

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КАЧАЛКИН МАКСИМ НИКОЛАЕВИЧ

РАЗРАБОТКА СОРБЕНТОВ ДЛЯ ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ АРОМАТИЧЕСКИЕ
КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

Воронин Александр Васильевич

доктор фармацевтических наук,

доцент

Оглавление

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| ГЛАВА 1. ТВЕРДОФАЗНАЯ ЭКСТРАКЦИЯ КАК СОВРЕМЕННЫЙ СПОСОБ ПРОБОПОДГОТОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ (обзор литературы) | 13 |
| 1.1. Сравнительная характеристика твердофазной экстракции с другими методами пробоподготовки в фармацевтическом анализе..... | 13 |
| 1.2. Производные целлюлозы как перспективные сорбенты для твердофазной экстракции | 15 |
| 1.3. Методы анализа ароматических карбоновых кислот и их производных в комбинированных лекарственных препаратах..... | 26 |
| ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ | 30 |
| ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 30 |
| 2.1. Объекты исследования..... | 30 |
| 2.2. Синтез сорбентов для твердофазной экстракции ароматических карбоновых кислот и их производных на основе производных целлюлозы...31 | |
| 2.3. Исследование функциональных и структурных свойств сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы.....32 | |
| 2.4. Разработка методик анализа лекарственных средств с применением сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы.....36 | |
| 2.5 Расчет молекулярных дескрипторов ароматических карбоновых кислот и их структурных аналогов..... | 37 |
| 2.6. Статистическая обработка результатов исследования | 38 |
| ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК СОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ДЛЯ ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ | 39 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1. Методики синтеза сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы | 41 |
| 3.2. Исследование структурных характеристик сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы | 48 |
| 3.3. Порозиметрические характеристики сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы | 53 |
| ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 3..... | 61 |
| ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПРИМЕНЕНИЕМ СОРБЕНТОВ ДЛЯ ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ | 64 |
| 4.1. Исследование функциональных свойств сорбентов для твердофазной экстракции..... | 65 |
| 4.2. Определение оптимальных параметров твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные | 74 |
| 4.3. Оценка метрологических характеристик методик количественного анализа лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные | 86 |
| ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 4..... | 91 |
| ГЛАВА 5. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЕЛИЧИНЫ СОРБЦИОННОЙ ЕМКОСТИ СОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ | 93 |
| 5.1. Математическое моделирование сорбционной емкости на основе молекулярных дескрипторов | 94 |
| 5.2. Математическое моделирование сорбционной емкости на основе порозиметрических характеристик сорбентов на основе производных целлюлозы..... | 105 |
| ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ 5..... | 110 |
| ОБЩИЕ ВЫВОДЫ..... | 112 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 115 |

| | |
|-------------------------|-----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 116 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 117 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 1 | 138 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 2 | 145 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 3 | 146 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 4 | 148 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ 5 | 154 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Формулирование и развитие принципов стандартизации лекарственных средств обеспечивает их терапевтическую активность и безопасность. Одним из ключевых элементов стандартизации является разработка новых, совершенствование, унификация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления [Чупандина Е.Е., 2014]. В контроле качества лекарственных средств важным является наличие воспроизводимых и экономичных методик пробоподготовки и анализа многокомпонентных лекарственных препаратов [Гриневич С.В., 2022, Vosire G.O. et.al., 2020]. При их исследовании стадия пробоподготовки образца является наиболее трудоемкой и определяющей чувствительность и селективность последующего инструментального анализа [Воронин А.В. и др. 2020].

Одним из перспективных вариантов пробоподготовки в контроле качества лекарственных средств синтетического и природного происхождения, эколого-фармацевтическом мониторинге, биоаналитических исследованиях является твердофазная экстракция (ТФЭ), позволяющая за счет использования сорбентов и подбора условий экстракции осуществлять изолирование и/или очистку аналитов различной химической природы [Clark J.A. et.al., 2011, Федотов П.С. и др. 2019].

В качестве сорбентов для ТФЭ используются различные материалы на основе силикагеля, оксида алюминия и синтетические полимерные сорбенты. В последнее время широко применяются полимерные сорбенты, благодаря их химической стабильности, широкому диапазону физико-химических характеристик и возможности их целенаправленного дизайна, определяющего параметры селективности [Huck C.W. et.al., 2000, Khan A.N. et.al., 2012].

Ароматические карбоновые кислоты и их производные нашли применение в качестве активных фармацевтических субстанций при производстве лекарственных средств. На фармацевтическом рынке РФ

представлен ряд комбинированных лекарственных препаратов, содержащих бензойную, салициловую, ацетилсалициловую кислоты, бензокаин, прокаин и их комбинации. Для вышеуказанной группы препаратов в анализе применяются в основном аналитические методы, связанные с разделением компонентов, например, хроматографические методы и капиллярный электрофорез. Для реализации инструментальных хроматографических методов анализа необходимо дорогостоящее аналитическое оборудование, что вместе с нехваткой квалифицированных специалистов-операторов, препятствует масштабному внедрению этих методов в рутинную практику [Плетенева Т.В., 2018].

Таким образом, разработка сорбентов на основе производных целлюлозы для ТФЭ ароматических карбоновых кислот и их производных, а также оценка аналитических возможностей методик количественного анализа с использованием для пробоподготовки вышеуказанных сорбентов является важной научной задачей специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Степень разработанности темы. В ряде работ рассматриваются методологические подходы и аналитические приемы к исследованию многокомпонентных лекарственных средств, приводятся методики пробоподготовки, анализа и этапы их разработки [Campíns-Falco P. et.al., 2006, Badawy M. et.al., 2022]. Большинство работ посвящено применению ТФЭ при исследовании объектов окружающей среды в рамках эколого-фармацевтического мониторинга [Kafeenah H. et.al., 2016, Mukhtar N.H. et.al. 2016, Nie. W., 2019, Badawy M et.al., 2022]. Отсутствуют методики анализа с использованием ТФЭ, направленные на решение задач в контроле качества лекарственных средств при их разработке и производстве. Практически не рассматриваются варианты анализа, в основе которых лежит повышение уровня селективности на этапе пробоподготовки анализируемого объекта [Moon H. et.al., 2021]. В связи с этим совершенствование аналитических методик в контроле качества лекарственных средств путем включения этапа

пробоподготовки с применением селективных сорбентов и последующим определением целевых веществ методом спектрофотометрии, является экономически и организационно целесообразной альтернативой инструментальным хроматографическим методам.

Цель исследования. Целью настоящей диссертационной работы является разработка и оценка применения сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы в анализе лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные.

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

1. Разработка способов получения сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы для твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные – бензойную, салициловую и ацетилсалициловую кислоты, прокаин и бензокаин.
2. Определение структурных и функциональных характеристик сорбентов, полученных на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы.
3. Определение параметров твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, на полученных сорбентах.
4. Разработка методик количественного анализа лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, с применением для пробоподготовки гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов.
5. Разработка математических моделей для прогнозирования величины сорбционной емкости гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов (на примере ароматических карбоновых кислот и их производных).

Научная новизна. Впервые получены образцы сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы для ТФЭ бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина.

Исследованы структурные (химическое строение, порозиметрические параметры) и функциональные (сорбционная емкость, селективность) характеристики сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы.

Установлено, что образцы сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы с максимальным уровнем «упаковки» пор имеют максимальное значение сорбционной емкости по анализируемым веществам.

Выявлена статистически значимая связь между молекулярными дескрипторами ароматических карбоновых кислот и их производных: коэффициентом липофильности, общей площади поверхности молекулы, коэффициентом молекулярной рефракции и значением сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов.

Получены математические модели для прогнозирования значений сорбционной емкости гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов на основе величин молекулярных дескрипторов ароматических карбоновых кислот и ряда их производных, а также на основе порозиметрических характеристик сорбентов (удельной площади поверхности, общего объема и среднего диаметра пор).

Теоретическая и практическая значимость.

Теоретическая значимость заключается в направленном получении полимерных сорбентов на основе производных целлюлозы для разделения ароматических карбоновых кислот и их производных в формате ТФЭ. На основе математического моделирования предложены варианты прогнозирования ключевых параметров сорбентов, определяющих эффективность их применение в аналитической практике.

Предложен способ получения сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы для ТФЭ бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина. Получен патент на изобретение «Способ получения селективного сорбента для твердофазной экстракции» (Патент RU 2765188 С1: заявл. 03.11.2020; опубликовано 26.01.2022 г.).

Предложен вариант пробоподготовки лекарственных препаратов с ароматическими карбоновыми кислотами и их производными методом ТФЭ на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах в режиме ступенчатого элюирования водой очищенной и элюентами, обеспечивающих ионизацию анализируемых веществ.

Разработаны аналитические методики количественного определения ароматических карбоновых кислот и их производных в лекарственных препаратах «Ацербин», «Колломак», «Кофеин-бензоат натрия», «Аскофен УЛЬТРА», «Цитрамон П», «Меновазин», «Беллалгин» и «Белластезин». Данные методики основаны на пробоподготовке методом ТФЭ на полученных сорбентах с последующим спектрофотометрическим количественным определением целевых аналитов.

На примере лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, проведена сравнительная метрологическая оценка аналитических методик с использованием этапа ТФЭ и аналитических методик, исключая данный этап.

Личный вклад автора. Результаты экспериментальных исследований, представленные в диссертации, получены автором лично, либо при его непосредственном участии. Автором представлены методики получения сорбентов для твердофазной экстракции ароматических карбоновых кислот и их производных, проведены структурные исследования полученных сорбентом методами ИК-спектрометрии, газодсорбционной порозиметрии, сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией, разработаны аналитические методики количественного определения бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина в комбинированных лекарственных препаратах, исследованы закономерности сорбции ароматических карбоновых кислот и их производных на этилцеллюлозных и гипромеллозных сорбентах.

Связь задач исследования с планом научно-исследовательской работы. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-

исследовательской работы ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Химико-фармацевтические, биотехнологические, фармакологические и организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» (№ государственного учета АААА-А19-119051490148-7).

Публикации. Опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 работы в изданиях, включенных ВАК в перечень рецензируемых научных изданий, из них 1 статья в журнале, включенном в МБД. Получен 1 патент на изобретение.

Внедрение результатов исследования. Спектрофотометрические методики количественного определения лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, с применением сорбентов для ТФЭ на этапе пробоподготовки апробированы и внедрены в практическую деятельность ООО «Самарская фармацевтическая фабрика» (акт внедрения от 26.12.2023 г.) и ООО «Лекарь» (акт внедрения от 26.12.2023 г.), государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» (акт внедрения от 15.12.2023 г.), учебный процесс в Пермской государственной фармацевтической академии (акт внедрения от 15.12.2023 г.), Башкирском государственном медицинском университете (акт внедрения от 22.12.2023 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует п. 3 паспорта научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Методология и методы исследования. Методологическая основа исследования заключалась в научном поиске оптимального состава сорбентов для ТФЭ-разделения лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные.

При выполнении диссертационного исследования были использованы методы: синтеза полимерных сорбентов на основе производных целлюлозы, определения пористости методом адсорбции-десорбции азота, электронной

микроскопии с полевой эмиссией, твердофазной экстракции (сорбции), УФ-спектрофотометрии.

Для статистической обработки полученных результатов использовали обработку выборок методами вариационной статистики, регрессионный и корреляционный анализы.

Положения, выдвигаемые на защиту:

- способ получения сорбентов с заданными параметрами селективности на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы для ТФЭ бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина;

- структурные и функциональные характеристики полученных сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы;

- варианты пробоподготовки методом ТФЭ на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах в анализе лекарственных препаратов с ароматическими карбоновыми кислотами и их производными;

- сравнительная метрологическая оценка аналитических методик для лекарственных препаратов «Ацербин», «Колломак», «Кофеин-бензоат натрия», «Аскофен УЛЬТРА», «Цитрамон П», «Меновазин», «Беллалгин» и «Белластезин» с использованием этапа ТФЭ и методик, исключая данный этап;

- математические модели прогнозирования сорбционной емкости гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов для ТФЭ ароматических карбоновых кислот и их производных.

Степень достоверности научных положений определяется представительностью и достоверностью первичных аналитических данных; корректностью сбора информации; широким использованием современных физико-химических методов анализа и статистических методов исследования; репрезентативностью выборки; апробацией и подтвержденным внедрением результатов в практику. Для обработки результатов исследований использованы методы статистического анализа данных. Сформулированные в

диссертации выводы аргументированы и логически вытекают из результатов анализа и четко аргументированы.

Апробация результатов. Основные результаты работы доложены на следующих конференциях: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения: молодые ученые — медицине» (Самара; 2021, 2022), Международной конференции «3rd European Congress on Chemistry and Applied Sciences» (Рим, 2023), Международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке» (Москва; 2023, 2024).

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 155 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, общих выводов, списка литературы и приложений. Содержит 17 таблиц, 31 рисунок. Список литературы состоит из 154 источников, в том числе 120 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ТВЕРДОФАЗНАЯ ЭКСТРАКЦИЯ КАК СОВРЕМЕННЫЙ СПОСОБ ПРОБОПОДГОТОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ (обзор литературы)

1.1. Сравнительная характеристика твердофазной экстракции с другими методами пробоподготовки в фармацевтическом анализе

Пробоподготовка является ключевым элементом любой аналитической методики. Преобразование пробы в формат, совместимый с аналитическим оборудованием, может быть достаточно простым, таким как разбавление или фильтрация, или может включать многоэтапные процедуры обработки образца. Как один из первых этапов в аналитической методике, выбор соответствующего метода пробоподготовки критически важен для получения надежных результатов и, следовательно, требует подробнейшего изучения [24, 25, 35].

Традиционные методы пробоподготовки требуют значительного вмешательства специалиста, занимают много времени и расходуют большие количества растворителя и/или других расходных материалов. Также появилась потребность в повышенной чувствительности и селективности методов анализа, что привело к поиску более эффективных и экономически выгодных альтернатив классических подходов изолирования и очистки образцов сложного состава [35, 91, 151].

Многокомпонентные лекарственные препараты и биологические пробы представляют особый интерес для пробоподготовки и анализа из-за наличия в них большого количества интерферирующих компонентов. Мешающие компоненты в пробе могут контаминировать оборудование для отбора и анализа проб, взаимодействовать с аналитами и затруднять их идентификацию и количественное определение [25, 35, 151].

Таким образом, пробоподготовка имеет следующие цели [35]:

- удаление интерферирующих компонентов пробы;
- концентрирование аналита;

- перевод аналита в более подходящую аналитическую форму;
- обеспечение устойчивости и воспроизводимости аналитической методики, которая не будет зависеть от незначительных изменений в матрице пробы.

В настоящее время в реализации пробоподготовки наблюдаются следующие тенденции:

- использование меньших объемов пробы, небольших объемов или отказ от органических растворителей;
- повышение селективности на этапе пробоподготовки;
- потенциальная возможность для автоматизации процедуры [35].

Стоит отметить, что пробоподготовка должна быть адаптирована к методу анализа, учитывая аналитическое оборудование и требуемые метрологические характеристики [26, 36, 151].

ТФЭ постепенно заменяет классическую жидкость-жидкостную экстракцию и становится наиболее распространенным методом пробоподготовки. ТФЭ обладает следующими преимуществами по сравнению с жидкость-жидкостной экстракцией:

- более высокие значения степени извлечения аналита;
- высокий уровень селективности и воспроизводимости;
- в ходе пробоподготовки не образуются эмульсии;
- не используются большинство токсичных органических растворителей;
- сокращается время выполнения пробоподготовки;
- упрощается аналитическая процедура и появляется возможность ее автоматизации [25, 35, 74, 151].

В ТФЭ аналиты, которые должны быть извлечены, разделяются между твердой и жидкой фазами, следовательно, они должны обладать большей способностью к сорбции на твердой фазе, чем к матрице пробы [73]. ТФЭ в основном используется для подготовки жидких проб, но может быть адаптирована для твердых проб, извлеченная с помощью различных

растворителей. Известно, что применение ТФЭ на этапе пробоподготовки может снизить нагрузку на дорогостоящее аналитическое оборудование и требования к специалистам [25, 43, 47, 73].

Известно применение различных типов сорбентов для ТФЭ в экологическом мониторинге и биоаналитических исследованиях [3, 6, 26, 27, 30, 31, 55, 58, 62, 63, 84, 109, 110]. Наиболее распространенным вариантом ТФЭ в вышеуказанных аналитических методиках является применение модифицированных силикагелей. В последнее время все более широкое распространения получают сорбенты на основе сверхсшитого полистирола [4, 9, 10, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 23, 28, 29, 33, 34]. В исследовании химического состава растительного сырья преобладают сорбенты на основе модифицированных силикагелей [5, 17, 28]. Молекулярно-импринтированные полимеры являются одним из перспективных направлений в конструировании сорбентов для ТФЭ [1, 2, 13].

Таким образом, пробоподготовка является ключевым элементом аналитической методики. Методы извлечения, очистки и концентрирования особенно важны для количественного определения аналитов в сложных матрицах. ТФЭ на этапе пробоподготовки может быть основой достижения селективности и чувствительности аналитической методики в целом, а ее применение может привести к снижению нагрузки на дорогостоящее аналитическое оборудование и требования к специалистам.

1.2. Производные целлюлозы как перспективные сорбенты для твердофазной экстракции

Целлюлоза и ее производные нашли широкое применение в химической, медицинской и фармацевтической промышленности. Целлюлоза – это линейный полисахарид с длинными цепями, состоящими из β -d-глюкопиранозных фрагментов, соединенных β -1,4-гликозидными связями. Большое количество гидроксильных групп на поверхности целлюлозы

отвечает за гидрофильную природу материала. Этот факт делает целлюлозу уникальным материалом, который подходит для различных видов модификаций поверхности, расширяя ее основные функциональные возможности. Большинство химических модификаций, проводимых на целлюлозе, являются логическим развитием тех, которые ранее применялись ранее к целлюлозным волокнам. В результате было разработано большое количество различных модифицированных целлюлозных материалов в качестве транспортных систем доставки лекарственных средств, флокулянтов и адсорбентов [44, 58, 70, 71].

В последнее время материалы, на основе производных целлюлозы нашли широкое применение в аналитической практике на различных этапах анализа, главным образом, на этапе пробоподготовке образцов и хроматографическом разделении аналитов различной природы [49, 75]. Материалы на основе производных целлюлозы считаются эффективным выбором для твердофазной экстракции благодаря своим уникальным сорбционным характеристикам [44, 58].

В настоящее время известны различные способы ТФЭ с применением сорбентов на основе производных целлюлозы: ТФЭ в микроколоночном формате (катриджи), дисковая ТФЭ, дисперсионная ТФЭ, магнитная ТФЭ, ТФЭ с молекулярно импринтированными полимерами и микроэкстракция в тонком пленочном слое [45, 52, 89, 93, 104, 151].

Процедура классического варианта ТФЭ в микроколоночном формате включает в себя несколько этапов: подготовка сорбента, загрузка пробы, промывка и элюирование аналита [151].

Дисковый формат ТФЭ используется прежде всего для быстрой очистки достаточно простых проб, а также в анализе водных растворов для концентрирования аналитов. Простая конструкция и небольшой объем сорбента обеспечивают высокую скорость потока и возможность для автоматизации процесса. Благодаря небольшому объему сорбента можно существенно сократить объем растворителя для элюирования по сравнению с

микрোকолончным форматом ТФЭ [102, 132]. Материалы на основе производных целлюлозы были исследованы в качестве подходящих сорбентов в ТФЭ на дисках [38].

Мембранные фильтры, включая нитроцеллюлозу и ацетилцеллюлозу, были применены для ТФЭ на дисках для анализа следовых количеств органических соединений, анионов и тяжелых металлов в различных средах [36, 90, 107, 121, 129, 133, 146, 147]. Например, количественное определение судана синего II проводили методом УФ-спектрофотометрии определения с использованием модифицированного мембранного фильтра на основе ацетилцеллюлозы [121].

Авторами [146] показана возможность применения мембран на основе ацетилцеллюлозы для сорбционно-люминесцентного определения пирена в водных средах.

Показана возможность модификации мембраны на основе диацетата целлюлозы пиромеллитовым ангидридом для дискового варианта ТФЭ ионов свинца из образцов питьевой воды [129]. Полученные образцы демонстрировали высокий уровень сорбционной емкости – 326,80 мг/г. Десорбцию ионов свинца проводили раствором азотной кислоты. Отмечено изменение цвета полученной мембраны с серого цвета на коричневый, что позволяет использовать ее для количественного денситометрического определения ионов свинца в питьевой воде.

Nabila et al. предложена методика пламенно-атомной адсорбционной спектрометрии для количественного определения соединений хрома в объектах окружающей среды после предварительного концентрирования на целлюлозных мембранах [133].

Известно применение ацетилцеллюлозных мембран, модифицированных линолевой кислотой, для экологического мониторинга природных источников воды [147]. Такие мембраны использовали для контроля содержания полициклических ароматических углеводородов и прогнозирования выживаемости макрофитов в озерах и реках.

Фильтровальная бумага, химически модифицированная полианилином или полипирролом, была использована в дисковом формате ТФЭ некоторых органохлорных пестицидов в пробах воды [107]. Для предложенных аналитических методик был показан линейный диапазон 5-250 мкг/л. Пределы обнаружения гептахлора, алдрин, дельдрин, эндрин и 4-дихлордифенилтрихлорэтана составили 0,39, 0,28, 0,47, 0,51 и 0,31 мкг/л соответственно. Предложенную аналитическую методику также использовали для анализа пестицидов, добавленных в морскую воду, со степенью извлечения от 77,4% до 102,7%.

