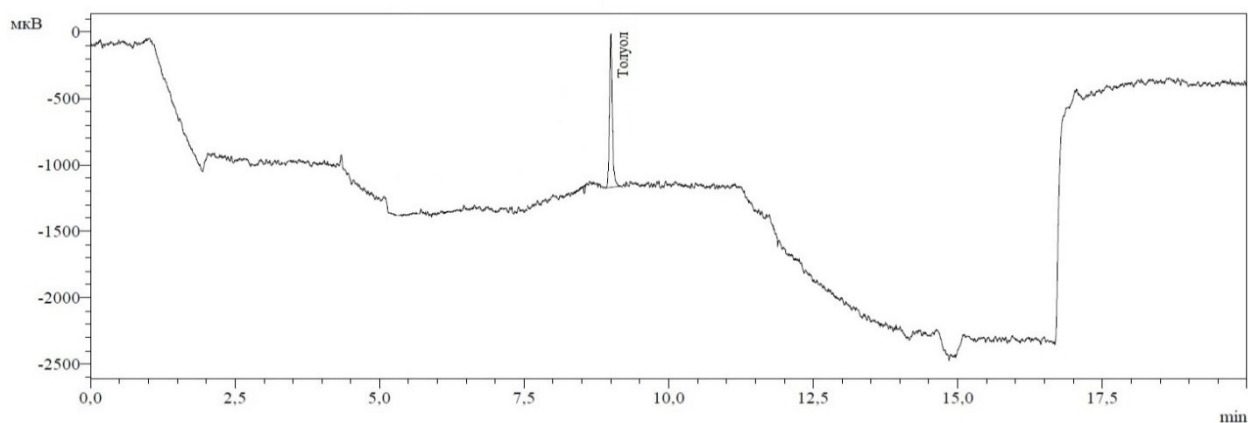


Рисунок 28. Газохроматографическое определение толуола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 72 часов(n=10)

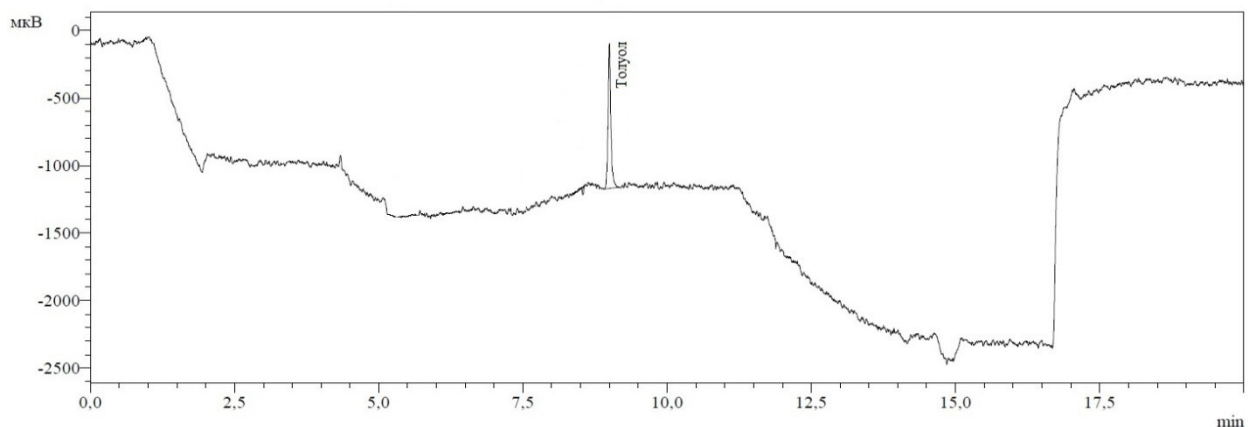


Рисунок 29. Газохроматографическое определение толуола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 6 часов(n=10)

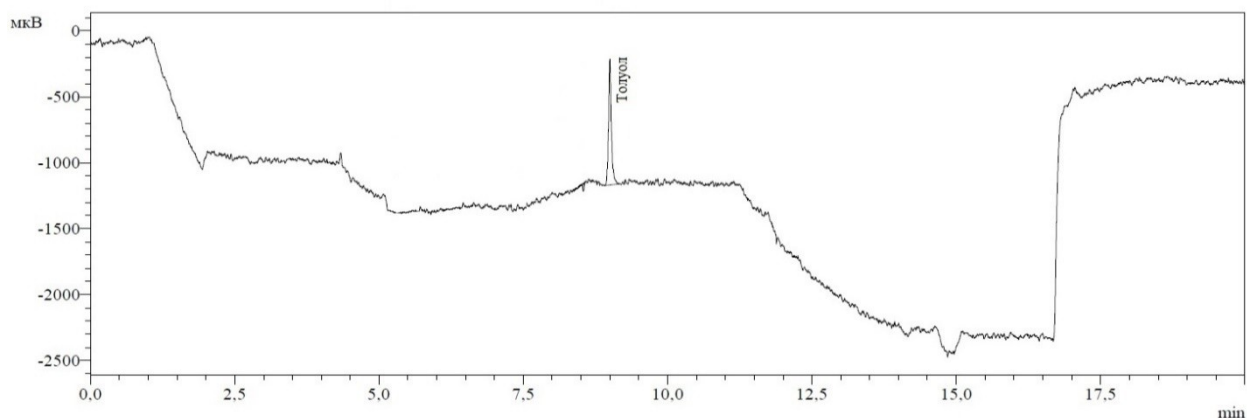


Рисунок 30. Газохроматографическое определение толуола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40⁰С в течении 24 часов(n=10)

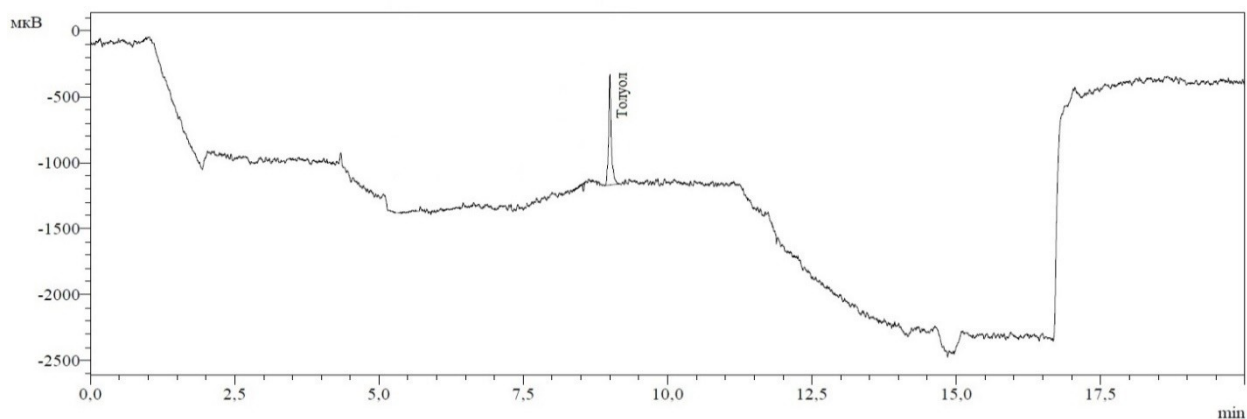


Рисунок 31. Газохроматографическое определение толуола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40⁰С в течении 72 часов(n=10)

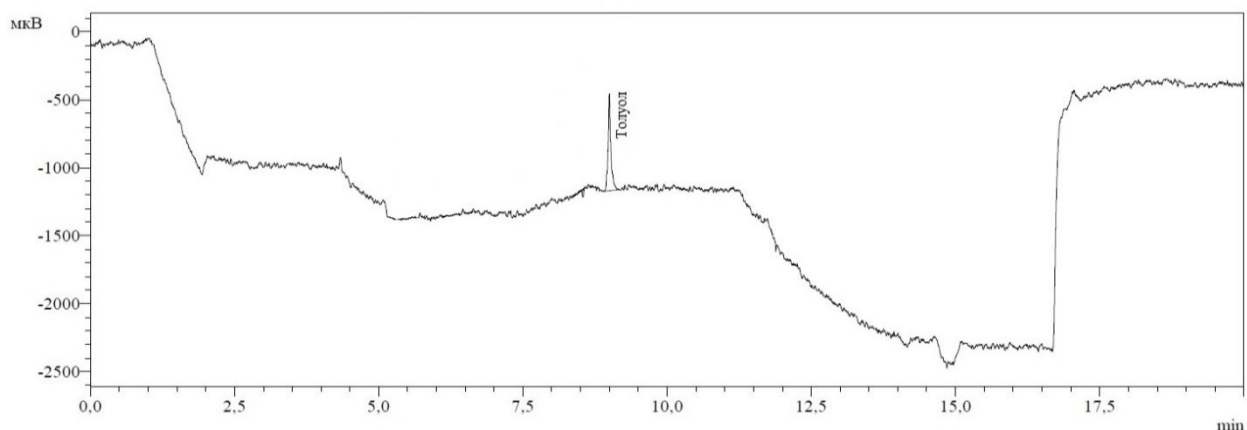


Рисунок 32. Газохроматографическое определение толуола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60⁰С в течении 6 часов(n=10)