В дисперсионной твердофазной экстракции сорбенты диспергируются в растворе, содержащем целевые аналиты, вместо упаковки их в микроколону, что позволяет избежать образования каналов в сорбенте. Сорбенты на основе производных целлюлозы нашли широкое применение в дисперсионном варианте ТФЭ [135, 145].

Авторами [135] получены образцы сорбентов на основе наночастиц целлюлозы для дисперсионной микро-ТФЭ наночастиц серебра с последующим их количественным определением в продуктах питания. Предложенная аналитическая методика имеет рабочий диапазон концентраций 25-800 мкг/л, предел обнаружения - 20 мкг/л, а относительное стандартное отклонение составляло менее 6%.

Известно применение дисперсионного варианта микро-ТФЭ на целлюлозном сорбенте для определения фенольных соединений прополиса [145]. Примечательно, что экстрагентами в данном варианте служили ионные жидкости – 1-додецил-3-метилимидазолия хлорид, 1-додецил-3-метилимидазолия бромид, 1-додецил-3-метилимидазолия нитрат, 1-гексил-3-метилимидазолия бромид и др., а саму процедуру экстракции проводили после предварительной ультразвуковой обработки анализируемой смеси. Идентификацию и количественное определение компонентов прополиса выполняли методом ВЭЖХ с масс-селективным детектированием. В оптимальных условиях предложенный метод показал хорошую линейность (r^2

$\geq 0,999$) для всех фенольных соединений с нижними пределами обнаружения в диапазоне 0,21-0,41 нг/мл. А степень извлечения пиноцембрина, хризина и галангина находилась в интервале от 82,74% до 97,88%.

Благодаря большому количеству свободных гидроксильных групп на поверхности целлюлозы, были проведены различные химические модификации для сорбции различных типов различных веществ из водных растворов. Основные пути модификации можно разделить на три категории: прямая химическая модификация гидроксильных групп на поверхности целлюлозного сорбента; полимерное покрытие поверхности целлюлозных волокон путем диспергирования производных целлюлозы в растворе мономера перед полимеризацией; изготовление нанокompозитов [39, 40, 41, 53, 56, 66, 67, 68, 72, 99, 123, 135, 136, 138].

Известна процедура функционализации целлюлозы с использованием оксолан-2,5-диона [100]. Полученный материал был использован для твердофазной экстракции ионов кадмия, свинца, меди, хрома и никеля и их количественного определения в питьевой воде. ТФЭ в микроколоночном формате с применением модифицированной целлюлозы позволила в 20 раз снизить предел количественного определения вышеуказанных металлов.

Mortada et al. предложили потенциометрическую методику анализа с предварительным концентрированием тяжелых металлов на наночастицах модифицированной целлюлозы [100]. Эта процедура основана на сорбции ионов меди, кадмия, ртути, свинца и алюминия на наночастицах целлюлозы, модифицированной фолиевой или галловой кислотами. Комплексообразование между ионами металлов и модифицированной целлюлозой было подтверждено потенциометрически.

Применение проводящих полимеров в комбинации с производными целлюлозы расширило возможности применения сорбентов такого типа [59]. Известно применение такого подхода в комбинации с полианилином или полипирролом для количественного определения диклофенака, мелоксикама и фенилбутазона в водных растворах [105, 108, 112].

Позднее Khan et al. разработали сорбенты на основе полиэфирсульфона и ацетилцеллюлозы, которые демонстрировали высокий уровень аффинности к 4-нитрофенолу [49].

Наноконпозиты представляют собой модификации целлюлозы, которые улучшают ее сорбционные характеристики путем добавления неорганических наноматериалов [60, 79, 98, 120, 123]. Известны наноконпозиты целлюлозы и оксида марганца для экстракции соединений хрома (III) из водных растворов [74]. Khan et al. получили целлюлозный наноконпозит, представляющий собой сокристаллы целлюлозы с оксидом циркония для селективной адсорбции соединений никеля (II) [140].

Металлоорганические каркасные структуры представляют собой новый класс гибридных материалов, объединяющих металлические ионы с органическими связующими посредством координационных связей [66, 103, 113, 117, 150]. Они обладают высокоупорядоченной кристаллической структурой, ультравысокой поверхностью, регулируемой внутренней функциональностью и отличной механической стабильностью, но с большим количеством мелких внутренних пор. Следовательно, эффективность использования металлоорганических каркасных структур значительно ограничена, поскольку доступна только внешняя поверхность, сопровождаемая ослабленной скоростью молекулярной диффузии и массопереноса между сорбатом и металлоорганическим каркасным полимером. Таким образом, изготовление их на жестких и пористых подложках представляет особый интерес, связанных с металлоорганическими каркасными структурами [107].

Известно получение сорбента для ТФЭ путем сшивки нанослоя карбоксиметилцеллюлозы на поверхности наноксида циркония глутаровым альдегидом [66]. Установлена сорбционная емкость полученных сорбентов при рН 2,0 – 680 мкмоль/г и при рН 7,0 – 1120 мкмоль/г для соединений трехвалентного хрома. Степень извлечения полученных сорбентов находилась в диапазоне 97,9-100,0%.

Целлюлозные микросферы, полученные из натуральной целлюлозы, являются макро-/мезопористыми структурами с высоким уровнем удельной поверхности, избыточной гидрофильностью, а также термической и химической стабильностью. Поэтому целлюлозные микросферы являются идеальными подложками для металл-органических каркасных структур в процессе их роста и синтеза композитных материалов [87].

Авторами [49] получены микросферы на основе полиэтилсульфона и целлюлозы. Полученные образцы использовали для экстракции 4-нитрофенола с последующим применением в качестве антибактериального агента. Сорбционная емкость полученного продукта составила 128,79 мг/г с высоким уровнем биологической активности.

В современной аналитической практике в ТФЭ широкое распространение получили магнитные наночастицы. Это развитие метода ТФЭ основано на использовании магнитных сорбентов, которые могут быть легко изолированы из образца с помощью внешнего магнита. Таким образом, в целом метод довольно прост, так как не требует центрифугирования или фильтрации для разделения магнитного материала от образца после экстракции [85, 86, 87, 88, 89, 97, 108, 141].

Из существующих магнитных материалов использование магнитных наночастиц на основе производных целлюлозы получили широкое распространение в вариантах магнитной ТФЭ, т.к. магнитные наночастицы на основе производных целлюлозы имеют избыточный отрицательный заряд на поверхности, что способствует электростатическим взаимодействиям и делает функционализацию поверхности сорбента достаточно простой. Магнитные наночастицы на основе производных целлюлозы использовались для ТФЭ ряда неорганических и органических экотоксикантов [85, 86, 87, 88].

Например, магнитные наночастицы на основе производных целлюлозы, покрытые гексафторофосфатом 1-бутил-3-метил-имидазолия через электростатические взаимодействия, использовали в качестве сорбентов в магнитном варианте ТФЭ для определения фторхинолонов и диклофенака в

объектах окружающей среды [68, 85]. Для обнаружения и количественного определения вышеуказанных аналитов использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым и флуоресцентным детектором с предварительной ТФЭ на целлюлозных магнитных наночастиц. Предложенные аналитические методики имели следующие характеристики: величина относительной стандартной ошибка находилась в диапазоне от 1,4% до 7,6%; предел обнаружения и количественного определения 3,2-7,2 и 11-24 мкг/л соответственно [86].

Молекулярно импринтированные полимеры, представляющие собой полимеры, полученные из функциональных мономеров и сшивающего агента вокруг молекул-шаблонов (темплатов), которые комплементарны по форме, размеру и функциональным группам целевым аналитам, привлекли широкое внимание благодаря своей предсказуемой структуре, специфичности распознавания и универсальному применению в различных областях [40, 50, 81, 94, 95].

В большинстве случаев, для получения молекулярно импринтированных полимеров используют технику, включающую сополимеризацию сшивающих компонентов и функциональных мономеров при наличии молекул-шаблонов. После экстракции молекул-шаблонов из участков связывания остаются селективные пористые структуры, благодаря чему эти сорбенты способны распознавать целевые молекулы по их уникальным размерам, химическим функциям и стереоструктуре [40, 50, 81, 94, 95, 111, 137, 138, 139, 154]. В настоящее время вариант микроколоночной ТФЭ с применением молекулярно импринтированных полимеров является наиболее передовым техническим решением [38].

Авторами [95] получен молекулярно импринтированный полимер на основе производных акриловой кислоты для ТФЭ флуконазола, миконазола, тиоконазола и секнидазола из лекарственных препаратов для их последующего количественного определения методом ВЭТСХ с масс-селективным детектированием. Предел количественного определения разработанной

методики составил менее $1,63 \times 10^{-10}$ мМ, с высокой степенью извлечения 91% и относительным стандартным отклонением $\pm 10\%$ ($n=9$).

Известно применение молекулярно импринтированных полимеров для ТФЭ 2,4,5-трихлорфеноксиуксусной и 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислот с последующим их масс-спектрометрическим определением в продуктах питания [94]. Предел обнаружения и предел количественного определения 2,4-кислоты дихлорфеноксиуксусной находился в диапазонах от 0,31 до 0,60 мкг/л и от 1,02 до 2,00 мкг/л соответственно; коэффициент детерминации составил более 0,99; степень извлечения находилась в интервале 92,5-116,9%

Разработаны несколько простых и быстрых методов ТФЭ с применением молекулярно импринтированных полимеров, прикрепленных к целлюлозным мембранам [81, 111].

Акбари-Адергани et al. [81] получили мембраны ацетата целлюлозы с привитыми меламинами-отпечатанными наносферами путем погружения мембраны в фотополимеризующийся раствор. Полученные мембраны показали более высокую экстрагирующую способность к ионам железа по сравнению с немеламинованными мембранами.

Авторами [111] получены образцы целлюлозных мембран с интегрированным в нее молекулярно импринтированным полимером с высоким значением фактора разделения по отношению к лизоциму – 23,08. Предполагается применение полученных мембран в очистке лизоцима в биологических средах.

Известно применение молекулярно импринтированных полимеров на целлюлозных мембранах для обнаружения и количественного определения бисфенола А в сложных матрицах [40]. Полученный аналитический комплекс использовали для получения высокочувствительного сенсора, основанного на пероксидазной активности наночастиц $ZnFe_2O_4$ с пределом обнаружения 6,18 нмоль/л.

Метод твердофазной микроэкстракции был представлен в 1990-х годах как метод, не требующий значительных объемов растворителей, в качестве

экологически более безопасной альтернативы традиционным техникам, таким как жидкостно-жидкостная экстракция и твердофазной экстракция [47].

Твердофазная микроэкстракция представляет собой метод, обеспечивающий изолирование и концентрирование аналитов на полимерном покрытии в течение одного этапа, тем самым облегчая обработку пробы. Тонкопленочная микроэкстракция была введена с целью улучшения показателей чувствительности [41, 43, 45, 48, 51, 76, 77, 92, 96, 102, 104, 116, 119, 122, 134, 144]. Это достигается путем распределения большего количества фазы извлечения в тонкую пленку толщиной до 100 мкм, что приводит к увеличению эффективной площади фазы извлечения, контактирующей с пробой [45]. Таким образом, тонкопленочная микроэкстракция обеспечивает не только более высокую чувствительность аналитической методики в целом, но и более высокую кинетику процесса.

Известно применение сорбента для твердофазной микроэкстракции на основе аптамера, иммобилизованного на целлюлозной бумаге Whatman, для последующего масс-спектрометрического определения кодеина в биологических жидкостях [130]. Иммобилизация была достигнута путем ковалентного связывания аминомодифицированного аптамера к альдегидным группам целлюлозы в присутствии кодеина.

Показано применение углеродных нанотрубок и наночастиц графена, иммобилизованных на ацетилцеллюлозных мембранах, для твердофазной микроэкстракции полициклических ароматических углеводородов с дальнейшим хроматографическим определением [96]. Экстракцию проводили путем погружения полученной мембраны (7 мм × 7 мм) в раствор пробы объемом 7,5 мл с последующей десорбцией метанолом. После оптимизации методики пробоподготовки предел количественного определения находился в диапазоне 0,02-0,09 нг/мл с относительным стандартным отклонением 1,4-7,8%; коэффициент концентрирования 54-100% достигался при степени извлечения 99-101%.

Kolev et al. [122] получили мембрану, содержащую 40% масс. N-, N-ди(2-этилгексил)аминоцарбонилметилглицин в качестве носителя, 30% масс. ацетата целлюлозы (СТА) в качестве основного полимера и 30% масс. диоктилфталата в качестве пластификатора. Полученная мембрана показала потенциал для разделения и предварительного концентрирования ионов кобальта из его слабокислотных растворов в присутствии ионов.

Известно применение твердофазной микроэкстракции с термальной десорбцией на кремниевых оптических волокнах [51]. Полученную аналитическую систему использовали для идентификации бензола, толуола, этилбензола, ксиленов и некоторых хлорсодержащих углеводородов.

Авторами [143] разработан недорогой и быстрый метод определения ванадия в различных объектах окружающей среды, используя оптический химический сенсор, содержащий комбинацию лиофилизированного кальмагита с хлоридом цетилпиридиния на ацетилцеллюлозной мембране.

Группой Mujawar [134] продемонстрирован быстрый и недорогой метод создания гидрофобной бумаги и ее потенциальное применение для определения ионов никеля в сточных водах. Металлоспецифичный реагент 1-(2-меркаптобензил)иминометилнафталин-2-ол был измельчен и физически распределен по поверхности бумаги, что позволило выполнить одноэтапное количественное определение никеля на вышеупомянутых субстратах.

Zhao et al. [149] разработали новый метод обнаружения свинца и кадмия в водных растворах на основе ацетилцеллюлозной мембраны, в которой сульфидные наноконпозиты, иммобилизированные на мембране, действовали как катализатор для реакции окрашивания серебром, что приводило к визуальному изменению цвета мембраны со светло-серого на черный.

Известно получение мембранного оптического датчика, сформированного путем физического включения в пластифицированную целлюлозную матрицу 2-(2-бензотиазолилазо)фенола, для количественного колориметрического определения урана в водных растворах [76].

Allafchian et al. [41] применили метод твердофазной микроэкстракции для извлечения иона никеля из водных матриц. Химически модифицированная фосфором целлюлозная фильтровальная бумага использовалась в качестве тонкопленочного экстрактора; тонкую пленку обрабатывали раствором диметилглиоксима; количественное содержание никеля устанавливали денситометрически.

Авторами [38, 40, 41, 77, 102, 119, 131, 134] неоднократно показана возможность модификации фильтровальной бумаги различных марок с различными наноматериалами (графеном, оксидом титана, оксидом цинка, силикагелем и др.) для комбинации их с хроматографическими методами анализа различных объектов аналитического контроля.

1.3. Методы анализа ароматических карбоновых кислот и их производных в комбинированных лекарственных препаратах

Известно применение различных химических и инструментальных методов анализа в количественном определении комбинированных лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные [6, 8, 20, 37, 46, 61, 64, 80, 82, 101, 114, 118, 124, 125, 126, 128, 153]. В современной аналитической практике анализа комбинированных лекарственных препаратов этой группы преобладают методы, связанные с разделением компонентов, например, высокоэффективная хроматография [82, 118, 124, 125, 126].

Авторами [101] предложена экологически-чистая методика количественного определения кислоты бензойной в совместном присутствии с озеноксацином в таблетках методом ВЭТСХ со смешанно-мицеллярной фазой, состоящей из 0,01 М раствора полиоксиэтиленлаурилового эфира (Brij-35), 0,15 М раствора додецилсульфата натрия и 0,02 М ацетата аммония в воде очищенной. Скорость потока подвижной фазы составляла 1 мл/мин, детектирование аналитов проводили при длине волны 235 нм. Диапазоны

рабочих концентраций составляли 1-10 и 10-100 мкг/мл для кислоты бензойной и озеноксаина соответственно.

Manikandan et.al. [114] предложена ВЭЖХ-ОФ методика количественного определения бензокаина и диклофенака в таблетках. Предел обнаружения и количественного определения составили 3,743 и 5,001 мкг для бензокаина и диклофенака соответственно; показана линейность методики в диапазоне концентраций бензокаина 5-30 мкг/мл и диклофенака 2-12 мкг/мл. Величина относительного стандартного отклонения не превышала 2%.

Известна ВЭЖХ-ОФ аналитическая методика количественного определения рутина и бензокаина в суппозиториях. Хроматографическое разделение проводили на колонке Apex ODS Jones Column 100 × 4,6 mm 5 μm HPLC-Column [126]. В качестве подвижной фазы использовали метанол - 10 mM раствор триэтиламина в воде очищенной, pH 3,0 (57:43, по объему); детектор – спектрофотометрический ($\lambda = 270$ нм). Концентрацию аналитов устанавливали по предварительно построенному градуировочному графику в диапазонах концентраций 6,0-14,0 и 1,5-3,5 мкг/мл для рутина и бензокаина соответственно. Величина относительного стандартного отклонения составила 1,05 и 0,95% при определении рутина и бензокаина соответственно.

Santoni et.al. [128] предложена методика спектрофотометрического определения прокаина и феназона в растворах для наружного применения, заключающаяся в предварительной хемометрической обработке УФ-спектров. Диапазон рабочих концентраций составил 2-9 мкг/мл для прокаина гидрохлорида и 10-40 мкг/мл для феназона, а относительное стандартное отклонение менее 1,8%.

Авторами [80] разработана ТСХ-методика со спектроденситометрическим окончанием количественного определения парабенов, сорбиновой и бензойной кислот в комбинированных лекарственных препаратах и продуктах питания. Указанные соединения разделяли на силикагеле с флуоресцентным индикатором в системах ацетон-этанол-водный раствор аммиака 28%-этилацетат (84:3:9:9) для определения

бензойной и сорбиновой кислот. Определение отражательной способности проводили *in situ* при длине волны при 228 нм для бензойной кислоты с использованием многоуровневых калибровочных кривых в диапазоне концентраций 0,2-2,5 и 2,5-12,5 мкг для сорбиновой и бензойной кислот соответственно. Проведена оценка правильности вышеуказанной методики: степень извлечения сорбиновой и бензойной кислот в комбинированных лекарственных препаратах составляли $98,19 \pm 0,87$ % и $98,36 \pm 0,57$ % соответственно.

Ahmad I. et.al. [46] предложена методика спектрофотометрического определения салициловой и бензойной кислот при их совместном присутствии в мазях с предварительной экстракцией 96% этиловым спиртом. Регистрацию оптической плотности проводили при двух длинах волн, т.е. 271 и 303 нм (раствор сравнения – 96% этиловый спирт). Величина относительного стандартного отклонения при определении каждого компонента не превышала 2%. Степень извлечения бензойной и салициловой кислот в мазях находилась в диапазоне от 99,5 до 101,3%.

В публикации [127] предложена методика спектрофотометрического определения кислоты ацетилсалициловой, парацетамола и кофеина в комбинированных таблетированных лекарственных формах с применением некоторых хемометрических подходов. Для количественного определения кислоты ацетилсалициловой, кофеина и парацетамола оптическую плотность регистрировали при аналитических длинах волн 241,5, 256 и 258,5 нм соответственно. Величина относительного стандартного отклонения при определении каждого компонента находилась в диапазоне 1,10-1,92%. Степень извлечения кислоты ацетилсалициловой находилась в диапазоне от 98,6 до 101,6%.

Авторами [37] предложен полярографический метод количественного определения бензокаина и прокаина в комбинированных лекарственных препаратах «Фарисил» (Alcala Pharma SL, Испания) и «Септолете Плюс» (KRKA dd, Словения). Метод заключается в обработке пробы оксоном с

последующей регистрацией вольтамперометрических характеристик продуктов реакции. Показана линейная зависимость величины тока восстановления от концентрации аналитов в диапазоне концентраций от 1×10^{-6} - 5×10^{-5} моль/л. Пределы обнаружения методики составили $5,6 \times 10^{-6}$ и $6,0 \times 10^{-6}$ моль/л для бензокаина и прокаина соответственно.

Рассмотрены основные методы анализа ароматических карбоновых кислот и их производных в комбинированных лекарственных препаратах. Установлено, что инструментальные хроматографические методы анализа являются основным методом количественного определения бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина в комбинированных лекарственных препаратах.

Таким образом, разработка и оценка возможностей применения в аналитической практике сорбентов на основе производных целлюлозы для ТФЭ ароматических карбоновых кислот и их производных является актуальной задачей специальности 3.4.2. «Фармацевтическая химия, фармакогнозия».

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

Объектами исследования являлись:

- образцы сорбентов для твердофазной экстракции на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы;

- фармацевтические субстанции: кислота бензойная (ФС.2.1.0040), кислота салициловая (ФС.2.1.0264), кислота ацетилсалициловая (ФС.2.1.0032), бензокаин (ФС.2.1.0634) и прокаин (ФС.2.1.0166);

- лекарственные препараты: «Ацербин» раствор для наружного применения, «Колломак» раствор для наружного применения, «Кофеин-бензоат натрия» 100 мг таблетки, «Аскофен УЛЬТРА» таблетки, «Цитрамон П» таблетки, «Меновазин» раствор для наружного применения, «Беллалгин» таблетки, «Белластезин» таблетки;

- структурные аналоги ароматических карбоновых кислот: кислота антраниловая (ГОСТ 11121-65), кислота п-аминобензойная (ТУ 6-09-3395-78), кислота 3-метилбензойная (ТУ 1-23-3455-08), кислота 4-метилбензойная (ТУ 5-24-1250-11), кислота фталевая (ГОСТ 4556-78), кислота п-нитробензойная (ТУ 6-14-4452-15), фенол (ТУ 2632-007-29483781-2008), п-нитрофенол (ТУ 6-09-3973-75), п-нитроанилин (ТУ 6-09-258-77), анилин (ГОСТ 5819-78), кислота 3-метоксибензойная (ТУ 6-09-08-1263-78), кислота 4-метоксибензойная (ТУ 6-09-2796-7), парацетамол (ФС.2.1.0154), сульфаниламид (ФС.2.1.0038.15), сульфацетамид (ФС.2.1.0182.18), кеторолак (ФС.3.1.0153.22), напроксеновая кислота (ФС.2.1.0138.18), фенолбензоат (98%, Merck 8.18121.0100, Германия), бензилбензоат (ФС.2.1.0063.18), спирт бензиловый (ГОСТ 8751-72).

2.2. Синтез сорбентов для твердофазной экстракции ароматических карбоновых кислот и их производных на основе производных целлюлозы

Оборудование:

- весы аналитические ВЛР-200;
- магнитная мешалка с подогревом;
- водяная баня;
- центрифуга.

Для синтеза образцов сорбентов для ТФЭ на основе гипромеллозы использованы следующие реактивы:

- гипромеллоза (HYPROMELLOSE 2208, Haihang Industry Co., Китай);
- этиловый эфир цианакриловой кислоты (99%, Haihang Industry Co., Китай);
- кислота хлористоводородная (квалификация «х.ч.», ООО «Реактив», РФ);
- натрия гидроксид (квалификация «х.ч.», ООО «Реактив», РФ).

Синтез сорбентов на основе гипромеллозы проводили по следующей методике: точную навеску анализируемого вещества/темплата и точную навеску гипромеллозы, растворяют в 50 мл 96%спирта этилового при нагревании, переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят этанолом до метки; к 10 мл полученного раствора прибавляют 40 мл воды очищенной и нагревают на водяной бане при температуре 100°C до завершения коагуляции; свежесосажденный коагулят переносят в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл воды очищенной, 0,1 мл 0,001 М раствор хлористоводородной кислоты и перемешивают в течение 15 мин; к полученной смеси прибавляют 1,8 г этилцианакрилата и перемешивают в течение 10 мин. Осадок отделяют центрифугированием при 5000 об/мин в течение 10 мин, промывают последовательно 100 мл этанола 96,6% и 100 мл раствора обеспечивающего ионизацию анализируемого вещества (раствор гидроксида натрия или кислоты хлористоводородной концентрации 0,1

моль/л) и сушат при комнатной температуре до постоянной массы и измельчают до размера частиц 1 мм.

Для синтеза образцов сорбентов для ТФЭ на основе этилцеллюлозы использованы следующие реактивы:

- этилцеллюлоза К-100 (Jinan Future Chemical Co., Китай);
- меди сульфат пентагидрата (квалификация «х.ч.», ООО «Реактив», РФ);
- натрия гидроксид (квалификация «х.ч.», ООО «Реактив», РФ).

Синтез сорбентов на основе этилцеллюлозы проводили по следующей методике: точную навеску этилцеллюлозы растворяют в 30 мл 95% спирта этилового при температуре 70-80°C (раствор А); 0,2 г меди сульфата пентагидрата растворяют в 30 мл воды очищенной и прибавляют 20 мл 1% свежеприготовленного раствора натрия гидроксида, полученный осадок отделяют от раствора центрифугированием при 4000 об/мин в течение 5 мин и промывают трижды последовательно 50 мл воды очищенной и 50 мл 95% спирта этилового; к полученному осадку прибавляют 50 мл раствора анализируемого вещества известной концентрации в 95% этиловом спирте и перемешивают при нагревании на водяной бане в течение 15 мин; надосадочную жидкость отделяют центрифугированием при 4000 об/мин в течение 5 мин (раствор Б); 30 мл раствора А и 20 мл раствора Б смешивают при нагревании на водяной бани и высушивают в сушильном шкафу при 40 °С до постоянной массы; полученную массу промывают последовательно 100 мл 1% раствора гидроксида натрия и 100 мл воды очищенной до отрицательной реакции на анализируемое вещество; полученный образец сорбента высушивают при комнатной температуре до постоянной массы и измельчают до размера частиц 1 мм.

2.3. Исследование функциональных и структурных свойств сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы

Оборудование:

- спектрофотометр СФ-56 (ООО «ОКБ СПЕКТР»);

- ИК Фурье-спектрометр Agilent Technologies Cary 630 FTIR (Agilent Technologies, США);
- вакуумная установка для ТФЭ на 12 мест VM12;
- электронный сканирующий микроскоп Hitachi SU-8000 (Hitachi, Япония);
- анализатор пористости Autosorb-1 (Quantochrome, США).

Исследование структурных характеристик сорбентов проводили методами ИК-спектроскопии, электронной микроскопии с полевой эмиссией и низкотемпературной адсорбции-десорбции азота.

ИК-спектроскопия с Фурье-преобразованием проводилась на спектрометре Agilent Cary 630 FTIR. ИК-спектры были зарегистрированы в режиме нарушенного полного внутреннего отражения в соответствии с методикой в диапазоне волновых чисел (волн) от 4000 см^{-1} до 650 см^{-1} [12]. Регистрацию и первичную обработку ИК-спектров проводили с помощью программного обеспечения Agilent Microlab PC Expert 1.0.0.7.

Микроструктуру образцов сорбентов изучали методом сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией на электронном микроскопе Hitachi SU8000. Съёмку изображений вели в режиме регистрации вторичных электронов при ускоряющем напряжении 2 кВ и рабочем расстоянии 8-10 мм. Морфология образцов исследовалась с учетом поправки на поверхностные эффекты напыления проводящего слоя [42]. Оптимизация аналитических измерений проводилась в соответствии с указанными требованиями [142]. Перед съёмкой образцы сорбентов помещали на поверхность алюминиевого столика диаметром 25 мм, фиксировали при помощи углеродной липкой ленты и напыляли на них проводящий слой (Au/Pd, 60/40) толщиной 5 нм при помощи метода магнетронного распыления, описанного ранее [142].

Порозиметрические характеристики образцов сорбентов: удельная поверхность, общий объем пор и средний диаметр пор устанавливали методом низкотемпературной адсорбции-десорбции азота с применением приближения Брунауэра-Эммета-Теллера на приборе Autosorb 1 с использованием

программного обеспечения Quantachrome AS1 Win. Перед измерением образцы сорбента выдерживали в вакууме при 50°C в течение 5 часов. Удельную поверхность рассчитывали методом Брунауэра-Эммета-Теллера (БЭТ); объем пор и средний размер пор рассчитывали методом Баррета-Джойнера-Халенды (БДХ) по изотерме адсорбции-десорбции азота [154].

Для определения сорбционной емкости образцов сорбентов применяли методику, включающая в себя этапы кондиционирования, нанесение раствора пробы, последовательном элюировании водой очищенной и раствором натрия гидроксида концентрацией 0,1 моль/л для бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот и раствором кислоты хлористоводородной концентрацией 0,1 моль/л для прокаина и бензокаина.

Методика: в колонку высотой 10 см и диаметром 1 см помещали 1 г (точная навеска) образца сорбента, кондиционировали 5 мл воды очищенной в течение 5 мин, помещали 5 мл раствора анализируемого вещества, элюировали 20 мл воды очищенной и 20 мл раствора, для бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот и раствором кислоты хлористоводородной концентрацией 0,1 моль/л для прокаина и бензокаина.

Регистрацию оптической плотности элюатов проводили на спектрофотометре СФ-56 (ООО «ОКБ СПЕКТР») при характерной аналитической длине волны в кювете с толщиной оптического слоя 1 см, раствор сравнения для бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот – раствор гидроксида натрия 0,1 моль/л; для прокаина и бензокаина – раствор кислоты хлористоводородной концентрацией 0,1 моль/л.

Количественное определение анализируемых веществ в элюате проводили методом УФ-спектрофотометрии; способ количественного расчета – абсолютная градуировка (градуировочный график). Характеристики градуировочных графиков представлены в приложении 1. Рабочие диапазоны концентраций в калибровочных растворах составляли: прокаин – 1,0-20,0 мкг/мл; бензокаин – 1,0-20,0 мкг/мл; кислота бензойная – 1,0-50,0 мкг/мл; кислота салициловая – 1,0-50,0 мкг/мл; кислота ацетилсалициловая – 1,0-50,0

мкг/мл; фенола 1,0-20,0 мкг/мл; кислота антраниловая – 1,0-50,0 мкг/мл; кислота п-аминобензойная – 5,0-50,0 мкг/мл; п-нитроанилин – 5,0-50 мкг/мл; п-нитрофенол – 5,0-50 мкг/мл.

Селективность образцов сорбентов определяли путем разделения модельных смесей, составы которых представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Составы модельных смесей для определения селективности сорбентов для ТФЭ

| Анализируемые вещества | Концентрация аналитов, мкг/мл | | |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| | Модельная смесь 1 | Модельная смесь 2 | Модельная смесь 3 |
| прокаин | 5 | 5 | 5 |
| бензокаин | 5 | 5 | 5 |
| кислота салициловая | 5 | 5 | 5 |
| кислота бензойная | 5 | 5 | 5 |
| кислота ацетилсалициловая | 5 | 5 | 5 |
| фенол | 5 | 10 | 50 |
| кислота антраниловая | 5 | 10 | 50 |
| кислота п-аминобензойная | 5 | 10 | 50 |
| кислота 3-метилбензойная | 5 | 10 | 50 |
| п-нитроанилин | 5 | 10 | 50 |
| п-нитрофенол | 5 | 10 | 50 |

Регистрацию УФ-спектров элюатов в диапазоне длин волн 200-400 нм. Идентификацию аналитов осуществляли по величине максимумов поглощения образцов сравнения в аналогичных условиях, представленных в приложении 2.

2.4. Разработка методик анализа лекарственных средств с применением сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы

В основе разработки методик количественного анализа лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, было определение параметров ТФЭ-разделения:

- определение варианта элюирования;
- элюентов, обеспечивающих десорбцию анализируемых веществ и их минимальных объемов (по анализируемым веществам);
- определение степени извлечения анализируемых веществ.

ТФЭ-разделение лекарственных препаратов обеспечивало возможность прямой УФ-спектрофотометрии при аналитических длинах волн целевых анализируемых веществ (приложение 2).

Проводили сравнительную метрологическую оценку аналитических методик с этапом твердофазной экстракции и методик, исключаящих данный этап по фармакопейному алгоритму [11]. Аналитические методики количественного определения, исключаящие этап ТФЭ (методики сравнения):

- спектрофотометрическое определение кислоты бензойной в лекарственных препаратах «Ацербин» и «Кофеин бензоат натрия» проводили после хемометрической обработки аналитического сигнала [124];
- спектрофотометрическое определение кислоты салициловой в препаратах «Ацербин» и «Колломак» проводили после хемометрической обработки аналитического сигнала [124];
- спектрофотометрическое определение кислоты ацетилсалициловой в лекарственных препаратах «Аскофен УЛЬТРА» и «Цитрамон П» проводили после хемометрической обработки аналитического сигнала [127];
- спектрофотометрическое определение бензокаина и прокаина в препарате «Меновазин» проводили после осаждения прокаина в виде периодида [8];

- спектрофотометрическое определение бензокаина в препарате «Беллалгин» и «Белластезин» проводили после реакции diazotирования с сульфаминовой кислотой в присутствии этилового эфира циануксусной кислоты [61].

Определение правильности и прецизионности разработанных аналитических методик количественного определения ароматических карбоновых кислот и их производных в комбинированных лекарственных препаратах проводили в соответствии с рекомендациями [11].

2.5. Расчет молекулярных дескрипторов ароматических карбоновых кислот и их структурных аналогов

Расчет молекулярных дескрипторов ароматических карбоновых кислот и их структурных аналогов проводили *in silico* с помощью библиотеки RDKit 20230903 на платформе KNIME 4.5.2 [115]. Основные группы дескрипторов: структурные и физико-химические, представлены в приложении 3.

Базовый набор дескрипторов включал следующие:

- коэффициент липофильности (SlogP) [152];
- коэффициент молекулярной рефракции (SMR) [152];
- общая площадь поверхности молекулы (LabuteASA) [69];
- площадь полярной поверхности молекулы (TPSA) [69];
- количество атомов-доноров водородной связи (NumHBD);
- количество атомов-акцепторов водородной связи (NumHBA);
- общее количество атомов (NumAtoms);
- количество подвижных (вращающихся) связей (NumRotatableBonds);
- количество амидных связей (NumAmideBonds);
- количество гетероатомов (NumHeteroAtoms);
- молекулярная масса (Mr) [152].

2.6. Статистическая обработка результатов исследования

Для статистической обработки полученных результатов использованы: методы вариационной статистики; корреляционный анализ и регрессионный анализ с применением KNIME 4.5.2 (KNIME GmbH, Германия) и «ChemMetr 1.0» [22].

Корреляционный анализ и регрессионный анализ применяли для исследования зависимостей:

- сорбционной емкости сорбентов для ТФЭ от характеристик анализируемых веществ (молекулярных дескрипторов);
- сорбционной емкости сорбентов для ТФЭ от их порозиметрических характеристик.

Математические модели сорбции на основе молекулярных дескрипторов и порозиметрических характеристик сорбентов получали с помощью модуля «Polynomial regression» платформы KNIME 4.5.2.

Приемлемую границу статистической значимости p для критериев Стьюдента устанавливали равной 0,05, для расчета F -критерия в оценке различий дисперсий – 0,01.

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК СОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ДЛЯ ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Первым этапом настоящей диссертационной работы было получение полимерных сорбентов на основе производных целлюлозы – гипромеллозы и этилцеллюлозы. Основным принципом «конструирования» сорбентов, направленным на обеспечение определенного уровня их селективности, было формирование активных центров связывания для целевых анализируемых веществ: бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, прокаина и бензокаина. Механизм формирования центров связывания для гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов был различным.

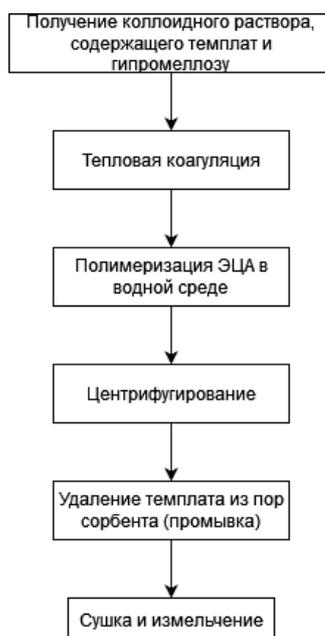


Рисунок 1 – Принципиальная схема получения сорбентов для твердофазной экстракции на основе гипромеллозы

Для получения сорбентов для твердофазной экстракции на основе гипромеллозы предложена схема, заключающаяся в растворении гипромеллозы и темплата (молекулы-шаблона) в воде очищенной, нагревании с последующей полимеризацией этилового эфира цианакриловой кислоты,

центрифугировании, промывке, сушке и измельчении полученного продукта (гипромеллозного сорбента) (рис. 1). Формирование активных центров связывания анализируемых веществ в сорбентах такого типа предположительно обеспечивают сами темплат: в процессе тепловой коагуляции гипромеллозы происходит структурирование участков связывания. В качестве темплатов использовались потенциальные анализируемые соединения, по отношению к которым сорбент должен проявлять селективность: бензойная, салициловая, ацетилсалициловая кислоты, бензокаин и прокаин.

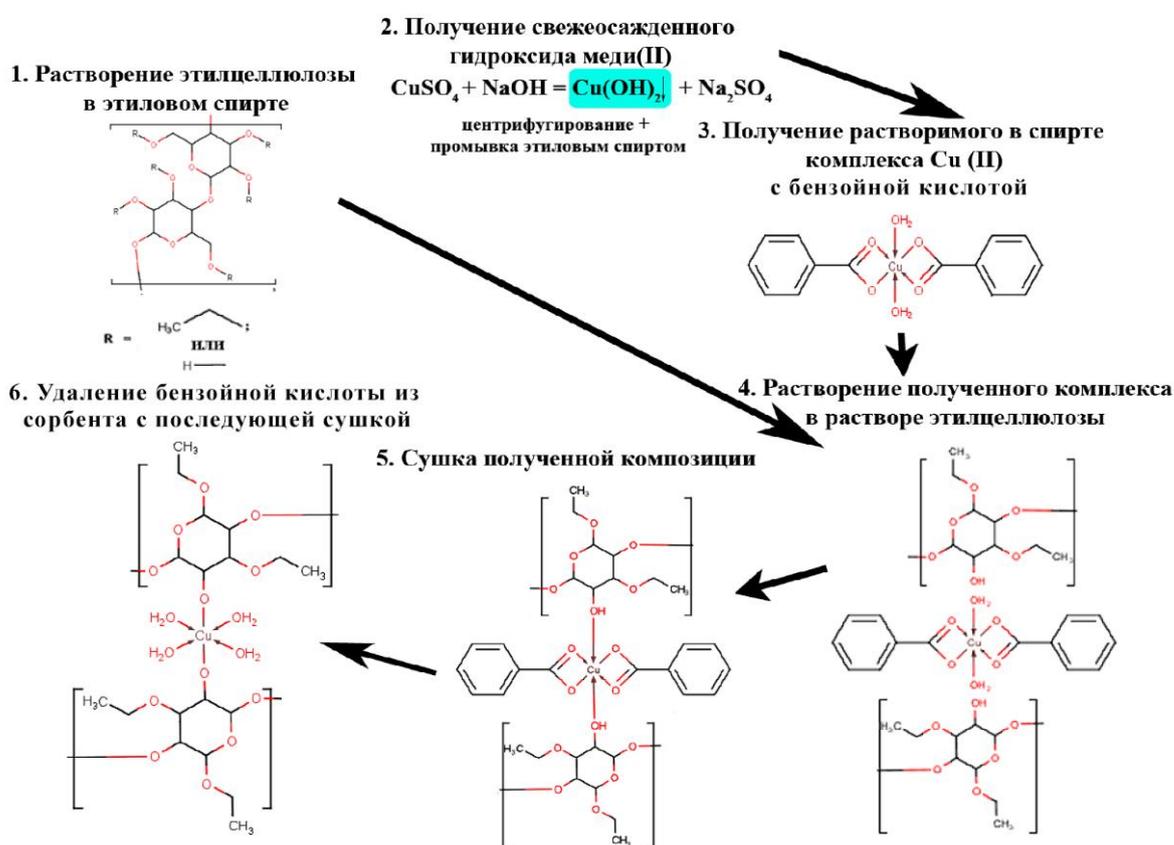


Рисунок 2 – Принципиальная схема получения этилцеллюлозных сорбентов на примере комплексного соединения меди с кислотой бензойной (темплат)

При получении сорбентов для твердофазной экстракции на основе этилцеллюлозы схема заключается в комплексообразовании иона меди с темплатом, формировании активных центров связывания с темплатом

посредством иммобилизации полученного комплекса на этилцеллюлозной матрице (за счет гидроксильных групп этилцеллюлозы), удалении темплата с поверхности сорбента промывкой с последующей сушкой и измельчением (рис. 2). Для этилцеллюлозных сорбентов формирование активных центров связывания с аналитом обеспечивается реакцией комплексообразования ионов меди с гидроксильными группами этилцеллюлозы и темплатом.

Важнейшими характеристиками полученных сорбентов являются удельная поверхность, общий объем пор и средний диаметр пор. Активные центры связывания сорбента с анализируемыми веществами формируются в процессе синтеза и локализуются в микро- или мезопорах.

Максимальные значения удельных поверхностей, общего объема пор и минимальные значения диаметра пор свидетельствуют о высокой плотности их «упаковки» в сорбенте и позволяют прогнозировать высокий уровень сорбционной емкости таких образцов в статическом и динамических режимах.

3.1. Методики синтеза сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы

Структуры основных компонентов для получения сорбентов – гипромеллозы, этилцеллюлозы и этилового эфира цианакриловой кислоты представлены на рисунке 3.

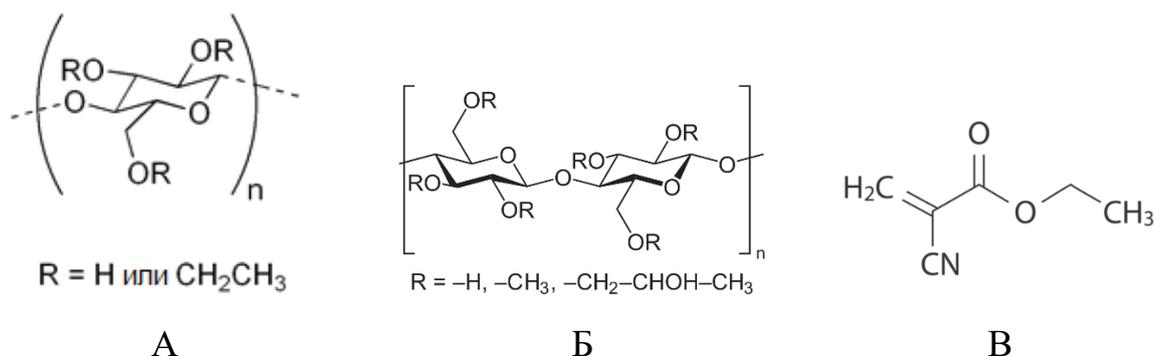


Рисунок 3 – Структурные формулы этилцеллюлозы (А), гипромеллозы (Б) и этилового эфира цианакриловой кислоты (В)

Для получения сорбентов на основе гипромеллозы ключевым этапом является получение коллоидного водного раствора гипромеллозы с малорастворимым темплатом и его тепловая коагуляция с последующей полимеризацией этилового эфира цианакриловой кислоты. За счет наличия как гидрофильного (свободные гидроксильные группы), так и гидрофобного (метоксильные и гидроксипропильные группы) фрагментов молекулы гипромеллозы формируются поры селективные к темплату. В процессе полимеризации этилцианакрилат формирует матрицу, обеспечивая удержание гипромеллозы в макропорах получаемого сорбента.