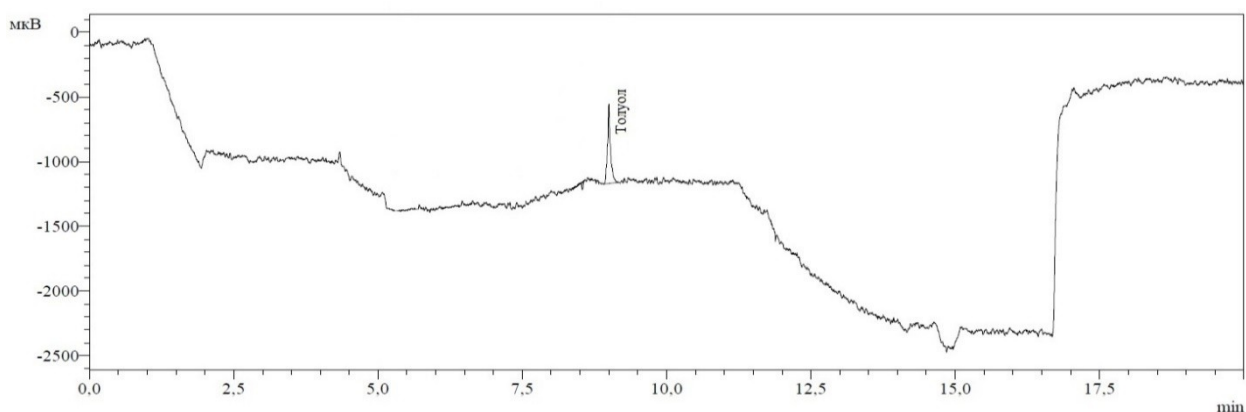


Рисунок 33. Газохроматографическое определение толуола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °C в течении 24 часов(n=10)

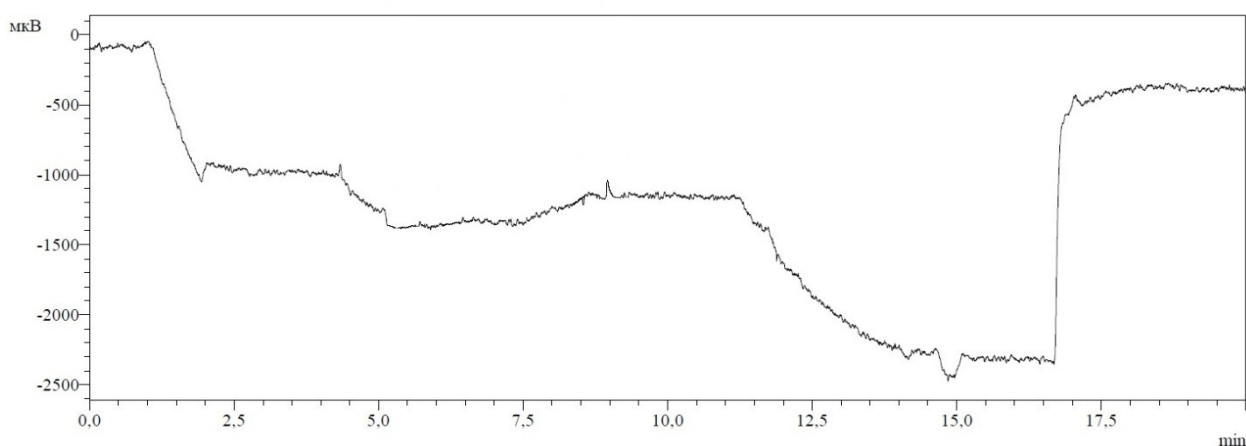


Рисунок 34. Газохроматографическое определение толуола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °C в течении 72 часов(n=10)

Таким образом, результаты исследования показали, что содержание толуола в образцах лекарственного покрытия напрямую зависит от условий его высушивания. Содержание толуола в образцах, высушивающихся при температуре 25°C в течение 6, 24 и 72 часов составило 3%, 1,5%, 0,8 % соответственно, при температуре 40 °C в течение 6, 24 и 72 часов – 0,5%, 0,3%, 0,15 % соответственно, при температуре 60 °C в течение 6, 24 часов – 0,09%, и 0,003% соответственно. В образце, высушивающемся при температуре 60°C в течение 72 часов, толуол не обнаружен.

3.4 Результаты исследования остаточного содержания метанола в лекарственном покрытии

Результаты исследования остаточного содержания метанола в образцах лекарственного покрытия после различных вариантов высушивания представлены на рисунках 27-43.

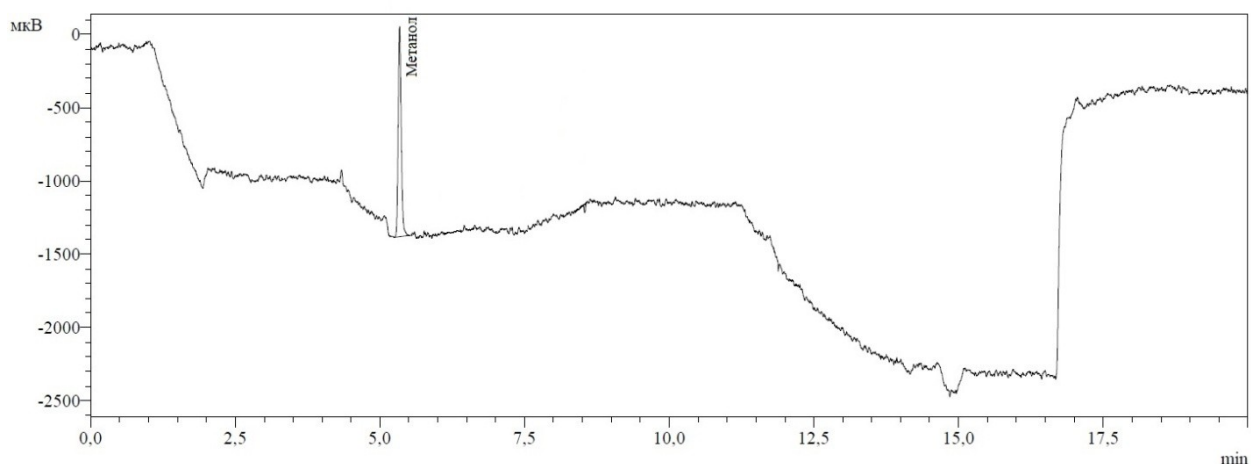


Рисунок 35. Газохроматографическое определение метанола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 6 часов($n=10$)

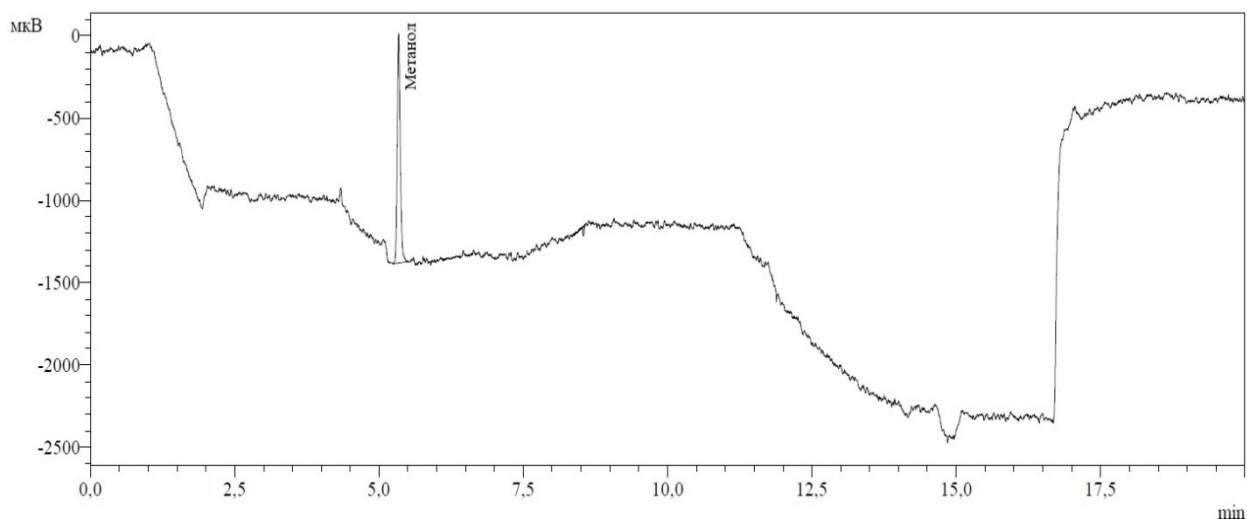


Рисунок 36. Газохроматографическое определение метанола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 24 часов($n=10$)

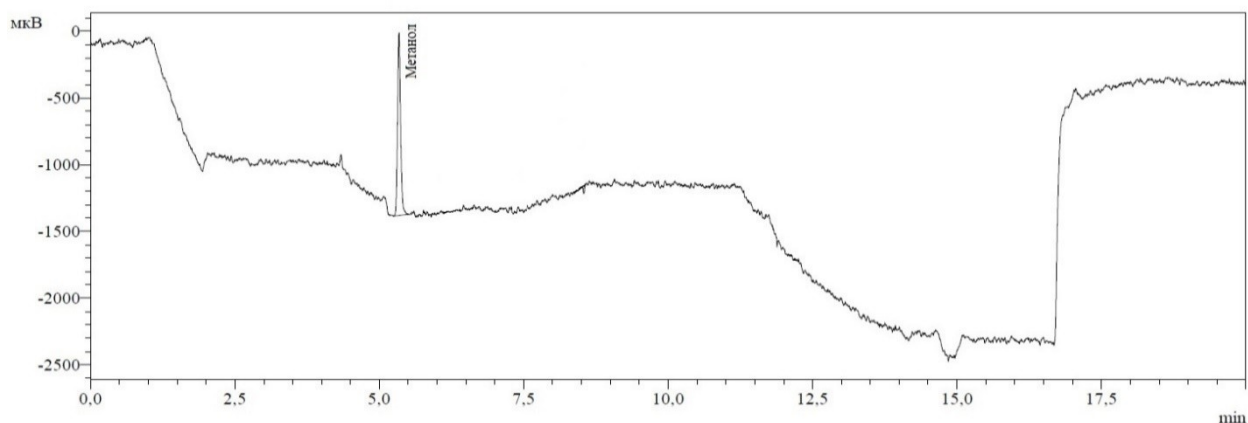


Рисунок 37. Газохроматографическое определение метанола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 72 часов(n=10)

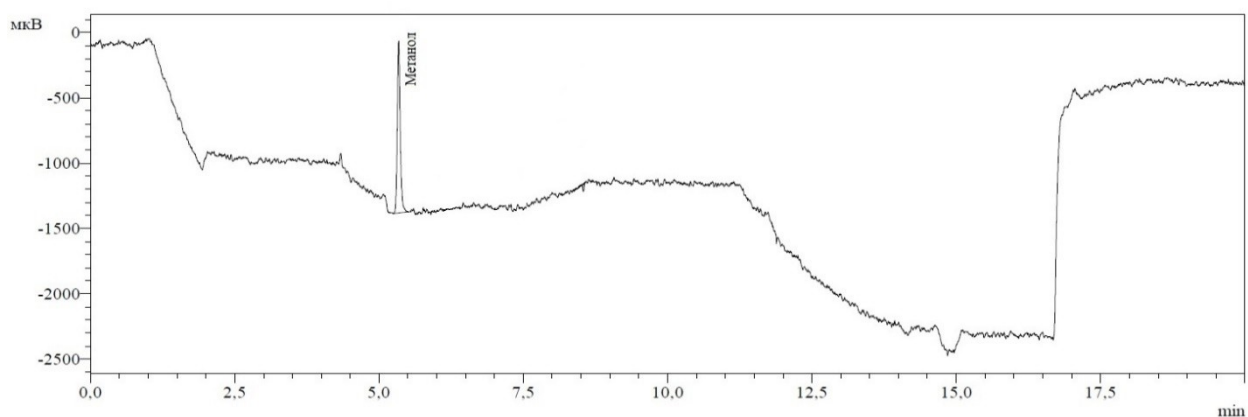


Рисунок 38. Газохроматографическое определение метанола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 6 часов(n=10)

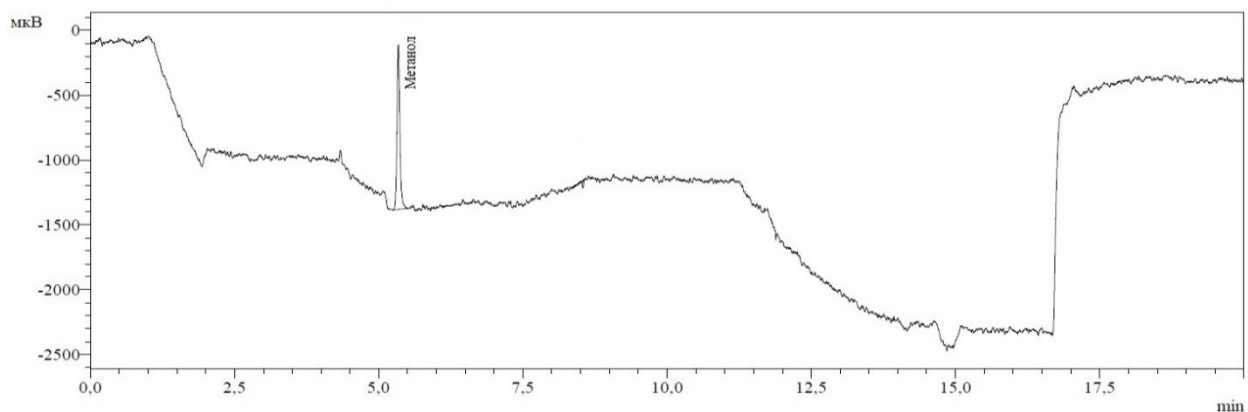


Рисунок 39. Газохроматографическое определение метанола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 24 часов(n=10)

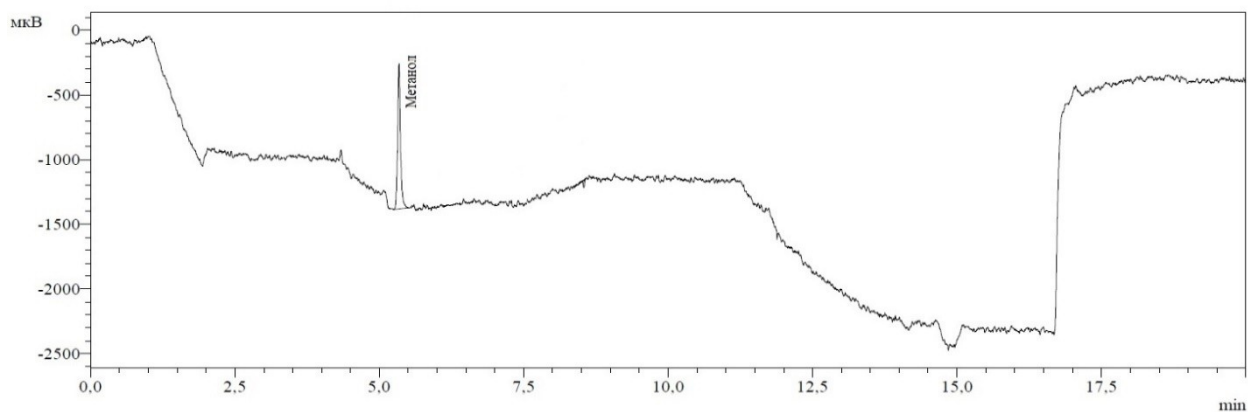


Рисунок 40. Газохроматографическое определение метанола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 72 часов(n=10)

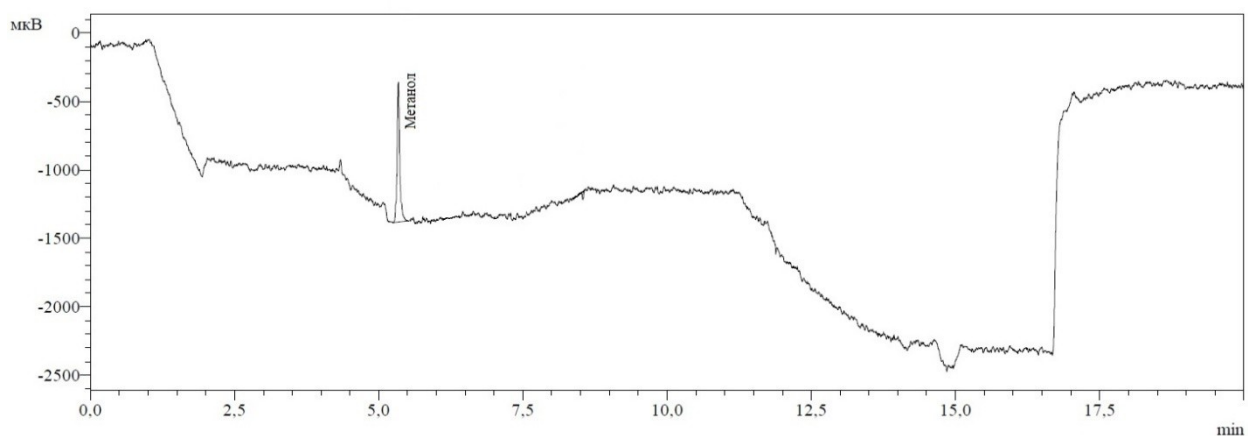


Рисунок 41 Газохроматографическое определение метанола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °C в течении 6 часов(n=10)

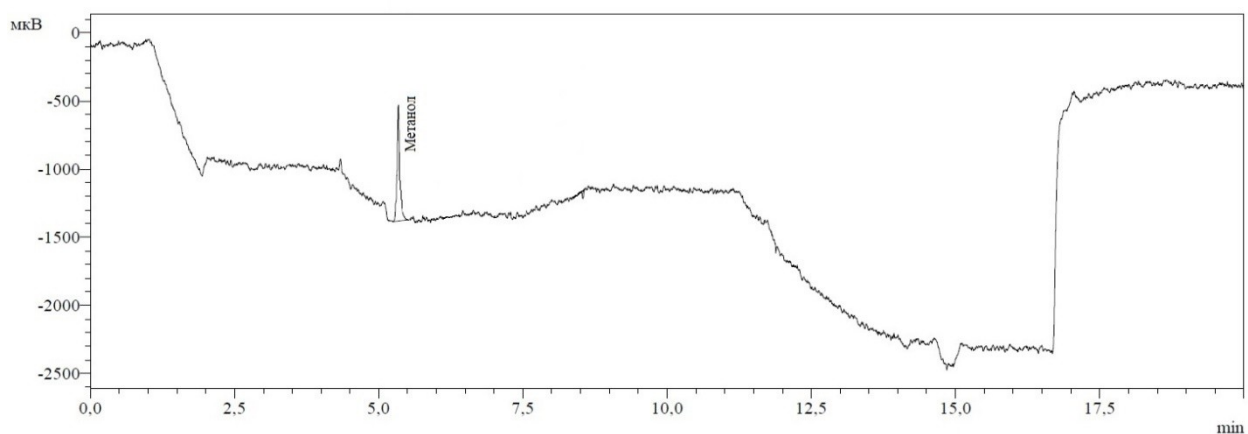


Рисунок 42. Газохроматографическое определение метанола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °C в течении 24 часов(n=10)