Для синтеза гипромеллозных сорбентов готовили водные коллоидные растворы (реакционные смеси), содержащие темплат и гипромеллозу в соотношениях, представленных в таблице 2.

Таблица 2 – Составы реакционных смесей для получения сорбентов на основе гипромеллозы

| Условное обозначение | Анализируемое вещество /темплат | Соотношение по массе темплата к гипромеллозе (масс. / масс.) | Массовая доля композиции темплата/гипромеллозы в реакционной смеси, % |
|----------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Г-БК-1-2 | Кислота бензойная | 1/1 | 2 |
| Г-БК-1/2-2 | | 1/2 | 2 |
| Г-БК-1/5-2 | | 1/5 | 2 |
| Г-БК-5/1-2 | | 5/1 | 2 |
| Г-БК-2/1-2 | | 2/1 | 2 |
| Г-БК-1-1 | | 1/1 | 1 |
| Г-БК-1/2-1 | | 1/2 | 1 |
| Г-БК-1/5-1 | | 1/5 | 1 |
| Г-БК-5/1-1 | | 5/1 | 1 |
| Г-БК-2/1-1 | | 2/1 | 1 |
| Г-БК-1-05 | | 1/1 | 0,5 |
| Г-БК-1/2-05 | | 1/2 | 0,5 |
| Г-БК-1/5-05 | | 1/5 | 0,5 |
| Г-БК-5/1-05 | | 5/1 | 0,5 |
| Г-БК-2/1-05 | | 2/1 | 0,5 |
| Г-СК-1-2 | | Кислота салициловая | 1/1 |
| Г-СК-1/2-2 | 1/2 | | 2 |

| | | | |
|-------------|-----------|------------------------------|-----|
| Г-СК-1/5-2 | | 1/5 | 2 |
| Г-СК-5/1-2 | | 5/1 | 2 |
| Г-СК-2/1-2 | | 2/1 | 2 |
| Г-СК-1-1 | | 1/1 | 1 |
| Г-СК-1/2-1 | | 1/2 | 1 |
| Г-СК-1/5-1 | | 1/5 | 1 |
| Г-СК-5/1-1 | | 5/1 | 1 |
| Г-СК-2/1-1 | | 2/1 | 1 |
| Г-СК-1-05 | | 1/1 | 0,5 |
| Г-СК-1/2-05 | | 1/2 | 0,5 |
| Г-СК-1/5-05 | | 1/5 | 0,5 |
| Г-СК-5/1-05 | | 5/1 | 0,5 |
| Г-СК-2/1-05 | | 2/1 | 0,5 |
| Г-АК-1-2 | | Кислота ацетилсалициловая | 1/1 |
| Г-АК-1/2-2 | 1/2 | | 2 |
| Г-АК-1/5-2 | 1/5 | | 2 |
| Г-АК-5/1-2 | 5/1 | | 2 |
| Г-АК-2/1-2 | 2/1 | | 2 |
| Г-АК-1-1 | 1/1 | | 1 |
| Г-АК-1/2-1 | 1/2 | | 1 |
| Г-АК-1/5-1 | 1/5 | | 1 |
| Г-АК-5/1-1 | 5/1 | | 1 |
| Г-АК-2/1-1 | 2/1 | | 1 |
| Г-АК-1-05 | 1/1 | | 0,5 |
| Г-АК-1/2-05 | 1/2 | | 0,5 |
| Г-АК-1/5-05 | 1/5 | | 0,5 |
| Г-АК-5/1-05 | 5/1 | | 0,5 |
| Г-АК-2/1-05 | 2/1 | 0,5 | |
| Г-Б-1-2 | Бензокаин | 1/1 | 2 |
| Г-Б-1/2-2 | | 1/2 | 2 |
| Г-Б-1/5-2 | | 1/5 | 2 |
| Г-Б-5/1-2 | | 5/1 | 2 |
| Г-Б-2/1-2 | | 2/1 | 2 |
| Г-Б-1-1 | | 1/1 | 1 |
| Г-Б-1/2-1 | | 1/2 | 1 |
| Г-Б-1/5-1 | | 1/5 | 1 |
| Г-Б-5/1-1 | | 5/1 | 1 |
| Г-Б-2/1-1 | | 2/1 | 1 |
| Г-Б-1-05 | | 1/1 | 0,5 |
| Г-Б-1/2-05 | | 1/2 | 0,5 |
| Г-Б-1/5-05 | | 1/5 | 0,5 |
| Г-Б-5/1-05 | | 5/1 | 0,5 |
| Г-Б-2/1-05 | 2/1 | 0,5 | |

| | | | |
|------------|---------|-----|-----|
| Г-П-1-2 | Прокаин | 1/1 | 2 |
| Г-П-1/2-2 | | 1/2 | 2 |
| Г-П-1/5-2 | | 1/5 | 2 |
| Г-П-5/1-2 | | 5/1 | 2 |
| Г-П-2/1-2 | | 2/1 | 2 |
| Г-П-1-1 | | 1/1 | 1 |
| Г-П-1/2-1 | | 1/2 | 1 |
| Г-П-1/5-1 | | 1/5 | 1 |
| Г-П-5/1-1 | | 5/1 | 1 |
| Г-П-2/1-1 | | 2/1 | 1 |
| Г-П-1-05 | | 1/1 | 0,5 |
| Г-П-1/2-05 | | 1/2 | 0,5 |
| Г-П-1/5-05 | | 1/5 | 0,5 |
| Г-П-5/1-05 | | 5/1 | 0,5 |
| Г-П-2/1-05 | | 2/1 | 0,5 |

Предложена унифицированная методика синтеза гипромеллозных сорбентов, отличающаяся концентрацией смеси «темплат-гипромеллоза» в коллоидном растворе и соотношением темплата и гипромеллозы в исходной смеси: навеску темплата (квалификации х.ч.) и гипромеллозы (ФС.2.1.0085.18 Гипромеллоза, тип замещения - 2208), растворяют в 50 мл этанола, переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят 96,6% спиртом этиловым до метки. К 10 мл полученного коллоидного раствора прибавляют 40 мл воды очищенной и нагревают на водяной бане при температуре 100°C до завершения коагуляции. Свежеосажденный коагулят переносят в колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 20 мл воды очищенной, 0,1 мл 0,001 М раствора кислоты хлористоводородной и перемешивают в течение 15 мин. К полученной смеси прибавляют 1,8 г этилового эфира цианакриловой кислоты (99%, Haihang Industry Co., Китай) при перемешивании в течение 10 мин. Осадок отделяют центрифугированием, измельчают до получения размера частиц 1 мм, промывают этанолом до отрицательной реакции на соответствующий темплат и высушивают при комнатной температуре до постоянной массы. Соответствующие образцы сравнения сорбентов получали параллельно в аналогичных условиях без добавления в реакционную среду темплатов. Полученные сорбенты представляют собой белый

мелкокристаллические порошки или тонкие пленки (толщиной до 1 мм) белого цвета без запаха.

На основании результатов исследования по синтезу сорбентов для твердофазной экстракции на основе гипромеллозы получен патент на изобретение «Способ получения селективного сорбента для твердофазной экстракции» (Патент RU 2765188 С1: заявл. 03.11.2020: опубликовано 26.01.2022 г.).

Предложенные нами принципы синтеза гипромеллозных сорбентов достаточно простые и методики получения легко воспроизводятся.

Следует отметить, что одним из этапов синтеза этилцеллюлозных сорбентов является получение комплексных соединений меди с соответствующим темплатами в спиртовой среде. Очевидно, что образование комплексных соединений меди с производными п-аминобензойной кислоты – прокаином, бензокаином невозможно без предварительной модификации их структуры – гидролиза до п-аминобензойной кислоты [78, 83]. Включение стадии гидролиза в методики синтеза сорбентов, а также в планируемые к разработке аналитические методики приведет к получению маловоспроизводимых результатов. По вышеуказанной причине этилцеллюлозные сорбенты для ТФЭ прокаина и бензокаина в данной работе не получали.

Для синтеза этилцеллюлозных сорбентов готовили спиртовые растворы, содержащие темплаты и этилцеллюлозу (ЭЦ) в соотношениях, представленных в таблице 3.

Предложена методика синтеза образцов этилцеллюлозных сорбентов, которые отличаются концентрацией темплатов и этилцеллюлозы в реакционной смеси: точную навеску этилцеллюлозы растворяли в 30 мл 95% спирта этилового при температуре 70-80°C (раствор А); 0,2 г меди сульфата пентагидрата растворяли в 30 мл воды очищенной и прибавляли 20 мл 1% свежеприготовленного раствора натрия гидроксида, полученный осадок отделяли от раствора центрифугированием при 4000 об/мин в течение 5 мин.

и промывали трижды последовательно 50 мл воды очищенной и 50 мл 95% спирта этилового; к полученному осадку прибавляли 50 мл раствора темплата известной концентрации в 95% этиловом спирте и перемешивали при нагревании на водяной бане в течение 15 мин; надосадочную жидкость отделяли центрифугированием при 4000 об/мин в течение 5 мин. (раствор Б); 30 мл раствора А и 20 мл раствора Б смешивали при нагревании на водяной бани и высушивали в сушильном шкафу при 40°С до постоянной массы; далее промывали последовательно 1% раствором натрия гидроксида и водой очищенной до отрицательной реакции на темплату.

Таблица 3 – Составы реакционных смесей для получения сорбентов на основе этилцеллюлозы

| Условное обозначение | Анализируемое вещество /темплат | Концентрация ЭЦ в реакционной смеси, % | Концентрация темплата в реакционной смеси, % |
|----------------------|---------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------|
| Э-БК-1-01 | Кислота бензойная | 1,7 | 0,1 |
| Э-БК-2-01 | | 3,3 | 0,1 |
| Э-БК-5-01 | | 6,7 | 0,1 |
| Э-БК-10-01 | | 10,0 | 0,1 |
| Э-БК-1-02 | | 1,7 | 0,2 |
| Э-БК-2-02 | | 3,3 | 0,2 |
| Э-БК-5-02 | | 6,7 | 0,2 |
| Э-БК-10-02 | | 10,0 | 0,2 |
| Э-БК-1-05 | | 1,7 | 0,5 |
| Э-БК-2-05 | | 3,3 | 0,5 |
| Э-БК-5-05 | | 6,7 | 0,5 |
| Э-БК-10-05 | | 10,0 | 0,5 |
| Э-БК-1-1 | | 1,7 | 1,0 |
| Э-БК-2-1 | | 3,3 | 1,0 |
| Э-БК-5-1 | | 6,7 | 1,0 |
| Э-БК-10-1 | | 10,0 | 1,0 |
| Э-СК-17-01 | Кислота салициловая | 1,7 | 0,1 |
| Э-СК-33-01 | | 3,3 | 0,1 |
| Э-СК-67-01 | | 6,7 | 0,1 |
| Э-СК-10-01 | | 10,0 | 0,1 |
| Э-СК-17-02 | | 1,7 | 0,2 |
| Э-СК-33-02 | | 3,3 | 0,2 |

| | | | |
|------------|------------------------------|------|-----|
| Э-СК-67-02 | | 6,7 | 0,2 |
| Э-СК-10-02 | | 10,0 | 0,2 |
| Э-СК-17-05 | | 1,7 | 0,5 |
| Э-СК-33-05 | | 3,3 | 0,5 |
| Э-СК-67-05 | | 6,7 | 0,5 |
| Э-СК-10-05 | | 10,0 | 0,5 |
| Э-СК-17-1 | | 1,7 | 1,0 |
| Э-СК-33-1 | | 3,3 | 1,0 |
| Э-СК-67-1 | | 6,7 | 1,0 |
| Э-СК-10-1 | | 10,0 | 1,0 |
| Э-АК-17-01 | Кислота ацетилсалициловая | 1,7 | 0,1 |
| Э-АК-33-01 | | 3,3 | 0,1 |
| Э-АК-67-01 | | 6,7 | 0,1 |
| Э-АК-10-01 | | 10,0 | 0,1 |
| Э-АК-17-02 | | 1,7 | 0,2 |
| Э-АК-33-02 | | 3,3 | 0,2 |
| Э-АК-67-02 | | 6,7 | 0,2 |
| Э-АК-10-02 | | 10,0 | 0,2 |
| Э-АК-17-05 | | 1,7 | 0,5 |
| Э-АК-33-05 | | 3,3 | 0,5 |
| Э-АК-67-05 | | 6,7 | 0,5 |
| Э-АК-10-05 | | 10,0 | 0,5 |
| Э-АК-17-1 | | 1,7 | 1,0 |
| Э-АК-33-1 | | 3,3 | 1,0 |
| Э-АК-67-1 | | 6,7 | 1,0 |
| Э-АК-10-1 | | 10,0 | 1,0 |

Соответствующие образцы сравнения этилцеллюлозных сорбентов (без темплатов) аналогичного состава получали параллельно в аналогичных условиях, но без добавления в реакционную среду темплатов.

Полученные образцы этилцеллюлозных сорбентов представляют собой белые мелкокристаллические порошки или тонкие пленки (толщиной до 1 мм) белого цвета без запаха.

Таким образом, получено 75 образцов гипромеллозных и 48 этилцеллюлозных сорбентов. Предполагаемый способ использования данных сорбентов – ТФЭ-разделение ароматических карбоновых кислот и их производных в микроколоночном варианте.

3.2. Исследование структурных характеристик сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы

Для полученных образцов сорбентов проведено исследование химического строения, макро- и микроструктуры. Исследование 75 образцов гипромеллозных сорбентов методом ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием показывает идентичность их структуры и структуры полиэтилцианакрилатной матрицы, что объясняется соотношением по массе этилового эфира цианакриловой кислоты к темплату в реакционной смеси равным 300/1.

В ИК-спектрах гипромеллозных сорбентов всех исследуемых образцов присутствуют ряд характерных полос поглощения: 768 (C-H), 946 (-OH), 1054 (C-O-C), 2816 (C≡N) см^{-1} .

На примере образца Г-СК-1-1 полученного гипромеллозного сорбента продемонстрировано наличие полиэтилцианакрилатной матрицы (рис. 4). Кроме того, ИК-спектры серии образцов, полученных в ходе эксперимента, позволяют выявить вклад гипромеллозы в спектр поглощения: в частности, отмечено наличие выраженного пика при 946 см^{-1} . Наличие гипромеллозы в полученных сорбентах также подтверждается химическим методом: качественной реакцией с раствором нингидрина в присутствии концентрированной серной кислоты [32].

Значимых различий в ИК-спектрах между сорбентами, приготовленными с применением разных темплатов, не наблюдается. Это означает, что молекулы темплатов не модифицируют химическую структуру сорбентов.

Среди характерных особенностей химической структуры полученных гипромеллозных сорбентов следует отметить:

- наличие полиэтилцианакрилатной матрицы;
- наличие гипромеллозы в порах сорбента.

Свободные гидроксильные группы гипромеллозы, метоксильные и гидроксипропильные группы в гипромеллозных сорбентах являются основными функциональными элементами, обеспечивающими взаимодействия сорбентов с ароматическими карбоновыми кислотами, прокаинам и бензокаином.

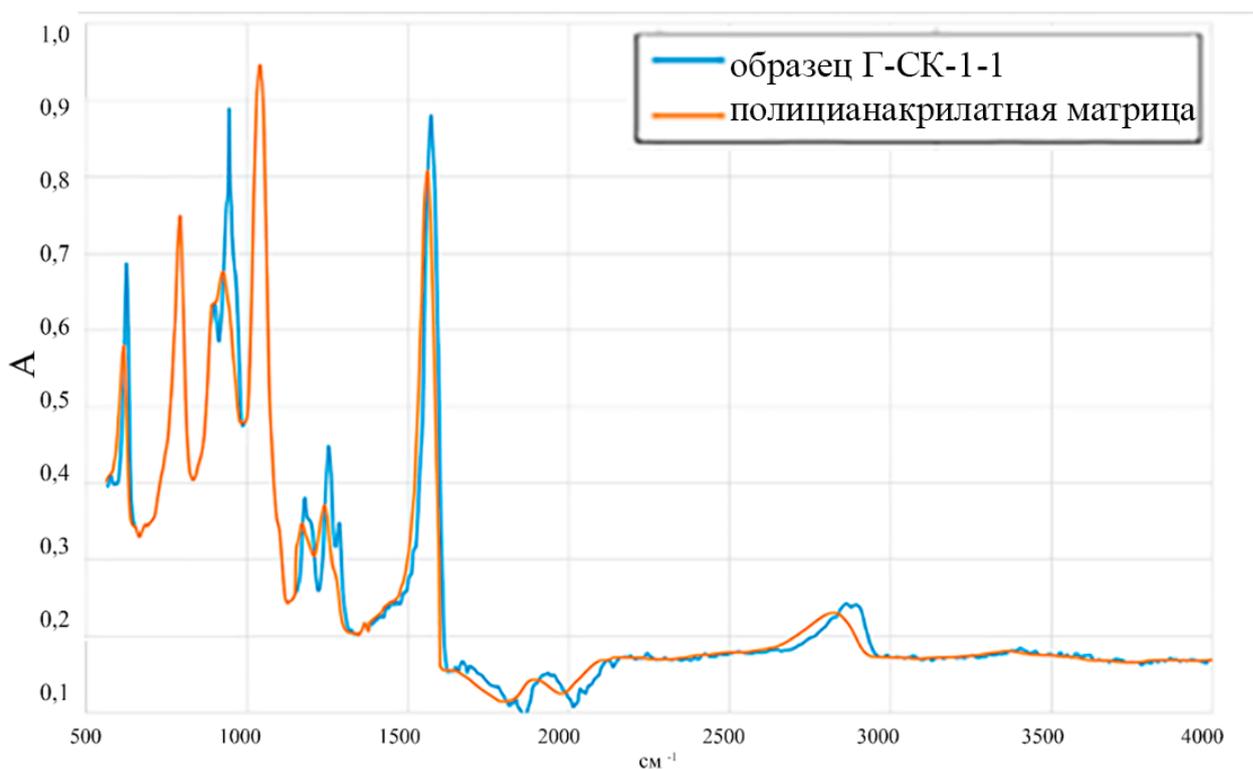


Рисунок 4 – ИК-спектр образца сорбента для твердофазной экстракции на основе гипромеллозы Г-СК-1-1

Особенностей химической структуры сорбентов на основе гипромеллозы позволяют предположить потенциальную возможность взаимодействие следующих механизмов нековалентного взаимодействия производных ароматических карбоновых кислот с сорбентом:

- гидрофобные взаимодействия (метоксильные и гидроксипропильные группы гипромеллозы);
- взаимодействия за счет образования водородных связей между сорбатом и сорбентом (свободные гидроксильные группы гипромеллозы);
- ван-дер-ваальсовы взаимодействия.

Полученные результаты ИК-спектрометрии для 48 образцов этилцеллюлозных сорбентов свидетельствуют об их полной идентичности структуре этилцеллюлозной матрицы (например, образец Э-СК-33-05). Для них характерны следующие полосы поглощения: 875 (-ОН), 1050 (С-О-С), 1375(С-Н), 1450(С=О), 2850, 2915 (-ОН), 2965 (-ОН) см⁻¹ (рис. 5).

Особенности химической структуры сорбентов для твердофазной экстракции на основе этилцеллюлозы позволяют предположить потенциальную возможность взаимодействия бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот с сорбентом по следующим механизмам:

- гидрофобные взаимодействия (этоксильные группы этилцеллюлозы);
- комплексообразование по донорно-акцепторному механизму (комплексное соединение иона меди с аналитом/темплатом);
- взаимодействия за счет образования водородных связей между аналитом/темплатом и сорбентом (гидроксильные группы этилцеллюлозы);
- ван-дер-ваальсовы взаимодействия.