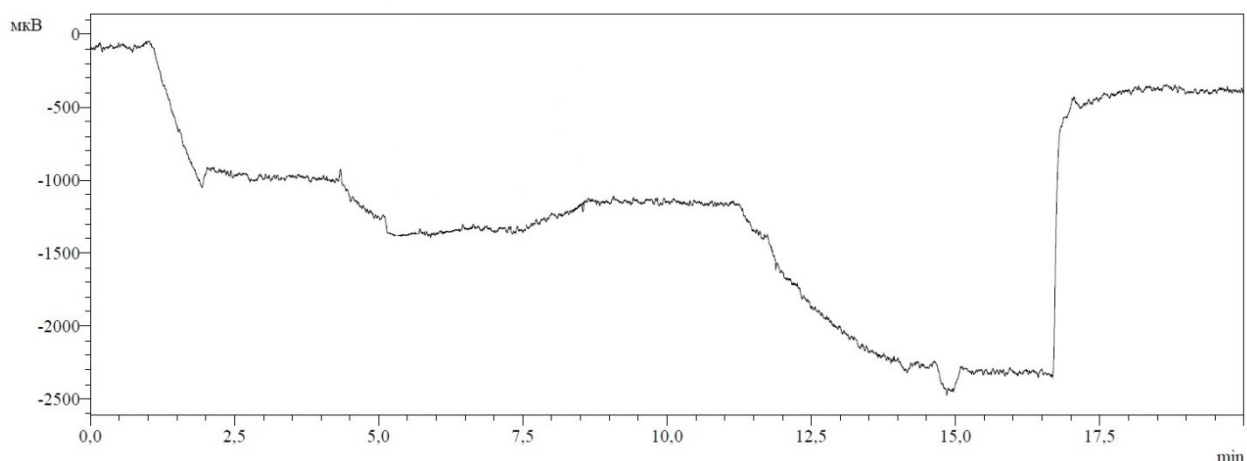


Рисунок 43. Газохроматографическое определение метанола в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °С в течении 72 часов(n=10)

Таким образом, результаты исследования показали, что содержание метанола в образцах лекарственного покрытия напрямую зависит от условий его высушивания. Содержание метанола в образцах, высушивающихся при температуре 25°С в течение 6, 24 и 72 часов составило 4%, 2,5%, 1,9 % соответственно, при температуре 40 °С в течение 6, 24 и 72 часов – 1,1%, 0,7%, 0,25 % соответственно, при температуре 60 °С в течение 6, 24 часов – 0,09%, и 0,007% соответственно. В образце, высушивающемся при температуре 60°С в течение 72 часов, метанол не обнаружен.

3.5 Результаты исследования остаточного содержания дихлорметана в лекарственном покрытии

Результаты исследования остаточного содержания дихлорметана в образцах лекарственного покрытия после различных вариантов высушивания представлены на рисунках 44-52.

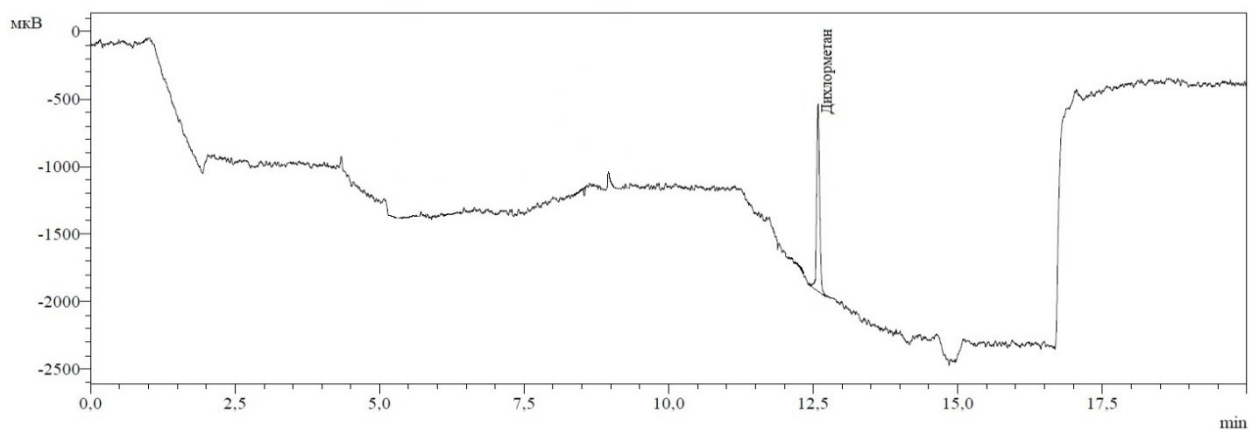


Рисунок 44. Газохроматографическое определение дихлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 6 часов(n=10)

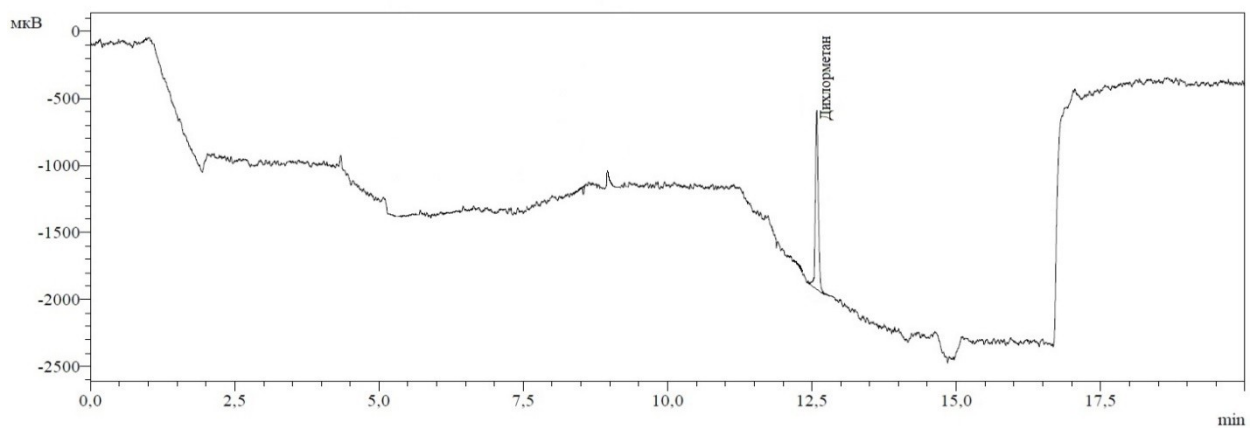


Рисунок 45. Газохроматографическое определение дихлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 24 часов(n=10)

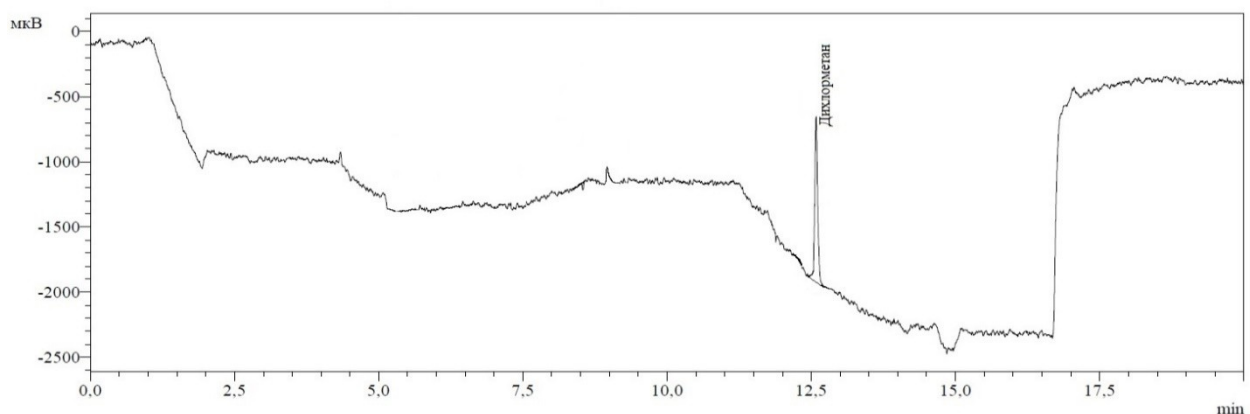


Рисунок 46. Газохроматографическое определение дихлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 72 часов(n=10)

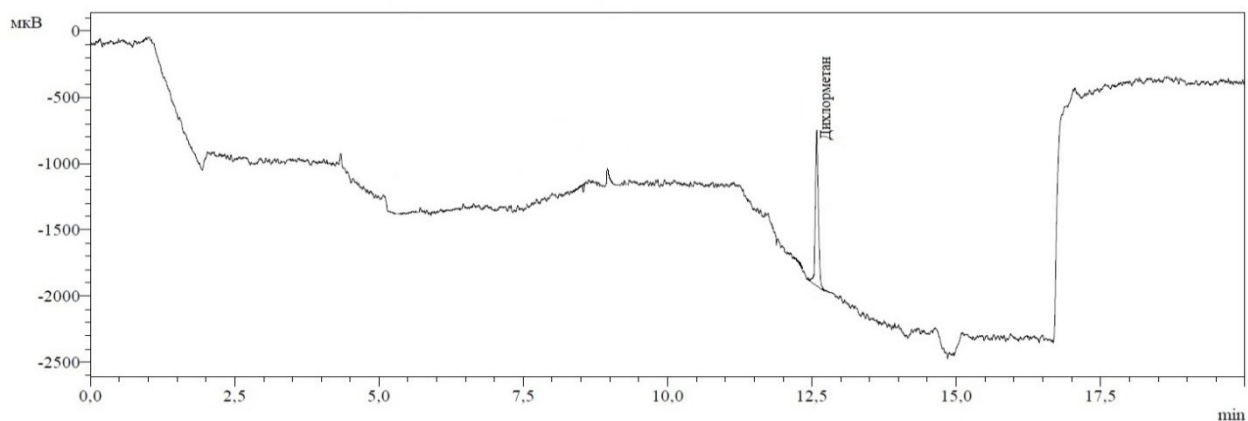


Рисунок 47. Газохроматографическое определение дихлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 6 часов(n=10)