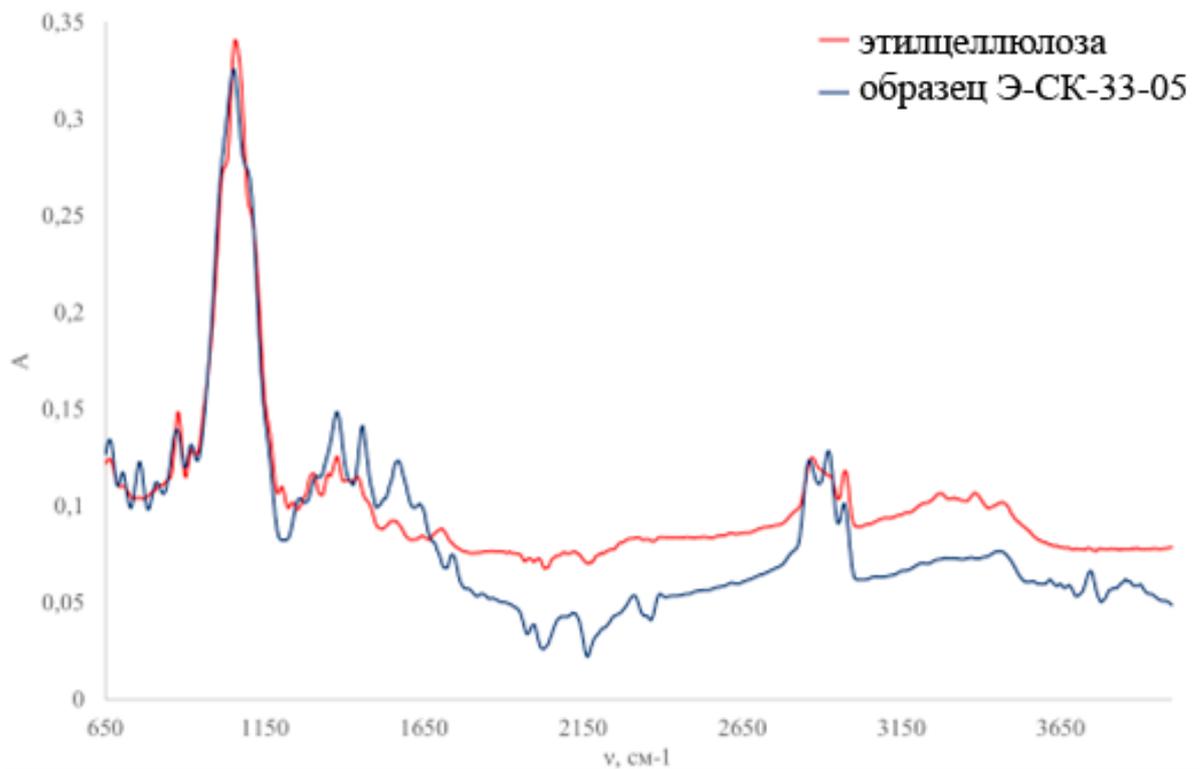


Рисунок 5 – ИК-спектр образца сорбента для твердофазной экстракции на основе этилцеллюлозы Э-СК-33-05

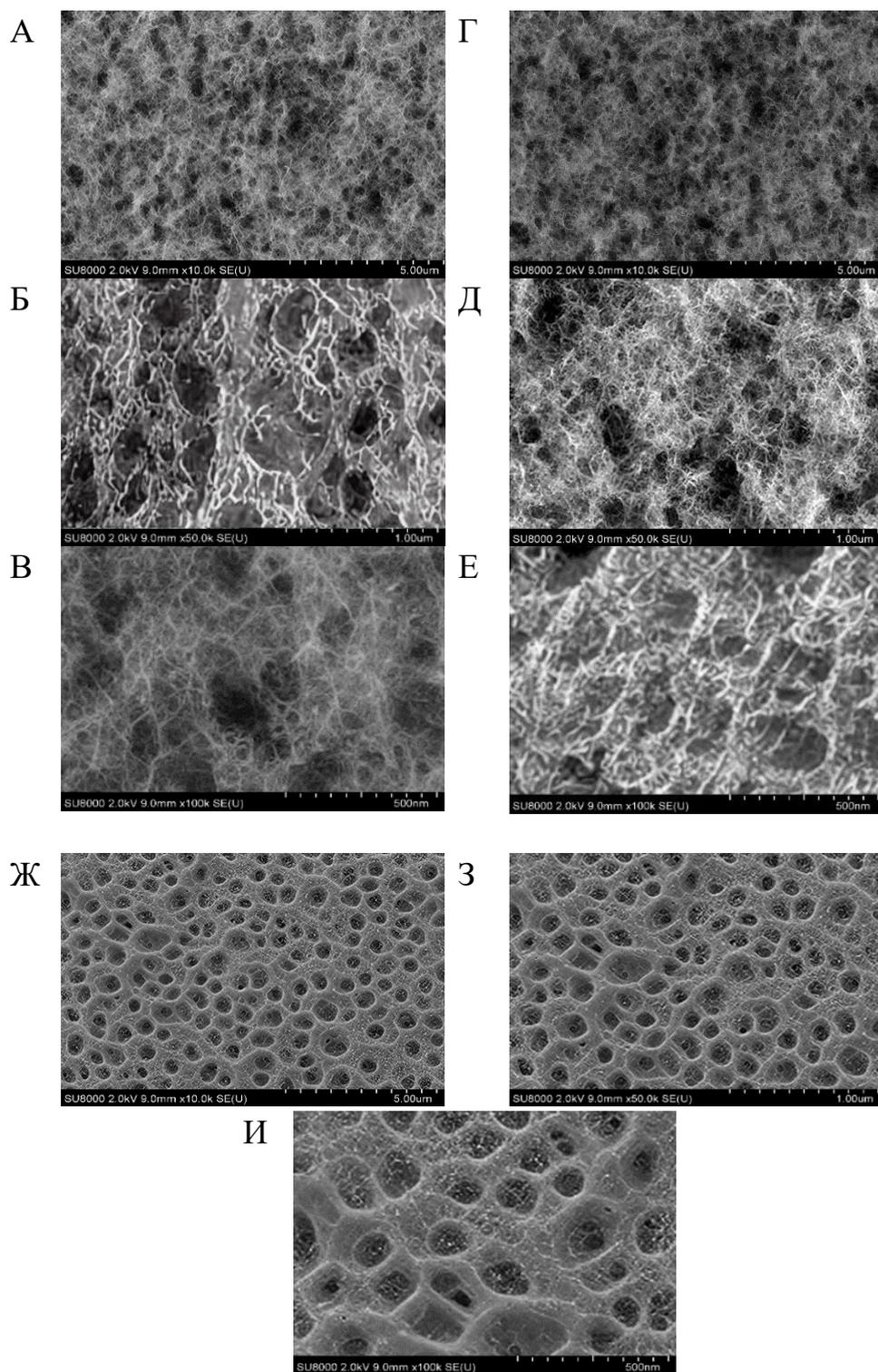


Рисунок 6 – Микрофотографии сорбентов для твердофазной экстракции на основе гипромеллозы: образец Г-БК-1-1 (А – увеличение $\times 10000$, Б – увеличение $\times 50000$, В – увеличение $\times 100000$); образец Г-СК-1-1 (Г – увеличение $\times 10000$, Д – увеличение $\times 50000$, Е – увеличение $\times 100000$) и образец сравнения (Ж – увеличение $\times 10000$, З – увеличение $\times 50000$, И – увеличение $\times 100000$)

Анализ поверхности исследуемых образцов сорбентов, выполненный методом сканирующей электронной микроскопии, подтверждает предположение об их пористой микроструктуре.

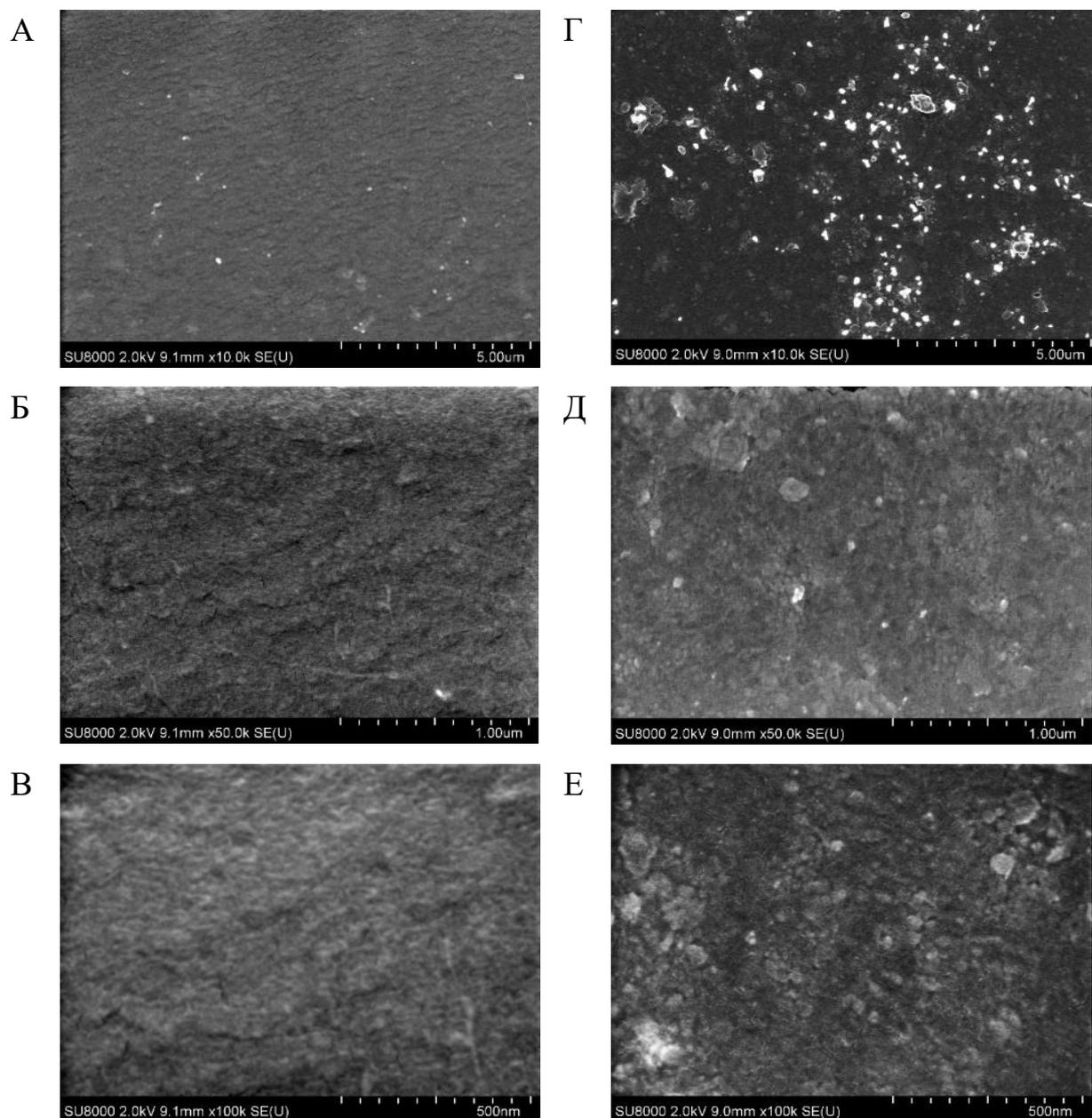


Рисунок 7 – Микрофотографии сорбентов для твердофазной экстракции на основе этилцеллюлозы: образец сравнения (А – увеличение $\times 10000$, Б – увеличение $\times 50000$, В – увеличение $\times 100000$) и Э-БК-1-1 (Г – увеличение $\times 10000$, Д – увеличение $\times 50000$, Е – увеличение $\times 100000$)

Для образцов гипромеллозных сорбентов характерно наличие большого количества однородных макропор с рваными краями, при этом образец

сравнения имеет достаточно однородную структуру с ровными краями. Таким образом, наличие молекул ароматических карбоновых кислот и их производных в качестве темплатов в реакционной смеси значительно влияет на микроструктуру полученных образцов. Предположительно, основной структурной единицей для таких сорбентов являются вторичные мезопоры, расположенные внутри макропор (рис. 6).

Для образцов этилцеллюлозных сорбентов характерно наличие большого количества мезопор с активными центрами связывания, вероятно формируемых по щелевому типу. Установлено, что структурной единицей этилцеллюлозных сорбентов являются мезопоры с размерами около 50 нм с ровными краями (рис. 7).

Полученные в ходе исследования структурные характеристики сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы позволяют предположить наиболее вероятные механизмы взаимодействия активных центров с ароматическими карбоновыми кислотами и их производными.

3.3. Порозиметрические характеристики сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы

Количественная характеристика пористости сорбентов осуществлялась с помощью порозиметрических характеристик.

Удельная площадь поверхности, объем пор, средний диаметр пор определены методом низкотемпературной сорбции/десорбции азота. Используются наиболее распространенные модели расчета: площадь поверхности – модель Брунауэра-Эммета-Теллера, общий объем пор и диаметр пор – модель Баррета-Джойнера-Халенды. Порозиметрические характеристики полученных образцов сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы представлены в таблицах 4 и 5.

Отмечено, что удельная площадь поверхности, средний объем пор и средний диаметр пор во всех образцах гипромеллозных сорбентов значительно

отличаются от образца сравнения. Данный факт подтверждает основную роль молекул темплатов в процессе формирования пор в сорбенте. Все полученные образцы сорбентов на основе гипромеллозы относятся к классу мезопористых, т.к. средний диаметр пор находится в диапазоне значений 2-100 нм.

Таблица 4 – Порозиметрические характеристики образцов гипромеллозных сорбентов

| Условное обозначение | Анализируемое вещество /темплат | Удельная поверхность сорбента, м ² /г | Общий объем пор, см ³ /г | Средний диаметр пор, нм |
|----------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Г-БК-1-2/1 | Кислота бензойная | 257,27 | 0,1065 | 5,38 |
| Г-БК-1/2-2/1 | | 252,48 | 0,1042 | 5,45 |
| Г-БК-1/5-2/1 | | 257,27 | 0,1065 | 5,20 |
| Г-БК-5/1-2/1 | | 256,27 | 0,1060 | 5,04 |
| Г-БК-2/1-2/1 | | 252,00 | 0,1040 | 5,36 |
| Г-БК-1-1 | | 265,58 | 0,1102 | 4,97 |
| Г-БК-1/2-1 | | 259,44 | 0,1075 | 5,20 |
| Г-БК-1/5-1 | | 258,33 | 0,1070 | 5,07 |
| Г-БК-5/1-1 | | 256,74 | 0,1062 | 5,23 |
| Г-БК-2/1-1 | | 254,29 | 0,1051 | 5,12 |
| Г-БК-1-1/2 | | 258,34 | 0,1070 | 4,99 |
| Г-БК-1/2-1/2 | | 257,43 | 0,1066 | 5,44 |
| Г-БК-1/5-1/2 | | 257,19 | 0,1064 | 5,15 |
| Г-БК-5/1-1/2 | | 255,80 | 0,1058 | 5,00 |
| Г-БК-2/1-1/2 | | 258,71 | 0,1071 | 5,49 |
| Г-СК-1-2/1 | Кислота салициловая | 252,31 | 0,1088 | 5,15 |
| Г-СК-1/2-2/1 | | 254,45 | 0,1098 | 5,12 |
| Г-СК-1/5-2/1 | | 257,11 | 0,1110 | 5,24 |
| Г-СК-5/1-2/1 | | 250,18 | 0,1079 | 5,25 |
| Г-СК-2/1-2/1 | | 250,64 | 0,1081 | 5,42 |
| Г-СК-1-1 | | 266,12 | 0,1147 | 5,02 |
| Г-СК-1/2-1 | | 256,80 | 0,1108 | 5,32 |
| Г-СК-1/5-1 | | 253,93 | 0,1096 | 5,17 |
| Г-СК-5/1-1 | | 253,32 | 0,1093 | 5,13 |
| Г-СК-2/1-1 | | 254,71 | 0,1099 | 5,48 |
| Г-СК-1-1/2 | | 255,87 | 0,1104 | 5,46 |
| Г-СК-1/2-1/2 | | 255,38 | 0,1102 | 5,29 |
| Г-СК-1/5-1/2 | | 256,61 | 0,1107 | 5,26 |

| | | | | |
|--------------|------------------------------|-----------|--------|--------|
| Г-СК-5/1-1/2 | | 251,33 | 0,1084 | 5,15 |
| Г-СК-2/1-1/2 | | 254,77 | 0,1099 | 5,47 |
| Г-АК-1-2/1 | Кислота ацетилсалициловая | 244,15 | 0,1276 | 5,33 |
| Г-АК-1/2-2/1 | | 248,72 | 0,1300 | 5,58 |
| Г-АК-1/5-2/1 | | 248,92 | 0,1301 | 5,59 |
| Г-АК-5/1-2/1 | | 244,94 | 0,1280 | 5,23 |
| Г-АК-2/1-2/1 | | 240,98 | 0,1260 | 5,42 |
| Г-АК-1-1 | | 249,57 | 0,1304 | 5,12 |
| Г-АК-1/2-1 | | 242,22 | 0,1266 | 5,45 |
| Г-АК-1/5-1 | | 240,59 | 0,1258 | 5,22 |
| Г-АК-5/1-1 | | 246,20 | 0,1287 | 5,45 |
| Г-АК-2/1-1 | | 248,45 | 0,1298 | 5,21 |
| Г-АК-1-1/2 | | 244,56 | 0,1279 | 5,45 |
| Г-АК-1/2-1/2 | | 240,90 | 0,1259 | 5,27 |
| Г-АК-1/5-1/2 | | 243,31 | 0,1272 | 5,25 |
| Г-АК-5/1-1/2 | | 247,28 | 0,1292 | 5,29 |
| Г-АК-2/1-1/2 | | 241,58 | 0,1263 | 5,58 |
| Г-Б-1-2/1 | | Бензокаин | 245,81 | 0,1385 |
| Г-Б-1/2-2/1 | 237,87 | | 0,1344 | 5,49 |
| Г-Б-1/5-2/1 | 237,66 | | 0,1342 | 5,48 |
| Г-Б-5/1-2/1 | 235,71 | | 0,1332 | 5,54 |
| Г-Б-2/1-2/1 | 220,06 | | 0,1241 | 5,69 |
| Г-Б-1-1 | 255,50 | | 0,1433 | 5,32 |
| Г-Б-1/2-1 | 232,82 | | 0,1316 | 5,65 |
| Г-Б-1/5-1 | 245,44 | | 0,1384 | 5,58 |
| Г-Б-5/1-1 | 251,73 | | 0,1415 | 5,67 |
| Г-Б-2/1-1 | 220,42 | | 0,1243 | 5,49 |
| Г-Б-1-1/2 | 230,40 | | 0,1302 | 5,48 |
| Г-Б-1/2-1/2 | 221,25 | | 0,1248 | 5,51 |
| Г-Б-1/5-1/2 | 242,84 | | 0,1370 | 5,45 |
| Г-Б-5/1-1/2 | 237,00 | | 0,1339 | 5,61 |
| Г-Б-2/1-1/2 | 237,89 | | 0,1344 | 5,49 |
| Г-П-1-2/1 | Прокаин | | 234,33 | 0,1540 |
| Г-П-1/2-2/1 | | 232,09 | 0,1527 | 6,43 |
| Г-П-1/5-2/1 | | 242,08 | 0,1581 | 6,49 |
| Г-П-5/1-2/1 | | 239,84 | 0,1570 | 6,40 |
| Г-П-2/1-2/1 | | 235,23 | 0,1545 | 6,64 |
| Г-П-1-1 | | 250,71 | 0,1625 | 6,20 |
| Г-П-1/2-1 | | 243,26 | 0,1588 | 6,53 |
| Г-П-1/5-1 | | 235,96 | 0,1549 | 6,69 |
| Г-П-5/1-1 | | 230,61 | 0,1519 | 6,42 |
| Г-П-2/1-1 | | 235,26 | 0,1545 | 6,43 |
| Г-П-1-1/2 | | 238,03 | 0,1560 | 6,67 |

| | | | | |
|-------------------|--------------|--------|--------|------|
| Г-П-1/2-1/2 | | 242,86 | 0,1586 | 6,49 |
| Г-П-1/5-1/2 | | 242,99 | 0,1586 | 6,59 |
| Г-П-5/1-1/2 | | 242,36 | 0,1583 | 6,57 |
| Г-П-2/1-1/2 | | 233,95 | 0,1537 | 6,41 |
| Образец сравнения | без темплата | 10,23 | 0,0510 | 3,20 |

Образцы сорбентов Г-БК-1-1, Г-СК-1-1, Г-АК-1-1, Г-Б-1-1, Г-П-1-1 имеют максимальные значения удельных поверхностей, общего объема пор и минимальные значения диаметра пор, что свидетельствует о высокой плотности «упаковки» пор в полимерной структуре и позволяет прогнозировать максимальный уровень сорбционной емкости данных образцов сорбентов.