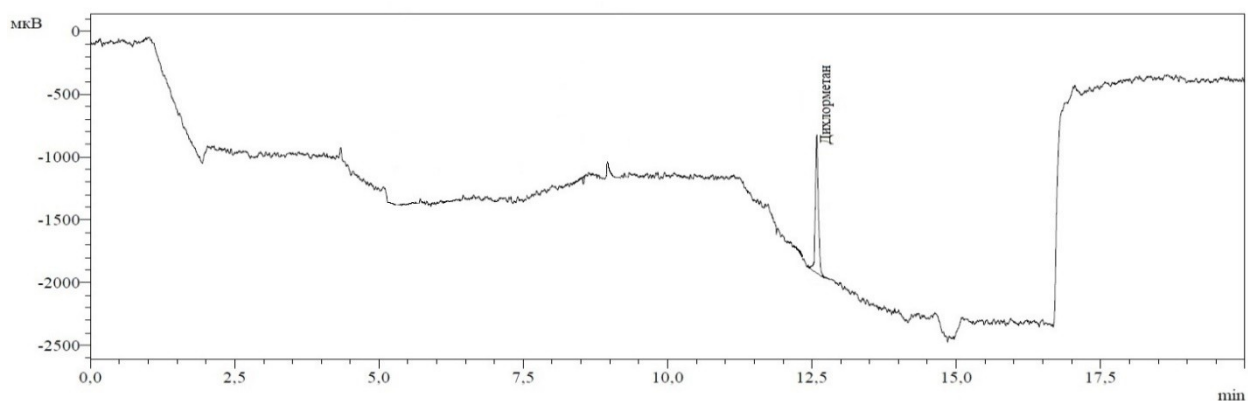


Рисунок 48. Газохроматографическое определение дихлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 24 часов(n=10)

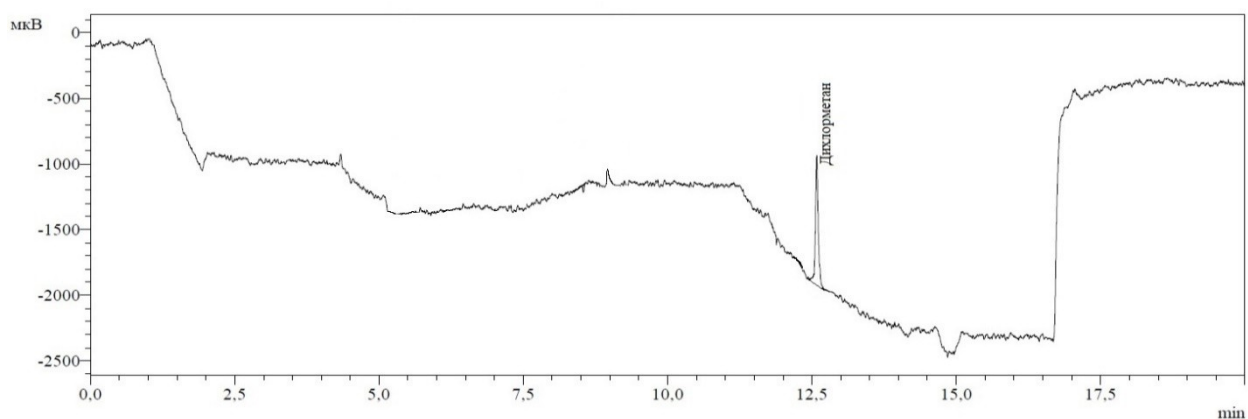


Рисунок 49. Газохроматографическое определение дихлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40 °C в течении 72 часов(n=10)

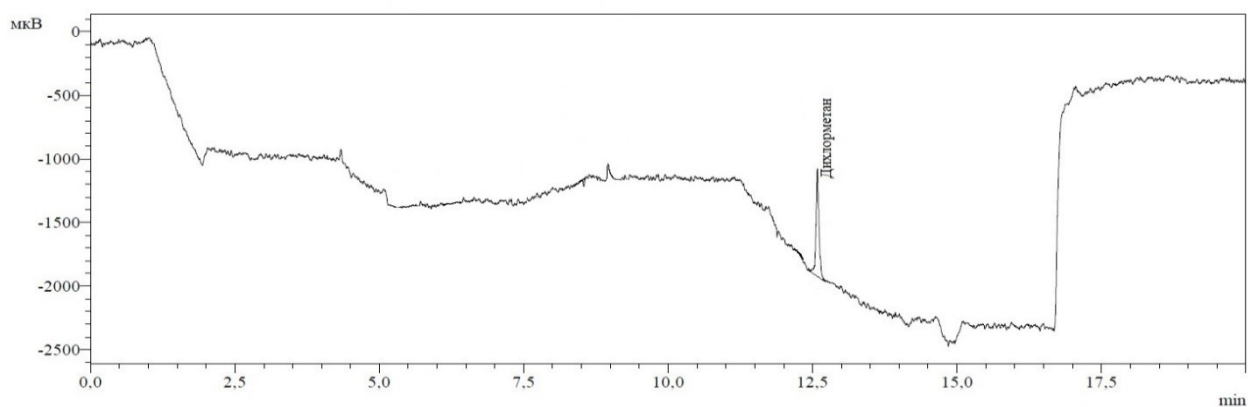


Рисунок 50. Газохроматографическое определение дихлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °C в течении 6 часов(n=10)

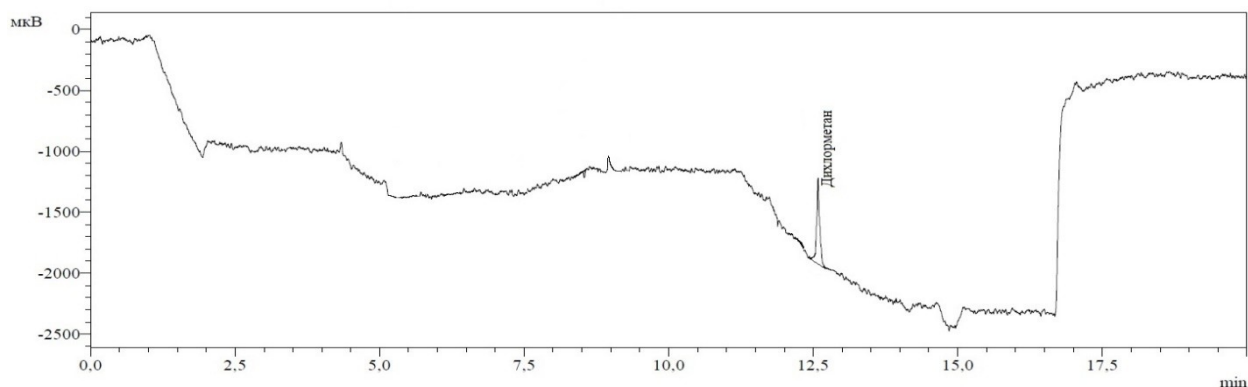


Рисунок 51. Газохроматографическое определение дихлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °C в течении 24 часов(n=10)

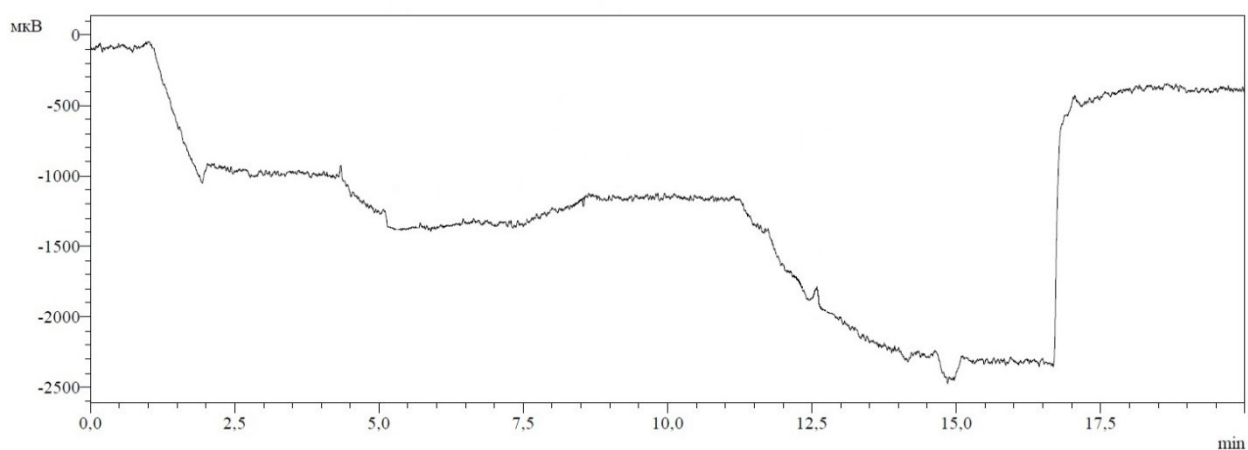


Рисунок 52. Газохроматографическое определение дихлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °C в течении 72 часов(n=10)

Таким образом, результаты исследования показали, что содержание дихлорметана в образцах лекарственного покрытия напрямую зависит от условий его высушивания. Содержание дихлорметана в образцах, высушивающихся при температуре 25°C в течение 6, 24 и 72 часов составило 4%, 2,5%, 1,9 % соответственно, при температуре 40 °C в течение 6, 24 и 72 часов – 1,1%, 0,7%, 0,25 % соответственно, при температуре 60 °C в течение 6, 24 часов – 0,09%, и 0,007% соответственно. В образце, высушивающемся при температуре 60°C в течение 72 часов, дихлорметан обнаружен.

3.6 Результаты исследования остаточного содержания тетрахлорметана в лекарственном покрытии

Результаты исследования остаточного содержания тетрахлорметана в образцах лекарственного покрытия после различных вариантов высушивания представлены на рисунках 53-61.