Таблица 5 – Порозиметрические характеристики образцов этилцеллюлозных сорбентов

| Условное обозначение | Анализируемое вещество /темплата | Удельная поверхность сорбента, м ² /г | Общий объем пор, см ³ /г | Средний диаметр пор, нм |
|----------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Э-БК-1-01 | Кислота бензойная | 7,60 | 0,1050 | 39,7753 |
| Э-БК-2-01 | | 8,21 | 0,1599 | 40,3221 |
| Э-БК-5-01 | | 8,25 | 0,1594 | 38,4305 |
| Э-БК-10-01 | | 7,68 | 0,1590 | 37,2704 |
| Э-БК-1-02 | | 9,56 | 0,1527 | 39,6275 |
| Э-БК-2-02 | | 9,33 | 0,1652 | 38,0832 |
| Э-БК-5-02 | | 11,16 | 0,1568 | 38,4305 |
| Э-БК-10-02 | | 10,10 | 0,1643 | 37,4699 |
| Э-БК-1-05 | | 12,50 | 0,1683 | 38,7039 |
| Э-БК-2-05 | | 11,02 | 0,1602 | 37,8320 |
| Э-БК-5-05 | | 11,58 | 0,1593 | 36,9083 |
| Э-БК-10-05 | | 11,21 | 0,1513 | 40,2039 |
| Э-БК-1-1 | | 12,40 | 0,1957 | 34,7679 |
| Э-БК-2-1 | | 12,16 | 0,1722 | 36,9822 |
| Э-БК-5-1 | | 11,24 | 0,1593 | 40,5659 |
| Э-БК-10-1 | 11,62 | 0,1559 | 39,4786 | |
| Э-СК-17-01 | Кислота салициловая | 12,13 | 0,1840 | 47,3867 |
| Э-СК-33-01 | | 13,54 | 0,1613 | 46,7114 |
| Э-СК-67-01 | | 18,24 | 0,1846 | 49,3374 |

| | | | | |
|----------------------|--------------|------------------------------|---------|---------|
| Э-СК-10-01 | | 14,60 | 0,1744 | 47,3089 |
| Э-СК-17-02 | | 13,83 | 0,1741 | 48,8035 |
| Э-СК-33-02 | | 10,79 | 0,1547 | 47,5252 |
| Э-СК-67-02 | | 10,45 | 0,1615 | 46,8226 |
| Э-СК-10-02 | | 14,49 | 0,1853 | 48,4164 |
| Э-СК-17-05 | | 18,41 | 0,1618 | 46,1074 |
| Э-СК-33-05 | | 19,56 | 0,1992 | 44,0390 |
| Э-СК-67-05 | | 19,04 | 0,1808 | 49,1114 |
| Э-СК-10-05 | | 11,99 | 0,1554 | 48,9679 |
| Э-СК-17-1 | | 11,01 | 0,1766 | 46,8205 |
| Э-СК-33-1 | | 11,05 | 0,1775 | 49,7810 |
| Э-СК-67-1 | | 14,16 | 0,1674 | 45,3128 |
| Э-СК-10-1 | | 13,55 | 0,1856 | 48,3272 |
| Э-СК-17-01 | | Кислота ацетилсалициловая | 22,26 | 0,1900 |
| Э-АК-33-01 | 23,00 | | 0,1975 | 52,753 |
| Э-АК-67-01 | 19,51 | | 0,1158 | 51,3723 |
| Э-АК-10-01 | 21,52 | | 0,1806 | 52,1934 |
| Э-АК-17-02 | 23,99 | | 0,1911 | 55,921 |
| Э-АК-33-02 | 22,76 | | 0,1827 | 54,6157 |
| Э-АК-67-02 | 21,74 | | 0,1789 | 57,5208 |
| Э-АК-10-02 | 21,34 | | 0,1088 | 56,0948 |
| Э-АК-17-05 | 20,41 | | 0,1983 | 54,9491 |
| Э-АК-33-05 | 24,50 | | 0,2198 | 50,7515 |
| Э-АК-67-05 | 23,02 | | 0,1959 | 54,4621 |
| Э-АК-10-05 | 19,30 | | 0,1909 | 51,4484 |
| Э-АК-17-1 | 19,54 | | 0,0807 | 55,7984 |
| Э-АК-33-1 | 20,42 | | 0,0997 | 55,2424 |
| Э-АК-67-1 | 22,94 | | 0,0956 | 56,4039 |
| Э-АК-10-1 | 19,52 | 0,0290 | 52,8566 | |
| Образец сравнения | Без темплата | 2,22 | 0,051 | 4,2455 |

Все порозиметрические характеристики этилцеллюлозных сорбентов значительно отличаются от аналогичных показателей образца сравнения. Следовательно, образование комплексных соединений меди с ароматическими карбоновыми кислотами определяет процесс формирования пор сорбента. Все образцы сорбентов на основе этилцеллюлозы также относятся к классу мезопористых сорбентов.

Образцы сорбентов Э-БК-1-1, Э-СК-33-05, Э-АК-33-05 имеют максимальные значения удельных поверхностей, общего объема пор и

наименьшие значения диаметра пор, что говорит о высокой плотности «упаковки» пор, влиянии комплексообразования меди с веществами и потенциально высоком уровне сорбционной емкости данных образцов сорбентов.

Общий объем пор сорбентов на основе гипромеллозы находится в диапазоне значений от 0,1040 до 0,1625 см³/г. При этом средний диаметр пор для гипромеллозных сорбентов составляет 5,58 нм, а для этилцеллюлозных сорбентов – 46,72 нм. Таким образом, полученные образцы сорбентов имеют однородную поверхность и относительно невысокие значения удельной площади поверхностей: 220,06-266,12 м²/г – для образцов на основе гипромеллозы и 7,60-24,50 м²/г – для образцов на основе этилцеллюлозы.

Таблица 6 – Сравнение порозиметрических характеристик различных типов сорбентов и сорбентов на основе производных целлюлозы

| Порозиметрические характеристики | DIAION HP20 | CLEAN UP® C18 | MIP | Э-СК-33-05 | Г-СК-1-1 |
|-------------------------------------------------|-------------|---------------|------|------------|----------|
| Удельная площадь поверхности, м ² /г | 690 | 480 | 72 | 19,56 | 255,50 |
| Общий объем пор, см ³ /г | 1,30 | 0,77 | 0,11 | 0,20 | 0,14 |
| Средний диаметр пор, нм | 29,0 | 6,0 | 66,0 | 44,04 | 5,32 |
| Источник | [65] | [57] | [94] | | |

Для оценки порозиметрических характеристик полученных сорбентов приведены примеры аналогичных характеристик для сорбентов, используемых в химическом анализе различных объектов аналитического контроля (табл. 6). По величине порозиметрических характеристик полученные образцы занимают промежуточное место между классическими

обращенно-фазными сорбентами на основе силикагеля и молекулярно-импринтированными полимерами на основе производных акриловой кислоты.

Распределение пор по диаметру для образцов, имеющих максимальный уровень «упаковки» говорит о преобладании мезопор в структуре сорбентов как в случае сорбентов на основе гипромеллозы, так и сорбентов на основе этилцеллюлозы, вне зависимости от химической структуры темплата. Это является одним из критериев выбора образцов сорбентов для последующего использования в химическом анализе (рис.8).

Для образцов гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов характерно наличие выраженных петель гистерезиса, что объясняется наличием капиллярной конденсации в порах сорбента (рис. 9 и 10). Для полученных образцов сорбентов характерен тип IV с петлями типов H3, что подтверждает их мезопористую структуру. В образцах сравнения петли гистерезиса практически не наблюдаются.

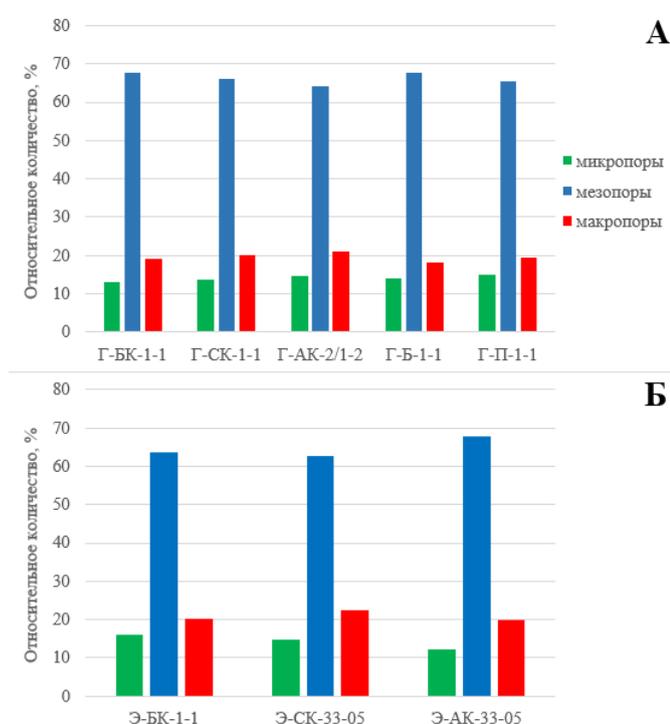


Рисунок 8 –Распределение пор по размерам для образцов сорбентов с максимальным уровнем «упаковки» пор: на основе гипромеллозы Г-БК-1-1, Г-СК-1-1, Г-АК-1-1, Г-Б-1-1, Г-П-1-1 (А) и на основе этилцеллюлозы Э-БК-1-1, Э-СК-33-05, Э-АК-33-05 (Б)

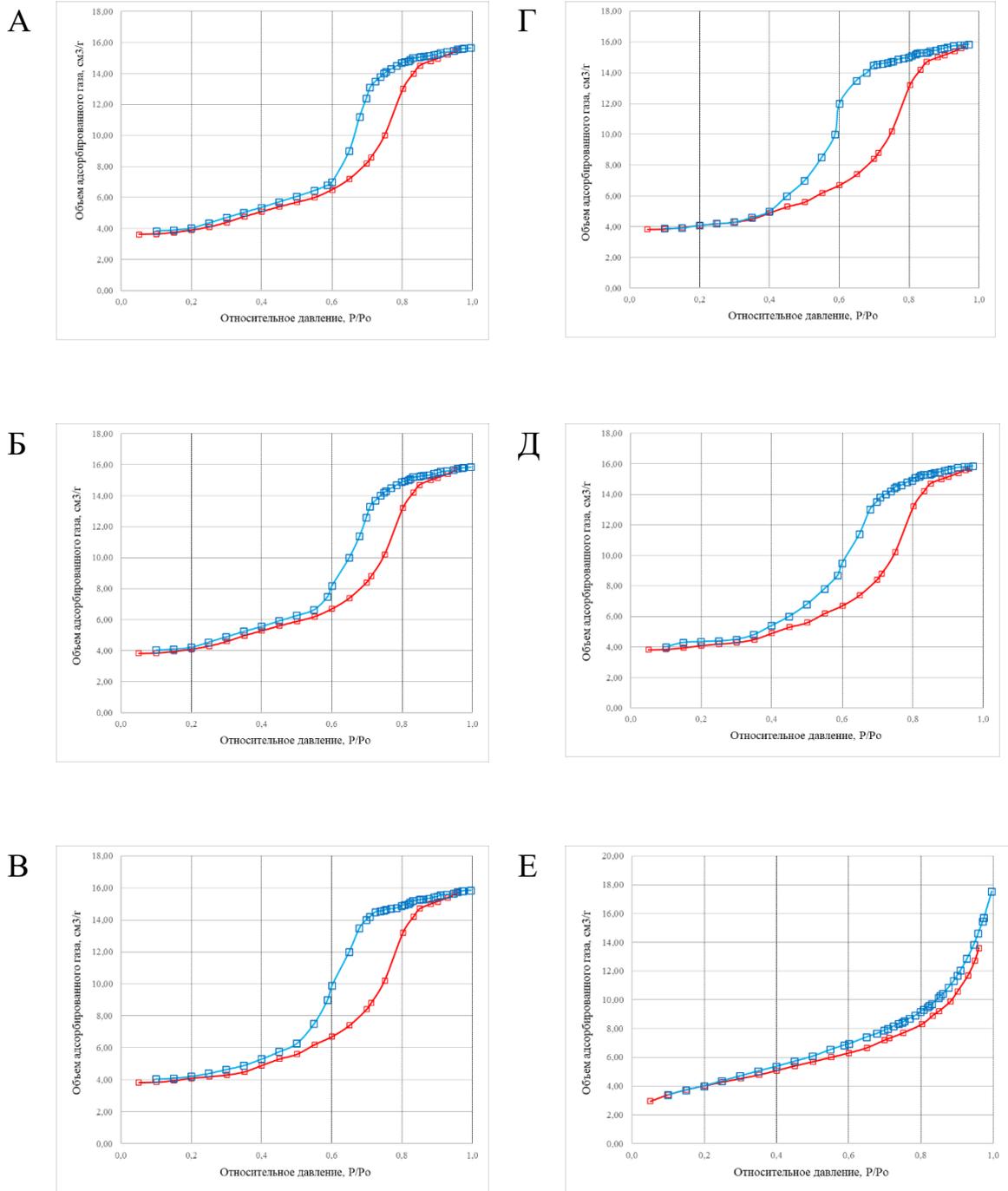


Рисунок 9 – Изотермы адсорбции-десорбции азота для образцов сорбентов на основе гипромеллозы: Г-БК-1-1 (А), Г-СК-1-1 (Б), Г-АК-1-1 (В), Г-Б-1-1 (Г), Г-П-1-1 (Д), образца сравнения (Е)

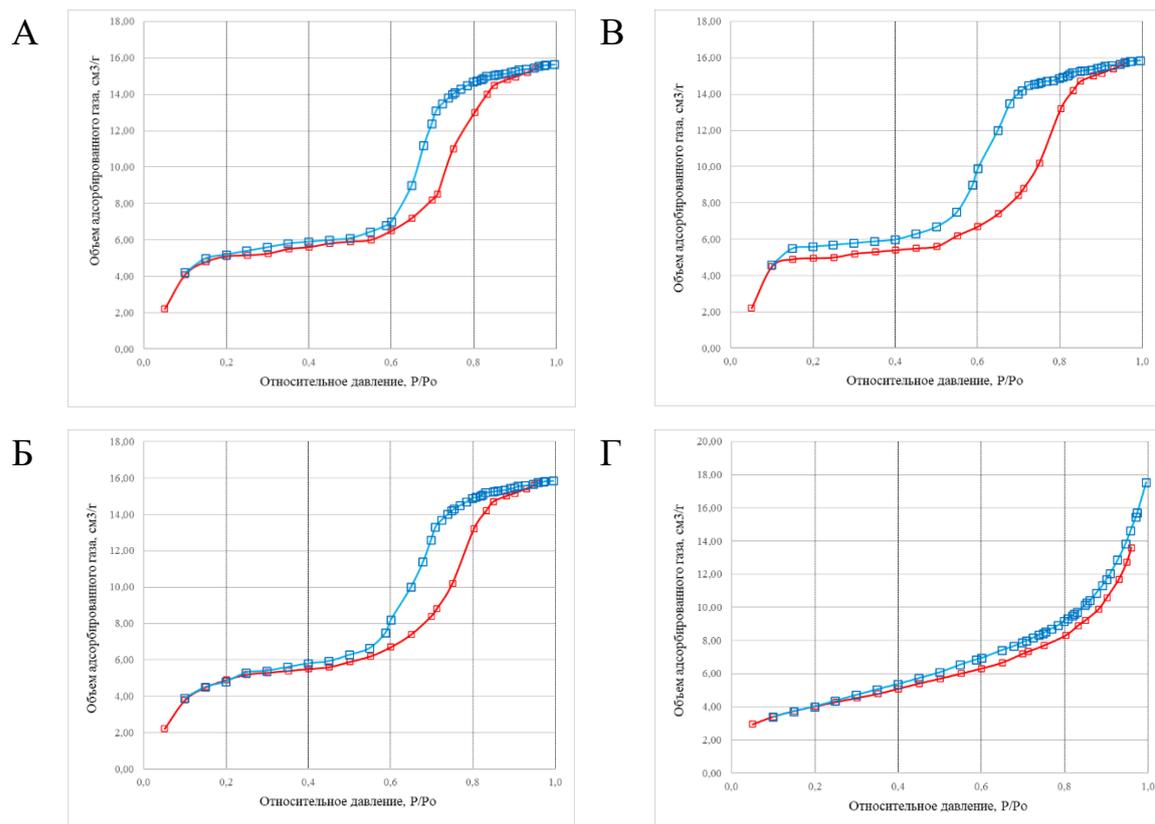


Рисунок 10 – Изотермы адсорбции-десорбции азота образцов сорбентов на основе этилцеллюлозы: Э-БК-1-1 (А), Э-СК-33-05 (Б), Э-АК-33-05 (В), образец сравнения (Г)

Выгнутый характер начального участка изотерм этилцеллюлозных сорбентов, в отличие от вогнутых начальных участков изотерм гипромеллозных сорбентов, говорит о наличии сильных координационных взаимодействий «ион меди-темплат». Малые значения удельных площадей поверхностей этилцеллюлозных сорбентов свидетельствуют о малом количестве пор, формируемых вероятно по щелевому типу. Значимых различий между изотермами образцов сорбентов на основе этилцеллюлозы, полученных с применением различных темплатов – бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот не наблюдали.

Выводы по главе 3

1. Предложен способ получения сорбентов на основе гипромеллозы для ТФЭ ароматических карбоновых кислот и их производных: бензойной,

салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина; а также на основе этилцеллюлозы для ТФЭ кислот бензойной, салициловой, ацетилсалициловой. При получении сорбентов на основе гипромеллозы формирование активных центров связывания осуществляется путем применения соответствующих молекул-шаблонов (темплатов). В основе способа получения этилцеллюлозных сорбентов лежит реакция комплексообразования ионов меди с анализируемыми ароматическими кислотами. Полученные сорбенты планируется использовать для пробоподготовки методом ТФЭ лекарственных средств, содержащих бензойную, салициловую, ацетилсалициловую кислоты, прокаин и бензокаин.

2. Методом ИК-спектроскопии установлена идентичность химической структуры образцов сорбентов на основе гипромеллозы структуре полиэтилцианакрилатной матрицы с обнаружением гипромеллозы в порах образцов сорбентов. Для этилцеллюлозных сорбентов доказана их идентичность структуре матрицы этилцеллюлозы.

3. Определены микроскопические и порозиметрические характеристики 75 сорбентов на основе гипромеллозы и 48 сорбентов на основе этилцеллюлозы. Удельная площадь поверхности сорбентов на основе гипромеллозы находится в интервале значений 220,06-266,12 м²/г в зависимости от структуры молекулы-шаблона, а для этилцеллюлозных сорбентов – 7,60-24,50 м²/г. Средний диаметр пор находится в диапазонах 4,97-6,69 нм – для сорбентов на основе гипромеллозы и 34,76-57,52 нм – для этилцеллюлозных сорбентов соответственно. Вид молекул-шаблонов (темплатов) не оказывает значимого влияния на структуру поверхности сорбентов.

4. Для каждого темплата установлены образцы гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов, имеющих максимальный уровень «упаковки» пор. Их средний диаметр пор находится в диапазоне 4,97-50,75 нм. Во всех указанных образцах сорбентов преобладают мезопоры (2-100 нм).

5. На основании исследований по синтезу сорбентов на основе производных целлюлозы получен патент на изобретение «Способ получения селективного сорбента для твердофазной экстракции» (Патент RU 2765188 С1: заявл. 03.11.2020; опубликовано 26.01.2022 г.).

ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ПРИМЕНЕНИЕМ СОРБЕНТОВ ДЛЯ ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Ключевым элементом разработки методик анализа лекарственных средств, содержащих производные ароматических карбоновых кислот, с применением ТФЭ на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах является повышение селективности на этапе пробоподготовки. При высоком уровне селективности пробоподготовки количественное определение целевых анализируемых веществ может быть реализовано спектрофотометрическим способом (рис. 11).



Рисунок 11 – Варианты анализа комбинированных лекарственных препаратов с ароматическими карбоновыми кислотами и их производными

Разработка методики анализа лекарственных средств с этапом ТФЭ осуществлялась в несколько этапов:

- выбор образцов сорбентов для ТФЭ с максимальным уровнем сорбционной емкости к бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислотам, бензокаину и прокаину;
- оценка селективности образцов сорбентов для ТФЭ на модельных смесях, содержащих исследуемые аналиты и их структурные аналоги;
- определение оптимальных параметров ТФЭ лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные;

- определение метрологических характеристик предложенных спектрофотометрических методик анализа лекарственных средств, содержащих вышеуказанные производные ароматических карбоновых кислот.

4.1. Исследование функциональных свойств сорбентов для твердофазной экстракции

Определение уровня сорбционной емкости является важным этапом исследования в твердофазной экстракции. Способность сорбента к удерживанию является основным свойством, поскольку от нее зависят параметры разделения анализируемых веществ в процессе экстракции. Определение сорбционной емкости проводили в условиях, планируемых для аналитических методик: микроколоночный вариант, динамический режим разделения.

На рисунке 12 представлено распределение сорбционных емкостей сорбентов на основе гипромеллозы в зависимости от состава (параметров реакционной среды на этапе получения). Сорбционная емкость полученных образцов сорбентов находилась в диапазоне значений от 8,3 мкг/г до 14,1 мкг/г для кислоты бензойной; 11,2-22,2 мкг/г – для кислоты салициловой; 8,21-16,2 мкг/г – для кислоты ацетилсалициловой; 4,4-12,2 мкг/г – для бензокаина и 1,2-10,2 – мкг/г для прокаина соответственно.

Наибольшее значение сорбционной емкости было отмечено для образца Г-СК-1-1, селективного к кислоте салициловой – 22,2 мкг/г. По остальным анализируемым веществам максимальная сорбционная емкость образцов находилась в интервале значений 10,2-16,2 мкг/г. Следует отметить, что образцы гипромеллозных сорбентов с максимальной сорбционной емкостью (Г-БК-1-1, Г-СК-1-1, Г-АК-1-1, Г-Б-1-1, Г-П-1-1) соответствуют образцам с максимальным уровнем «упаковки» пор (см. раздел 3.3, табл. 4).

На рисунке 13 представлено распределение сорбционных емкостей для образцов сорбентов на основе этилцеллюлозы в зависимости от условий их

получения. Сорбционная емкость полученных образцов находилась в диапазоне от 0,51 мкг/г до 19,2 мкг/г для кислоты бензойной, 44,2-93,5 мкг/г – для кислоты салициловой, 24,1-43,6 мкг/г – для кислоты ацетилсалициловой соответственно.

Максимальный уровень сорбционной емкости для этилцеллюлозных сорбентов фиксировали для следующих образцов: Э-БК-1-1 по кислоте бензойной – 19,2 мкг/г, Э-СК-33-05 – 94,1 мкг/г по кислоте салициловой и Э-АК-33-05 – 40,5 мкг/г по кислоте ацетилсалициловой. Образцы сорбентов на основе этилцеллюлозы с максимальным уровнем сорбционной емкости также соответствуют образцам с высоким уровнем «упаковки» (см. раздел 3.3, табл. 5).

Таким образом нами установлены образцы сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы с максимальной сорбционной емкостью по отношению к ароматическим карбоновым кислотам и их производным. Указанные образцы при определении порозиметрических характеристик показали высокую плотность «упаковки» пор, что позволяло прогнозировать их максимальные значения сорбционной емкости.

В дальнейшем для определения селективности и других параметров аналитических методик использовали только образцы гипромеллозных сорбентов – Г-БК-1-1, Г-АК-1-1, Г-СК-1-1, Г-Б-1-1, Г-П-1-1; этилцеллюлозных сорбентов – Э-БК-1-1, Э-АК-33-05, Э-СК-33-05.

Критическим параметром разделения комбинаций лекарственных и вспомогательных веществ с применением гипромеллозных сорбентов является степень ионизации ароматических карбоновых кислот и их производных. При нанесении пробы на сорбент, ионизация анализируемых веществ должна быть минимальной (большая часть анализируемого вещества должна находиться в молекулярной форме).

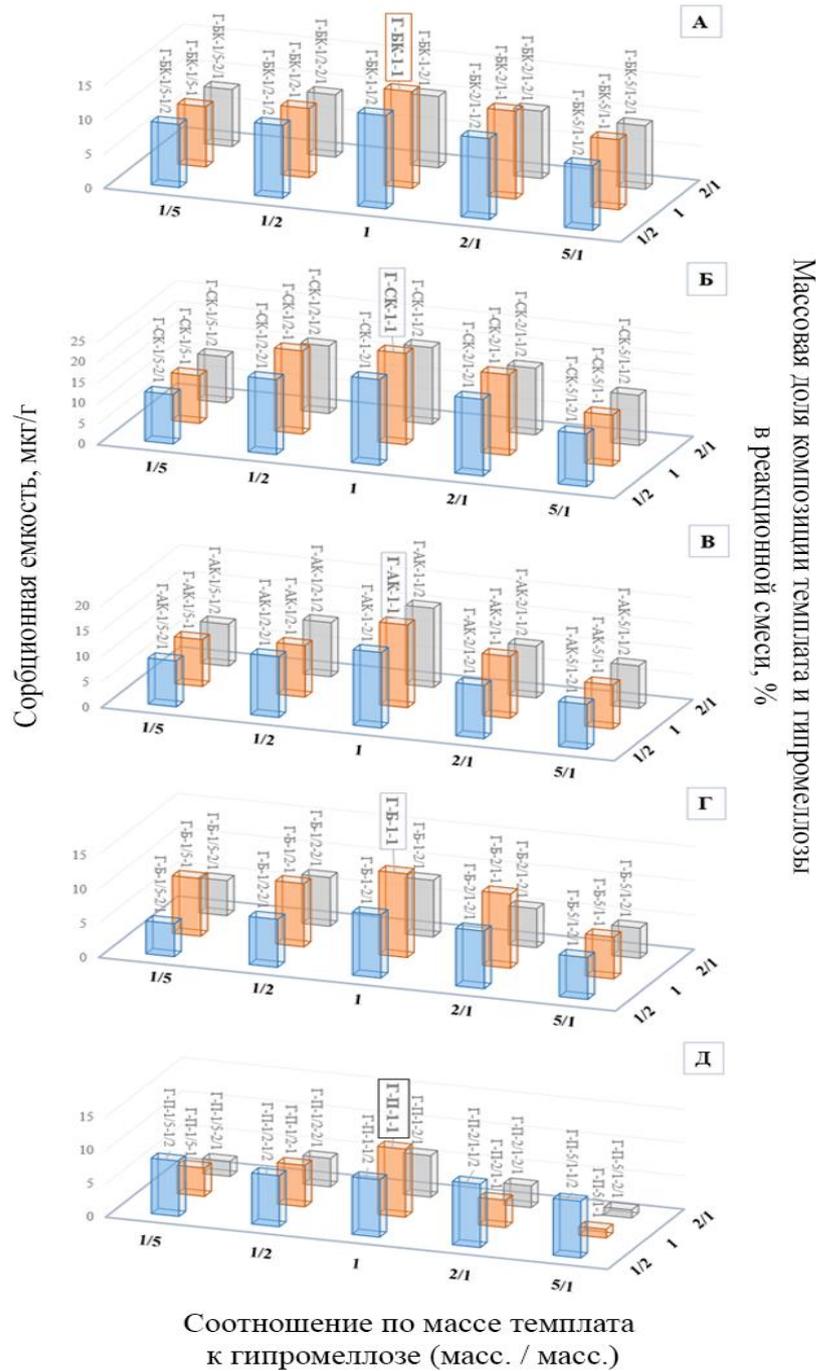


Рисунок 12 – Распределение сорбционных емкостей образцов сорбентов на основе гипромеллозы в зависимости от параметров реакционной смеси: А – кислота бензойная; Б – кислота салициловая; В – кислота ацетилсалициловая; Г – бензокаин; Д – прокаин

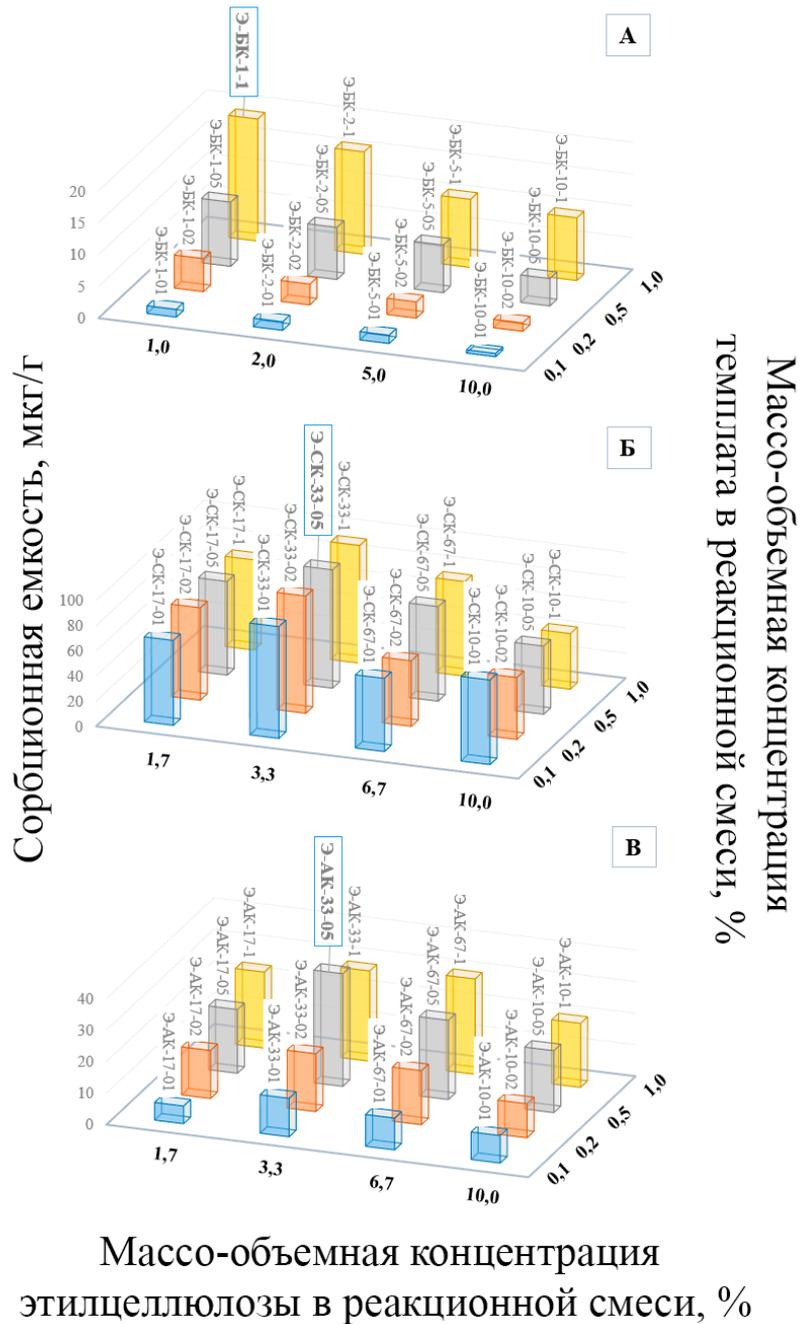


Рисунок 13 – Распределение сорбционной емкости образцов сорбентов на основе этилцеллюлозы в зависимости от параметров реакционной смеси: А – кислота бензойная; Б – кислота салициловая; В – кислота ацетилсалициловая

Предполагается, что удерживание анализируемых веществ в порах сорбентов на основе гипромеллозы преимущественно происходит за счет гидрофобных взаимодействий. При элюировании разрыв связи аналита с активными центрами сорбента обеспечивается за счет перевода в

ионизированное состояние, т.е. ионизированные ароматические карбоновые кислоты и их производные на гипромеллозных сорбентах не удерживаются. Для ионизации бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот целесообразно применять раствор натрия гидроксида (ионизация карбоксильной группы), а для прокаина и бензокаина – раствор кислоты хлористоводородной (ионизация первичной ароматической и третичной алифатической аминогрупп соответственно).

В этилцеллюлозных сорбентах удержание ароматических карбоновых кислот в основном происходит за счет координационных взаимодействий «ион меди-анализируемое вещество». Образование координационных связей иона меди, «иммобилизованного» в этилцеллюлозной матрице, с вышеуказанными кислотами происходит в диапазоне значений pH 5-8. Применение в качестве элюента раствора натрия гидроксида концентрации 0,1 моль/л обеспечивает разрушение координационных связей и удаление ароматических карбоновых кислот из пор сорбента.

Селективность образцов гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов с максимальными уровнями сорбционной емкости по отношению к анализируемым веществам определяли с использованием модельных смесей ароматических карбоновых кислот и их структурных аналогов. Структурные аналоги производных ароматических карбоновых кислот выступали в роли потенциальных интерферирующих веществ. Составы модельных смесей, отличающиеся уровнями концентраций веществ-структурных аналогов, представлены в таблице 1 (глава 2, раздел 2.2).

Для исследования селективности сорбента использовали схемы ТФЭ, включающие элюирование раствором, обеспечивающим ионизацию аналита, и ступенчатое элюирование последовательно водой очищенной и элюентом, обеспечивающим ионизацию аналита.

На рисунках 14 и 15 представлены хроматограммы (в формате микроколоночной ТФЭ) разделения модельных смесей 1-3 с применением гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов в двух режимах:

- элюирования раствором натрия гидроксида концентрации 0,1 моль/л для ароматических карбоновых кислот или раствором кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л для прокаина и бензокаина (элюирование);

- ступенчатого элюирования водой очищенной и раствором натрия гидроксида концентрации 0,1 моль/л или раствором кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л.

На хроматограммах разделения модельных смесей на гипромеллозных сорбентах в условиях элюирования, обеспечивающего ионизацию ароматических карбоновых кислот и их структурных аналогов, наблюдали выход суммы компонентов без разделения в объеме элюента до 14 мл (на 1 г сорбента). При использовании режима ступенчатого элюирования целевые анализируемые вещества, селективно связывающиеся с сорбентами, удерживаются при элюировании водой и выходят отдельными хроматографическими зонами при элюировании растворами, обеспечивающими их ионизацию (рис.14).

Например, при разделении модельных смесей на образце гипромеллозного сорбента Г-СК-1-1 на хроматограммах наблюдаются «зашкаливающие» хроматографические пики интерферирующих веществ в объеме элюента до 12 мл (на 1 г сорбента) и пик с объемом удерживания 23 мл, соответствующий кислоте салициловой (зарегистрированный при аналитической длине волны 230 нм). В спектрах поглощения элюатов, полученных с использованием 0,1М раствора натрия гидроксида, регистрируются максимумы поглощения 230 и 298 нм, что свидетельствует о присутствии в элюате только кислоты салициловой.

На хроматограммах разделения модельных смесей на этилцеллюлозных сорбентах в условиях элюирования, обеспечивающего ионизацию ароматических карбоновых кислот, аналогично разделению на гипромеллозных сорбентах, наблюдали выход суммы неразделенных компонентов. При использовании режима ступенчатого элюирования не

наблюдали полного разделения интерферирующих веществ и целевых ароматических карбоновых кислот.

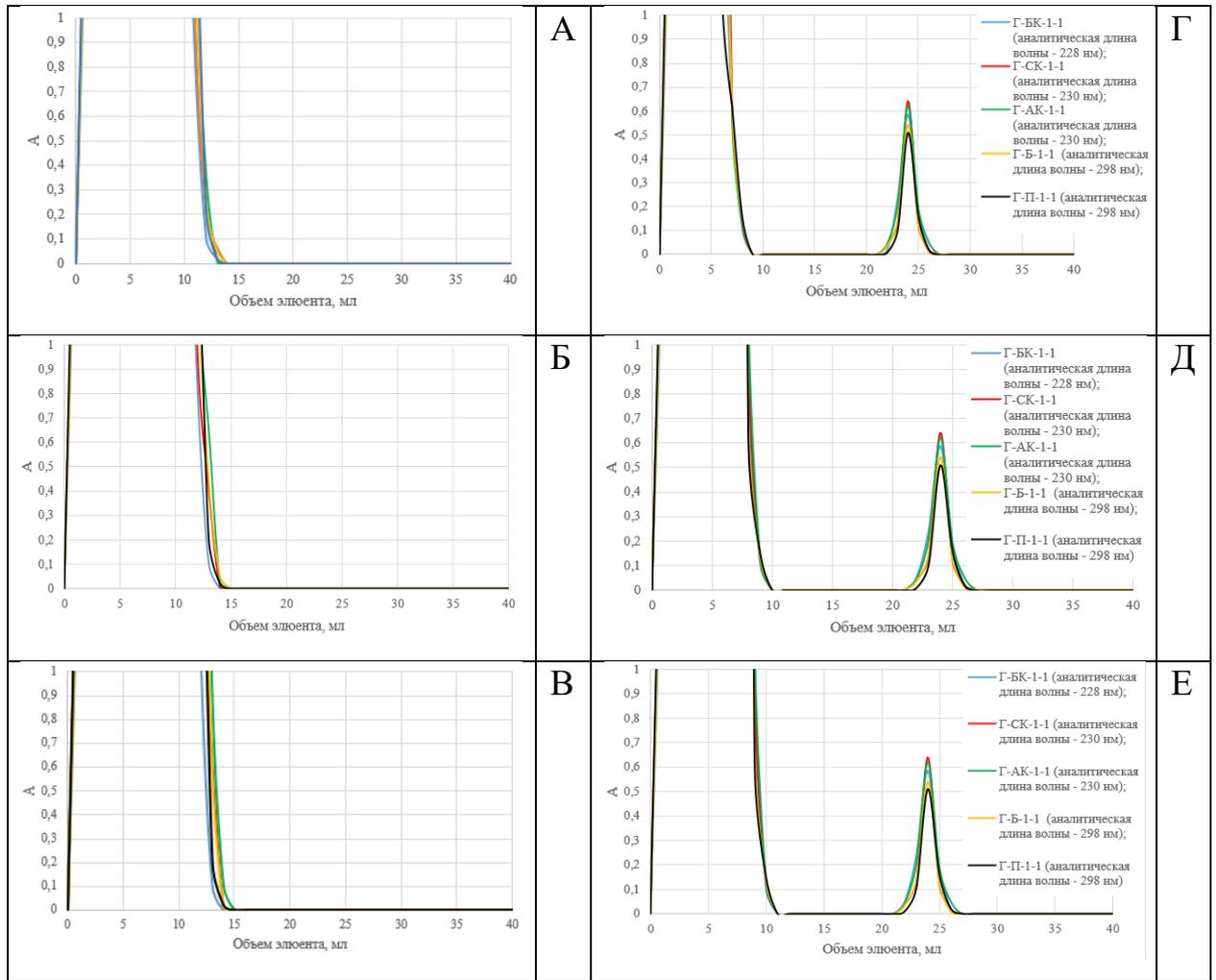


Рисунок 14 – Хроматограммы разделения модельных смесей с применением образцов гипромеллозных сорбентов в режимах: элюирования раствором, обеспечивающим ионизацию аналита (А-В); ступенчатого элюирования водой очищенной и раствором, обеспечивающего ионизацию аналита (Г-Е)

Например, при разделении модельных смесей на образце Э-СК-33-05 на хроматограммах наблюдаются «зашкаливающие» хроматографические пики интерферирующих веществ в объеме элюента до 12 мл (на 1 г сорбента) и неразрешенные пики с объемами удерживания 23, 26 и 27 мл, среди которых первый пик соответствует кислоте салициловой.

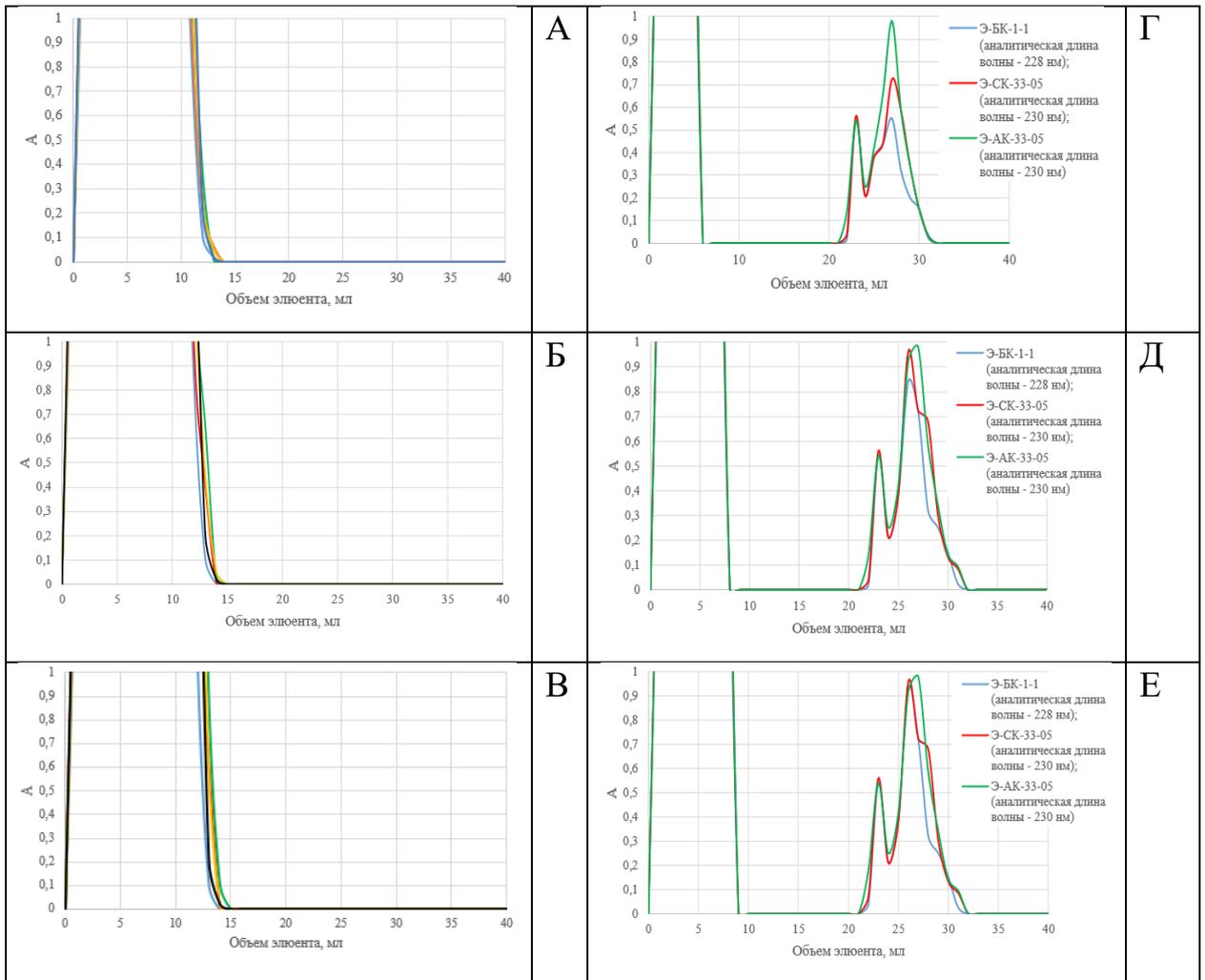


Рисунок 15 – Хроматограммы разделения модельных смесей 1-3 с применением образцов этилцеллюлозных сорбентов в режимах: элюирования только элюентом, обеспечивающим ионизацию аналита (А-В), ступенчатого элюирования водой очищенной и элюентом, обеспечивающего ионизацию аналита (Г-Е)

При разделении на гипромеллозных сорбентах для всех анализируемых ароматических карбоновых кислот и их производных величина разрешающей способности R_s находится в диапазоне значений от 4,1 до 4,3 (по отношению к пику суммы неразделенных компонентов), коэффициент селективности α – 4,0-4,8. Для этилцеллюлозных сорбентов значения величины разрешающей способности R_s для салициловой, ацетилсалициловой, бензойной кислот составляли менее 2, что свидетельствует о неполном разделении компонентов

модельных смесей, связанным с неселективным удерживанием некоторых ароматических карбоновых кислот и фенолов (табл. 7).