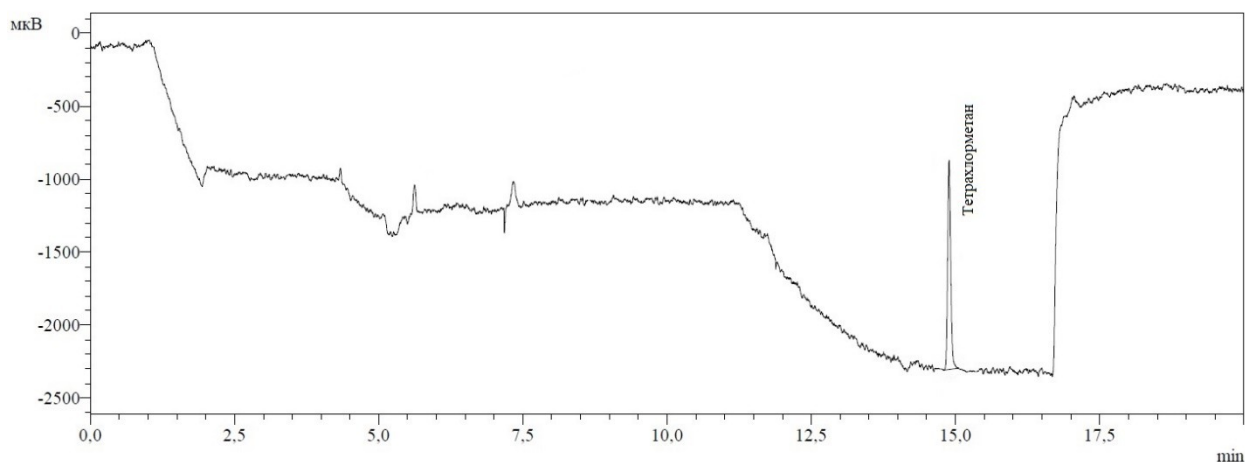


Рисунок 53. Газохроматографическое определение тетрахлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25 °C в течении 6 часов(n=10)

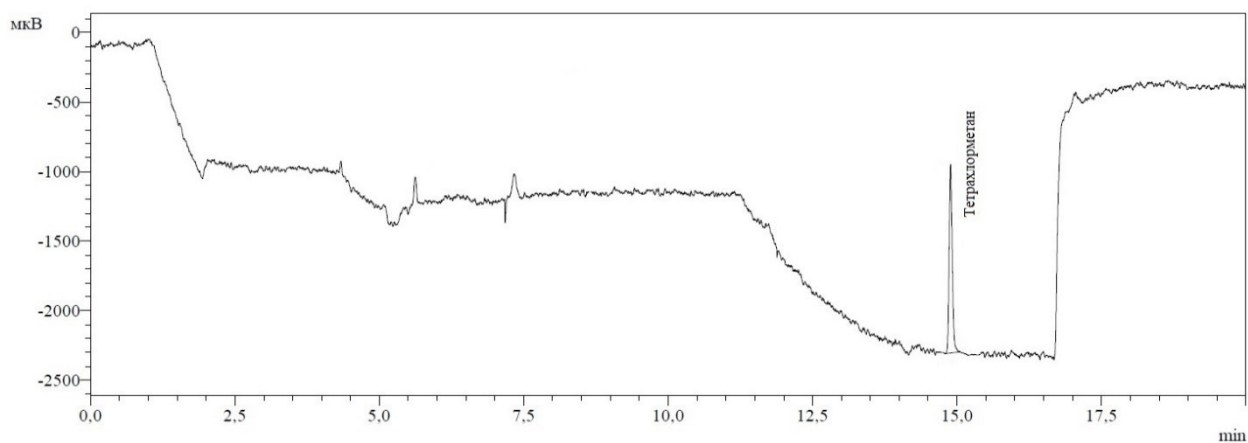


Рисунок 54. Газохроматографическое определение тетрахлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25⁰С в течении 24 часов(n=10)

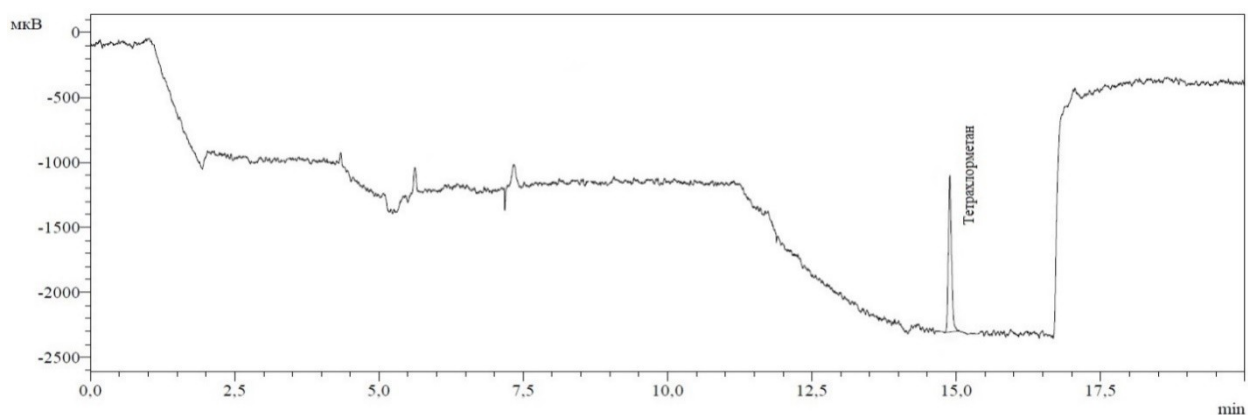


Рисунок 55. Газохроматографическое определение тетрахлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 25⁰С в течении 72 часов(n=10)

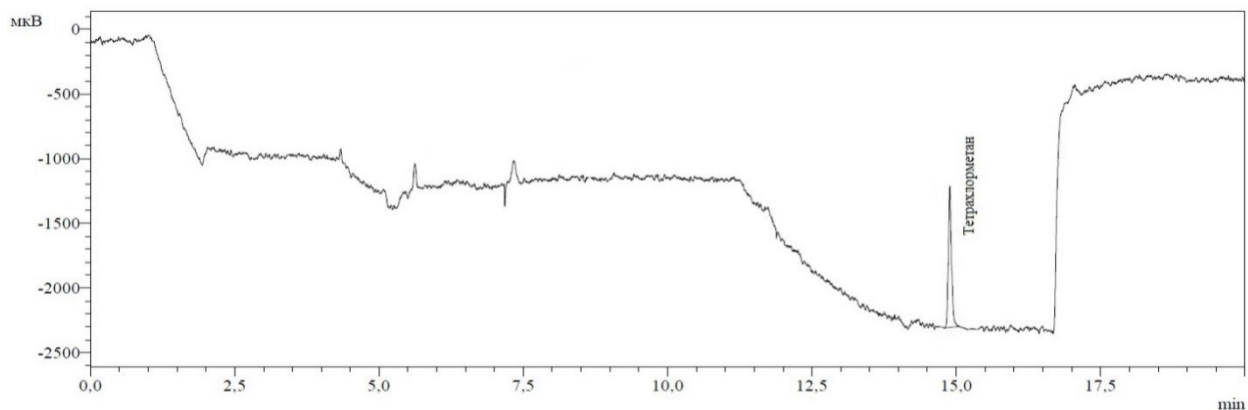


Рисунок 56. Газохроматографическое определение тетрахлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40⁰С в течении 6 часов(n=10)

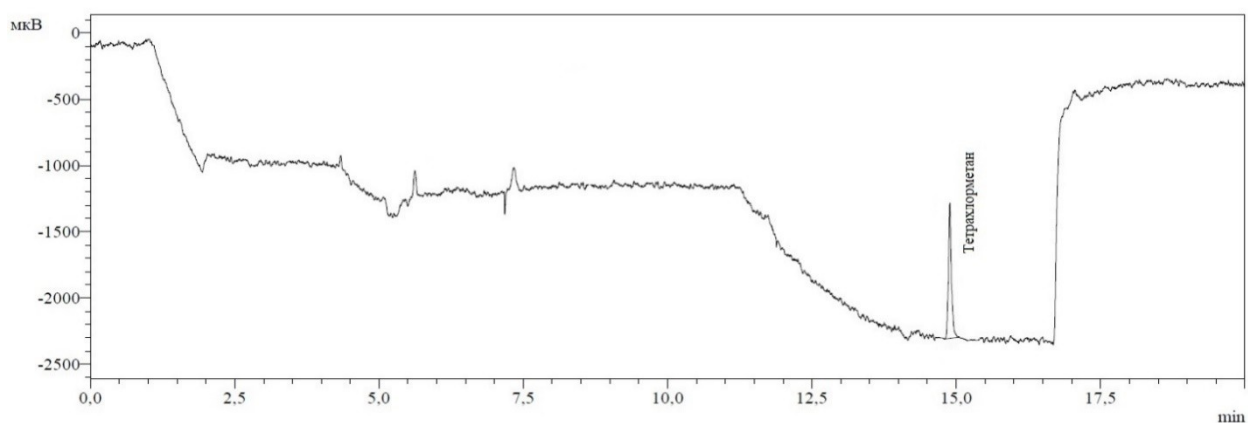


Рисунок 57. Газохроматографическое определение тетрахлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40⁰С в течении 24 часов(n=10)

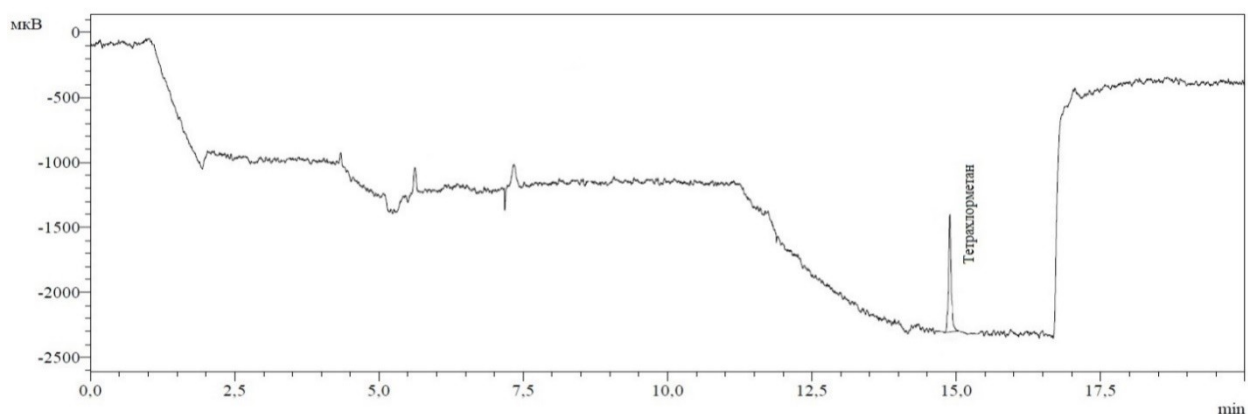


Рисунок 58. Газохроматографическое определение тетрахлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 40⁰С в течении 72 часов(n=10)

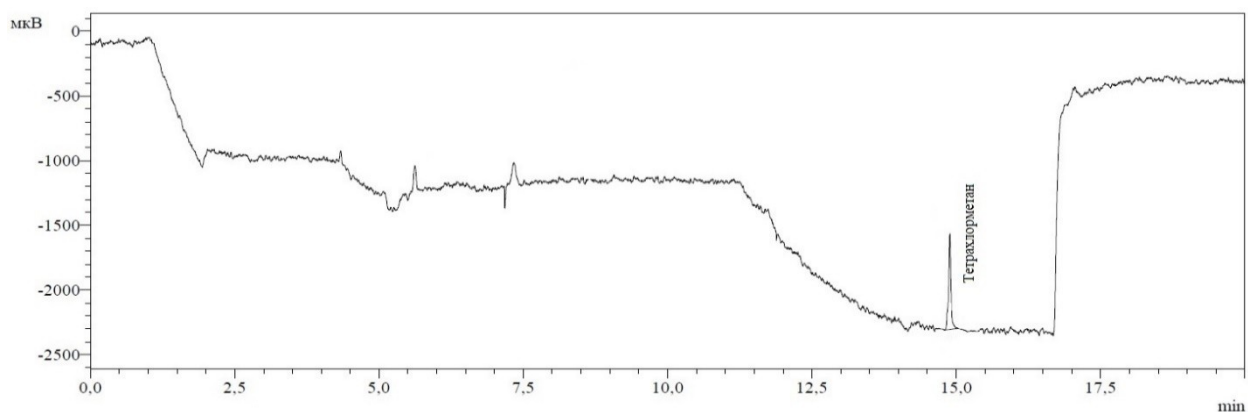


Рисунок 59. Газохроматографическое определение тетрахлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60⁰С в течении 6 часов(n=10)

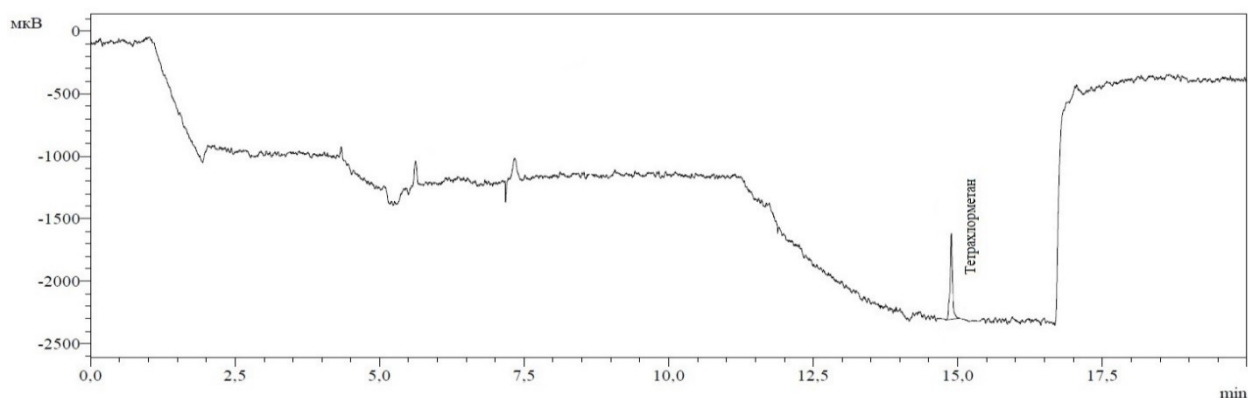


Рисунок 60. Газохроматографическое определение тетрахлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °С в течении 24 часов(n=10)

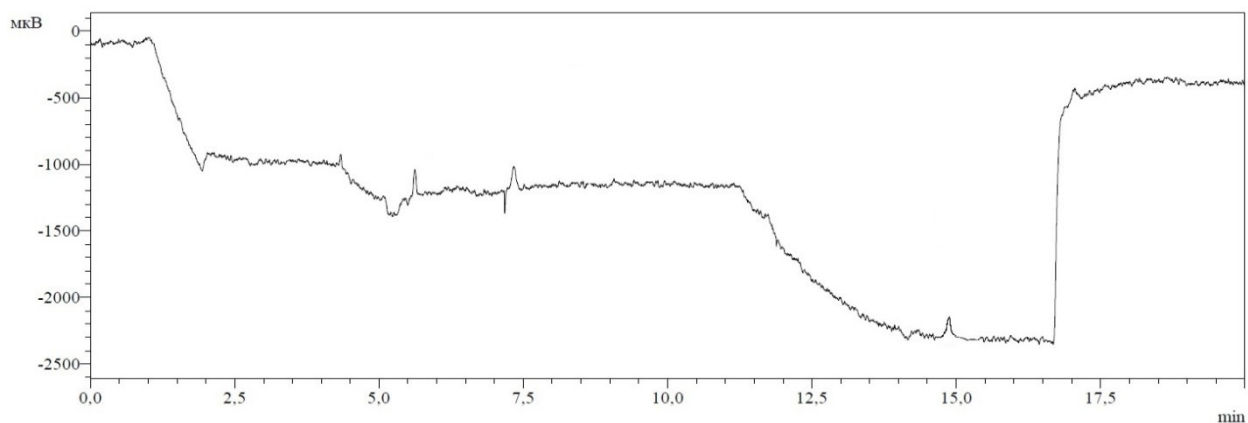


Рисунок 61. Газохроматографическое определение тетрахлорметана в образцах лекарственного покрытия, высушенного при температуре 60 °С в течении 72 часов(n=10)

Таким образом, результаты исследования показали, что содержание тетрахлорметана в образцах лекарственного покрытия напрямую зависит от условий его высушивания. Содержание тетрахлорметана в образцах, высушивающихся при температуре 25°С в течение 6, 24 и 72 часов составило 2%, 1,1%, 0,9 % соответственно, при температуре 40 °С в течение 6, 24 и 72 часов – 0,6%, 0,4%, 0,2 % соответственно, при температуре 60 °С в течение 6, 24 часов – 0,06%, и 0,009% соответственно. В образце, высушивающемся при температуре 60°С в течение 72 часов, тетрахлорметан не обнаружен.

Согласно полученным результатам проведенного эксперимента можно сделать вывод о том, что температура и время сушки оказывают значительное влияние на содержание остаточных органических растворителей в лекарственных покрытиях медицинских изделий. Так, при увеличении времени сушки наблюдается снижение количества органического растворителя в лекарственно покрытии медицинского изделия. Аналогично происходит изменение количества органического растворителя и при увеличении температуры сушки. В результате эксперимента мы видим, что наиболее оптимальными условиями для уменьшения количества органического растворителя в лекарственном покрытии медицинского изделия является временной промежуток сушки в 72 часа, при котором температура термостатирования лекарственного покрытия должна составлять 60 °С.

Соблюдение таких условий позволит снизить или полностью убрать токсичные свойства остаточных органических растворителей. Таким образом, снижение токсичности лекарственных покрытий медицинских изделий позволят снизить губительное воздействие на живой организм и расширят границы их применения в медицине.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В производстве лекарственных покрытий медицинских изделий наиболее распространены и часто используются такие органические растворители как метанол, ацетон, хлороформ, толуол, дихлорметан, тетрахлорметан.

Данные органические растворители негативно влияют на организм человека. Они обладают выраженными токсичными свойствами, особенно опасны их кумулятивные свойства. При попадании в организм органические растворители могут оказывать раздражающее или наркотическое воздействие. В случаях острого отравления может быть летальный исход. С целью снижения риска их негативного воздействия на организм необходимым является контроль содержания органических растворителей в медицинском изделии и оптимизация технологии изготовления с целью снижения остаточного содержания органического растворителя.

По результатам исследования можно сделать следующие **выводы**:

1. Применяемые в производстве лекарственных покрытий медицинских изделий органические растворители, такие как метанол, ацетон, хлороформ, толуол, дихлорметан, тетрахлорметан токсичны и опасны тем, что могут аккумулироваться в организме, вызывают нарушение физиологических функций, большие дозы могут привести к серьезным повреждениям организма.

2. Метод газовой хроматографии является наиболее используемым для идентификации остаточных органических растворителей в фармацевтических субстанциях, а также при определении надлежащего качества покрытий медицинских изделий и препаратов

3. Температура и время сушки оказывают значительное влияние на содержание остаточных органических растворителей в лекарственных покрытиях медицинских изделий, при увеличении времени и температуры

сушки наблюдается снижение количества органического растворителя в лекарственно покрытии медицинского изделия.

4. Оптимальными условиями высушивания лекарственного покрытия являются: время высушивания 72 часа при температуре 60 °С. Соблюдение таких условий позволит максимально снизить содержание органического растворителя, что приведет к уменьшению токсического эффекта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аладышева Ж.И. Практические аспекты работ по валидации аналитических методик // Фармация. 2008. № 7. С. 9-14.
2. Амиров Н.Х. Канцерогенные и мутагенные эффекты воздействия факторов производственной среды // Казанский медицинский журнал. 2009. №. 4. С. 13-16
3. Андреев Г.И. Основы научной работы и оформление результатов научной деятельности: учеб. пособие. Гриф УМО. Москва : Финансы и статистика, 2014. 269 с.
4. Арзамасцев А.П. Валидация аналитических методов. // Фармация. 2006. № 4. С. 8-12.
5. Арзамасцев А.П. Лекарственные покрытия медицинских изделий: современные требования к стандартизации и контролю качества // Новая аптека. Эффективное управление. 2017. № 5. С. 58-61.
6. Арзамасцев А.П. Метод ближней инфракрасной спектроскопии как перспективное направление в оценке качества лекарственных средств // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2008. № 4. С. 7-9.
7. Арзамасцев А.П. Основные направления создания и оценки качества лекарственных средств // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2011. № 8. С. 13-15.
8. Арзамасцев А.П. Особенности системы стандартизации субстанций в условиях рыночной экономики // Ремедиум, 2006. № 9. С. 57-59.
9. Арзамасцев А.П. Применение метода ближней инфракрасной спектроскопии для идентификации лекарственных средств // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2008. № 6. С. 27-29.

10. Арзамасцев А.П. Стандартные образцы для фармакопейного анализа // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. № 5. С. 6-10.
11. Арзамасцев А.П. Ультрафиолетовые и инфракрасные спектры лекарственных веществ. М.: Медицина, 2009. 176 с.
12. Арзамасцев А.П. Стандартные образцы лекарственных веществ. М.: Медицина, 2008. 248 с.
13. Багирова В.Л. Актуальные вопросы экспертизы и стандартизации лекарственных средств и покрытий // Хим.-фарм. журн. 2015. Т. 39. № 6. С. 48-51.
14. Береговых В.В. Валидация в поизводстве лекарственных средств // Фармация. 2008. № 3. С. 10-12.
15. Береговых В.В. Валидация в производстве лекарственных средств. М.: Издательский дом “Русский врач”, 2010. 286 с.
16. Берштейн И.Я. Спектрофотометрический анализ в органической Химии Л.: Химия, 2005. 200 с.
17. Будников Г.К. Фармацевтический анализ. М. АРГАМАК-МЕДИА, 2013. 778 с.
18. Быковский С.Н. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. М.: Перо, 2015. 472 с.
19. Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Типовое руководство предприятия по руководству лекарственных средств М. 2008. 132 с.
20. Вредные химические вещества. Азотосодержащие органические соединения: Справочник / Т.П. Арбузова, Л.А. Базарова, Э.А. Балабанов. СПб.: Химия, 2002. 432 с.
21. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I-IV группы: Справочник / А.Л. Бандман, Г.А. Гудзовский, Л.С. Дубейковская и др. М.: Химия, 2008. 516 с.

22. Галкин В.И., Юсупова Л.М., Воробьева Н.В. Современные проблемы токсикологии. Материалы II съезда фармакологов и токсикологов России. Казань, 2009. С. 66-71.
23. Гиошон Ж., Гийемен К. Количественная газовая хроматография для лабораторных анализов и промышленного контроля. М.: Мир, 2001. Ч.1. 535 с.
24. Глазков И.Н. Определение органических примесей в фармацевтических препаратах и медицинских изделиях // Журн. аналит. химии. 2005. Т. 60. № 2. С. 124-136.
25. Гольберт К.А. Введение в газовую хроматографию. М.: Химия, 2011. 352 с.
26. ГОСТ ISO 10993-1-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования.
27. ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Ч. 1: Основные положения и определения. М.: Изд-во стандартов, 2002. 31 с.
28. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XII издание. Часть 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. 704 с.
29. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XII издание. Часть 2. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. 704 с.
30. Государственная Фармакопея СССР. XI выпуск. М.: Медицина, 1987. 336 с.
31. Гризодуб А.И. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта // Фармаком. 2004. № 3. С. 3-17.

32. Дормидонтов Ю.П. Методы УФ, ИК и ЯМР спектроскопии и их применение в органической химии: учеб. пособие по спецкурсу. Пермь, 2008. 154 с.
33. Дорофеев В.Л. Обзор стандартов качества лекарственных средств и медицинских изделий // Ремедиум. 2011. № 3. С. 48-54.
34. Елизарова Т.Е. Применение метода спектроскопии ближнего диапазона для идентификации лекарственных субстанций и готовых лекарственных средств // Хим.- фарм. журн. 2008. Т. 42. №7. С. 51-53.
35. Ингольд К. Теоретические основы органической химии. М.: Мир, 1973. 1055 с.
36. Каримова Р.Г. Ферментный состав крови при длительном воздействии дихлорметана // Казанский медицинский журнал. 2012. № 7. С.672-676.
37. Колбин А.С. Фармаконадзор в Российской Федерации и в объединенной Европе в свете новой директивы Евросоюза. Ждут ли нас перемены // Ремедиум. 2012. №8. С. 8-14.
38. Костарной Г.Б., Голубицкий Е.М. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных изделий // Журнал аналитической химии. 2012. № 6. С. 566-580.
39. Краснов Е.А. Современные хроматографические методы (ГЖХ, ВЭЖХ) в фармацевтическом анализе. Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2006. 154 с.
40. Краснов Е.А. Стандартизация лекарственных покрытий. Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2008. 172 с.
41. Краснов Е.А. Физико-химические методы в анализе лекарственных средств. Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2011. 163 с.
42. Леонидов Н.Б. Развитие фармацевтической промышленности и национальная безопасность России // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014. № 2(3). С. 52-56.

43. Леонтьев Д.А. Стандартизация хроматографического анализа лекарственных средств. Применение стандартов в газожидкостной хроматографии // Фармаком. 2014. № 6. С. 12-22.
44. Максимкина Е.А. Стандартизация и обеспечение качества медицинских изделий. М.: Медицина, 2008. 256 с.
45. Миназова Г.И. Стандарты качества медицинских изделий и требования, предъявляемые к ним // Фармация. 2013. № 3. С. 51-52.
46. Отраслевой стандарт. Стандарты качества лекарственных средств и лекарственных покрытий. Основные положения. ОСТ 91500.05.001.00, № 388 от 1.11.2001 г.
47. ОФС.1.1.0008.15. Остаточные органические растворители // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. I. URL:http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#187/z (дата обращения 20.05.2019).
48. ОФС.1.1.0012.15. Валидация аналитических методик // Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII изд. Том I. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#222/z (дата обращения 20.05.2019).
49. ОФС.1.1.0013.15. Статистическая обработка результатов химического эксперимента // Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. I. URL: http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_1/HTML/#235/z (дата обращения 20.03.2019).
50. Пирогов А.В. Хроматографические методы анализа. Методическое пособие для специального курса. Москва: Феникс, 2007. 342 с.
51. Правила составления, изложения и оформления стандартов качества на фармацевтические субстанции: метод. рекомендации. М., 2009. 68 с.
52. Преч Э. Определение строения органических соединений. М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2016. 538 с.

53. Приказ № 965 “Об утверждении стратегии развития фармацевтической промышленности на период до 2020 г”. Министерство промышленности и торговли Российской Федерации. Москва. 2009.
54. Приказ Президента Российской Федерации от 01.11.2016 № Пр-2573 “Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период 2025 года и дальнейшую перспективу”.
55. Рейхарт Д.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография в контроле качества лекарственных средств // Фарматека. 2005. № 2. С. 77-78.
56. Рудаков О.Б. Спутник Хроматографиста. Методы жидкостной хроматографии. Воронеж: Водолей. 2004. 528 с.
57. Садчикова Н.П. Развитие и роль фармакопеи в условиях глобализации экономики стран // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2016. № 7. С. 13-18.
58. Сливкин А.И., Садчикова Н.П. Функциональный анализ органических лекарственных веществ. Воронеж: Воронежский государственный университет, 2007. 426 с.
59. Стандарт серии ISO 10993 "Оценка биологического действия медицинских изделий".
60. Стыскин Е.Л. Практическая газожидкостная хроматография. М.: Химия, 2004. 288 с.
61. Тюкавкина Н.А. Стандартизация и контроль качества медицинских изделий и лекарственных средств М.: ООО “Медицинское информационное агенство”, 2012. 384 с.
62. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/702a172c82a752194880a43d24a9c3c323343da5/ (дата обращения 20.04.2019).

63. Харитонов Ю.Я. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа. Аналитическая химия. М.: Высшая школа, 2003. Т. 2. 559 с.
64. Царев Н.И. Практическая газовая хроматография. Барнаул: Изд-во Алт. ун-та, 2000. 156 с.
65. Чекрышкина Л.А. Хроматографические и инструментальные методы в фармацевтическом анализе. Краткие теоретические основы и практическое применение. Пермь: Эвич, 2013. 62 с.
66. Шкляр М.Ф. Основы научных исследований: учеб. пособие. Москва : Дашков и К , 2010. 243 с.
67. Эрмер Й. Валидация методик в фармацевтическом анализе М. 2013. 495 с.
68. Юсупова Л.М. Средства биологической защиты многоцелевого назначения на основе хлорпроизводных // Вестник Казанского технологического университета. 2014. №1. С. 103-111.
69. Яшин Я.И. Газовая хроматография. М.: Транслит, 2009. 528 с.
70. British Pharmacopoeia. 2009. London: The Stationery Office on behalf of the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). 10952 p.
71. Cerecetto H. Synthetic medicinal chemistry in Chagas, disease: compounds at the final stage of “Hit-to-Lead” phase // Toxicology Letters. 2010. Vol. 190. № 3. P. 810-838.
72. Guidance for Industry. Q2B Validation of analytical procedures: Methodology. ICH, november, 2006.
73. United States Pharmacopeia Rockville, MD: United States Pharmacopoeia Convention. 2006. 3476 p.
74. Whittlesey K.J. Delivery systems for small molecule drugs, proteins, and DNA: the neuroscience biomaterial interface // Experimental neurology, 2004. № 190. P. 1-16.