Таблица 7 – Характеристики селективности образцов гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов (при разделении модельных смесей)

| Модельная смесь | Образец сорбента | Анализируемое вещество | Коэффициент селективности α | Разрешающая способность R_s |
|-----------------|------------------|---------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| 1 | Г-БК-1-1 | кислота бензойная | 4,6 | 4,3 |
| | Г-СК-1-1 | кислота салициловая | 4,6 | 4,3 |
| | Г-АК-1-1 | кислота ацетилсалициловая | 4,6 | 4,3 |
| | Г-Б-1-1 | бензокаин | 4,6 | 4,3 |
| | Г-П-1-1 | прокаин | 4,6 | 4,3 |
| | Э-БК-1-1 | кислота бензойная | 1,2 | 1,4 |
| | Э-СК-33-05 | кислота салициловая | 1,1 | 1,4 |
| 2 | Э-АК-33-05 | кислота ацетилсалициловая | 1,1 | 1,3 |
| | Г-БК-1-1 | кислота бензойная | 4,8 | 4,2 |
| | Г-СК-1-1 | кислота салициловая | 4,8 | 4,2 |
| | Г-АК-1-1 | кислота ацетилсалициловая | 4,8 | 4,2 |
| | Г-Б-1-1 | бензокаин | 4,8 | 4,2 |
| | Г-П-1-1 | прокаин | 4,8 | 4,2 |
| | Э-БК-1-1 | кислота бензойная | 1,1 | 1,4 |
| 3 | Э-СК-33-05 | кислота салициловая | 1,1 | 1,3 |
| | Э-АК-33-05 | кислота ацетилсалициловая | 1,1 | 1,3 |
| | Г-БК-1-1 | кислота бензойная | 4,0 | 4,1 |
| | Г-СК-1-1 | кислота салициловая | 4,0 | 4,1 |
| | Г-АК-1-1 | кислота ацетилсалициловая | 4,0 | 4,1 |
| | Г-Б-1-1 | бензокаин | 4,0 | 4,1 |
| | Г-П-1-1 | прокаин | 4,0 | 4,1 |
| | Э-БК-1-1 | кислота бензойная | 1,1 | 1,3 |

| | | | | |
|--|------------|------------------------------|-----|-----|
| | Э-СК-33-05 | кислота салициловая | 1,1 | 1,3 |
| | Э-АК-33-05 | кислота ацетилсалициловая | 1,1 | 1,3 |

Полученные данные показывают высокий уровень селективности сорбентов на основе гипромеллозы к ароматическим карбоновым кислотам и их производным при ТФЭ-разделении.

Этилцеллюлозные сорбенты проявили способность удерживания не только целевых аналитов – бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, но и ряда их структурных аналогов. Низкий уровень селективности этого типа сорбентов необходимо учитывать при разработке методик анализа комбинированных лекарственных препаратов.

Для исключения интерференции (мешающего эффекта) структурных аналогов предложен вариант ступенчатого элюирования компонентов пробы водой очищенной и растворами кислоты хлористоводородной или натрия гидроксида в зависимости от кислотно-основных свойств аналита.

4.2. Определение оптимальных параметров твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные

Применение сорбентов для ТФЭ на этапе пробоподготовки является одним из вариантов решения проблем, связанных с недостаточной селективностью (специфичностью) спектрофотометрических методик количественного определения многокомпонентных лекарственных препаратов. Аналитические ограничения прямого спектрофотометрического определения производных ароматических карбоновых кислот на примере ряда комбинированных лекарственных препаратах представлены в таблице 8.

Для комбинированных лекарственных препаратов, содержащих бензойную и салициловую кислоты, основными интерферирующими компонентами являются: дибутилфталат в лекарственном препарате

«Колломак» ($\lambda_{\max} = 229, 276$ нм); кофеин в лекарственном препарате «Кофеин-бензоат натрия» ($\lambda_{\max} = 206, 274$ нм). Примеры спектров поглощения 0,002% раствора кислоты бензойной, 0,001% раствора кислоты салициловой, растворов лекарственных препаратов «Ацербин» (1:10000) и «Колломак» (1:10000), извлечения из лекарственного препарата «Кофеин-бензоата натрия» таблетки (1:5000) представлены на рисунке 16.

Таблица 8 – Аналитические ограничения применения прямого спектрофотометрического определения лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные

| № п/п | Лекарственный препарат | Аналитические ограничения прямого спектрофотометрического определения |
|-------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | «Ацербин», раствор для наружного применения, 100 г | кислоты салициловая и бензойная имеют близкие максимумы поглощения: 222 и 270 нм – для кислоты бензойной; 228 и 298 нм – для кислоты салициловой (раствор гидроксида натрия концентрации 0,1 моль/л) |
| 2 | «Колломак», раствор для наружного применения, 10 г | Кислота салициловая и дибутилфталат имеют близкие максимумы поглощения: 228 и 298 нм – для кислоты салициловой; 229 и 276 нм – для дибутилфталата (раствор гидроксида натрия концентрации 0,1 моль/л) |
| 3 | «Кофеина-бензоат натрия», таблетки 100 мг | Бензойная кислота и кофеин имеют близкие максимумы поглощения: 222 и 270 нм – для кислоты бензойной; 206 и 274 нм – для кофеина (раствор гидроксида натрия концентрации 0,1 моль/л) |
| 4 | «Аскофен УЛЬТРА», таблетки | Ацетилсалициловая и кофеин имеют близкие максимумы поглощения: 278 нм – для кислоты ацетилсалициловой; 274 нм – для кофеина (раствор гидроксида натрия концентрации 0,1 моль/л) |
| 5 | «Цитрамон П», таблетки | Ацетилсалициловая кислота и кофеин имеют близкие максимумы поглощения: 278 нм – для кислоты ацетилсалициловой; 274 нм – для кофеина (раствор гидроксида натрия концентрации 0,1 моль/л) |

| | | |
|---|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 | «Меновазин», раствор для наружного применения 50 мл | Бензокаин и прокаин имеют близкие максимумы поглощения: 226 и 296 нм – для прокаина; 222 и 286 нм – для бензокаина (раствор кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л) |
| 7 | «Беллалгин», таблетки | Мешающий эффект матрицы (компоненты экстракта красавки обыкновенной), перекрывающий максимум бензокаина при 286 нм |
| 8 | «Белластезин», таблетки | Мешающий эффект матрицы (компоненты экстракта красавки обыкновенной), перекрывающий максимум бензокаина при 286 нм |

Для комбинированных лекарственных препаратов «Цитрамон П» и «Аскофен УЛЬТРА» основным интерферирующим компонентом является кофеин ($\lambda_{\max} = 206, 274$ нм). Спектры поглощения раствора ацетилсалициловой кислоты и извлечений из вышеуказанных препаратов представлены на рисунке 17.

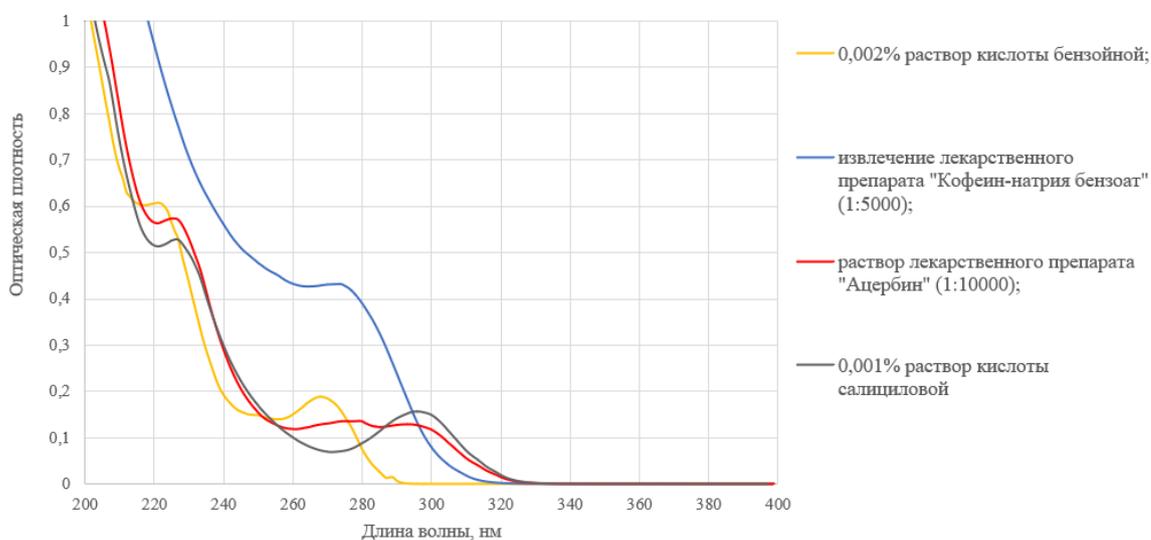


Рисунок 16 – Спектры поглощения 0,001% раствора кислоты салициловой, 0,002% раствора кислоты бензойной, лекарственных препаратов «Ацербин» (1:10000), «Колломак» (1:10000) и извлечения из лекарственного препарата «Кофеин-бензоат натрия» таблетки (1:5000) в растворе натрия гидроксида концентрации 0,1 моль/л

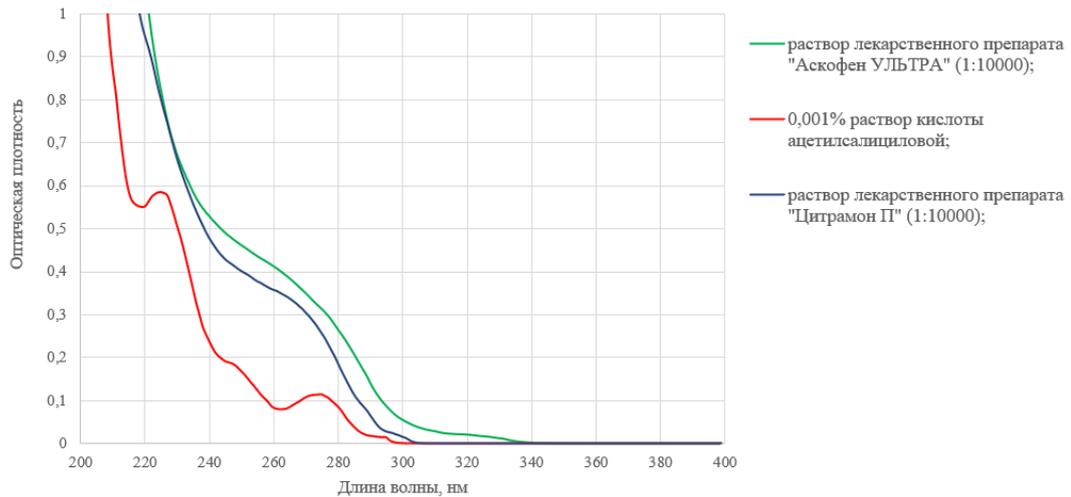


Рисунок 17 – Спектры поглощения: 0,002% раствора кислоты ацетилсалициловой, извлечений из лекарственных препаратов «Аскофен УЛЬТРА» (1:10000), «Цитрамон П» (1:10000) в растворе натрия гидроксида концентрации 0,1 моль/л

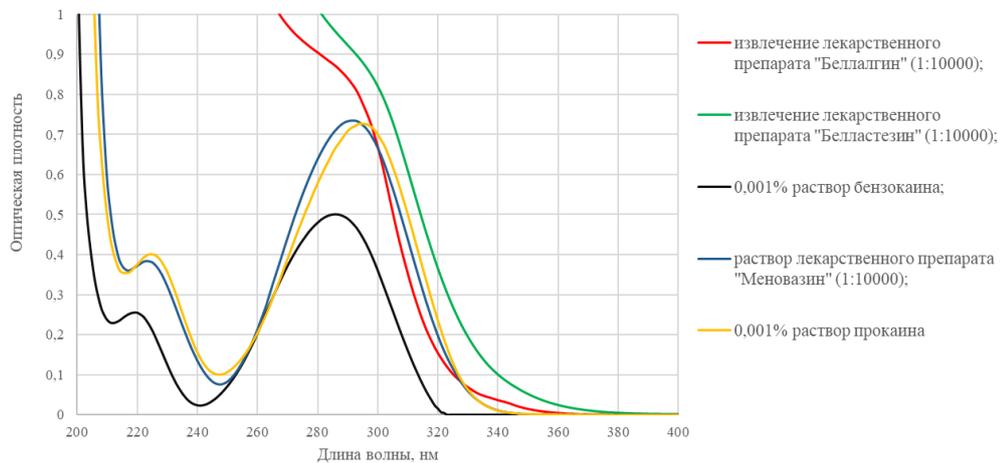


Рисунок 18 – Спектры поглощения 0,001% растворов прокаина и бензокаина, лекарственных препаратов «Меновазин» (1:10000), извлечений из лекарственных препаратов «Беллалгин» (1:10000) и «Белластезин» (1:10000) в растворе кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л

Комбинированный лекарственный препарат «Меновазин» содержит производные п-аминобензойной кислоты – прокаин и бензокаин, обладающие схожими спектральными характеристиками: бензокаин имеет максимум поглощения при 222 и 285 нм, а прокаин при 226 и 296 нм в растворе кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л, поэтому

спектрофотометрическое определение аналитов в этом лекарственном препарате без предварительного разделения невозможно. Лекарственные препараты «Беллалгин» и «Белластезин» содержат густой экстракт красавки обыкновенной. Компоненты данного экстракта имеют интенсивное поглощение в ультрафиолетовом диапазоне, которое перекрывает максимумы поглощения целевого анализируемого вещества – бензокаина (рис. 18).

Таким образом, включение этапа ТФЭ в пробоподготовку комбинированных лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, может устранить ограничения для прямого спектрофотометрического определения целевых анализируемых веществ.

Основными параметрами, определяющими эффективность ТФЭ с использованием полученных сорбентов, являются рН среды элюента, обеспечивающего десорбцию аналита, и его минимальный объем. В качестве критерия эффективности ТФЭ использовали степень извлечения предполагаемого аналита.

При использовании сорбентов на основе гипромеллозы для пробоподготовки лекарственных препаратов, содержащих бензойную, салициловую и ацетилсалициловую кислоты, значения степени извлечения аналитов более 98% достигались при величине рН элюента, превышающей 12 (рис. 19).

При использовании этилцеллюлозных сорбентов для ТФЭ лекарственных препаратов, содержащих бензойную, салициловую и ацетилсалициловую кислоты, значение рН элюента более 12 также обеспечивало высокие уровни их степени извлечения (рис. 20).

При спектрофотометрическом анализе лекарственного препарата «Ацербин» наблюдалось взаимно мешающее действие бензойной и салициловой кислот (схожие спектральные характеристики). Низкие уровни селективности по отношению к этим кислотам не обеспечивают их полного разделения, поэтому величина степени извлечения составляет более 100%. В

связи с этим, применение образцов сорбентов Э-БК-1-1 и Э-СК-33-05 при количественном определении бензойной и салициловой кислот в лекарственном препарате «Ацербин» не целесообразно.

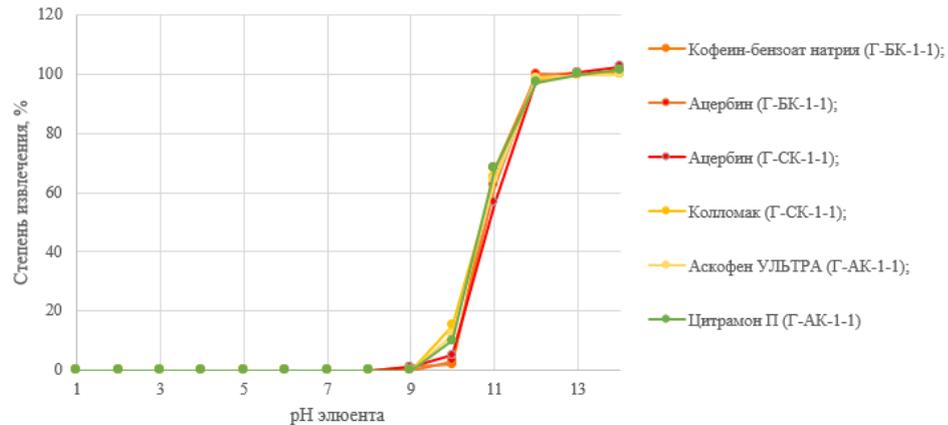


Рисунок 19 – Зависимость степени извлечения бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот из комбинированных лекарственных препаратов от рН среды элюента (для гипромеллозных сорбентов)

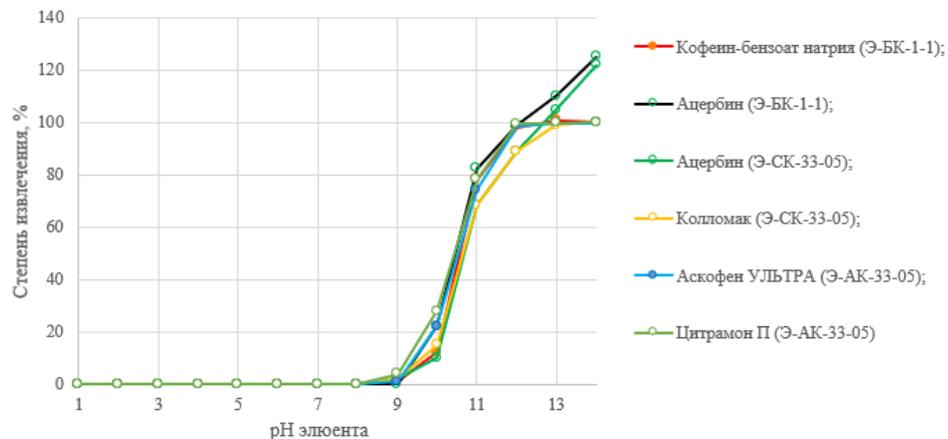


Рисунок 20 – Зависимость степени извлечения бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот из комбинированных лекарственных препаратов от рН среды элюента (для этилцеллюлозных сорбентов)

Таким образом, максимальный уровень степени извлечения анализируемых веществ из лекарственных препаратов, содержащих бензойную, салициловую и ацетилсалициловую кислоты, при использовании гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов достигается применением в качестве элюента раствора натрия гидроксида концентрации 0,1 моль/л.

Для определения объема элюента при пробоподготовке лекарственных препаратов с ароматическими карбоновыми кислотами определяли зависимость степени извлечения от объема элюента, обеспечивающего ионизацию аналитов.

Применение больших объемов элюентов при пробоподготовке приводит к эффекту снижения концентрации анализируемых веществ (разбавлению элюата) и невозможности последующего спектрофотометрического определения. Целесообразным является применение минимальных объемов элюентов, обеспечивающих максимальный уровень десорбции аналитов.

При использовании гипромеллозных сорбентов объем элюента до 4 мл на 1 г сорбента обеспечивал степень извлечения в диапазоне значений от 10,0% до 95,2% при определении кислоты бензойной в лекарственных препаратах «Кофеин-бензоат натрия» таблетки и «Ацербин». В аналогичных условиях степень извлечения кислоты салициловой из лекарственных препаратов «Ацербин», «Колломак» находилось в диапазоне от 9,8% до 96,1%; а также от 12,2% до 95,2% – при определении кислоты ацетилсалициловой в лекарственных препаратах «Аскофен УЛЬТРА» и «Цитрамон П». При достижении объема элюента в 5 мл (на 1 г сорбента) степень извлечения достигала значений 98,6-101,2 % (рис. 21).

При использовании сорбентов на основе этилцеллюлозы объем элюента до 4 мл на 1 г сорбента обеспечивал степень извлечения в диапазоне значений от 6,0% до 95,1% при определении кислоты бензойной в лекарственных препаратах «Кофеин-бензоат натрия» таблетки и «Ацербин». В аналогичных условиях степень извлечения кислоты салициловой из лекарственных препаратов «Ацербин», «Колломак» находилось в диапазоне от 9,1% до 96,7% и 15,2% до 98,2% – при определении кислоты ацетилсалициловой в лекарственных препаратах «Аскофен УЛЬТРА» и «Цитрамон П». При достижении объема элюента в 5 мл (на 1 г сорбента) степень извлечения имела значения в интервале 98,8-101,0 % (рис. 22).

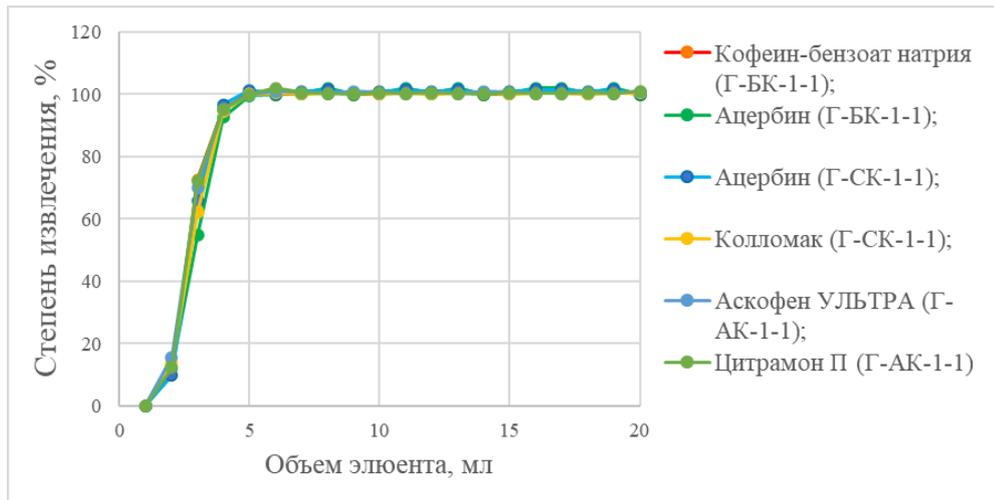


Рисунок 21 – Зависимость степени извлечения бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот из лекарственных препаратов от объема элюента раствора натрия гидроксида концентрации 0,1 моль/л (для гипромеллозных сорбентов)

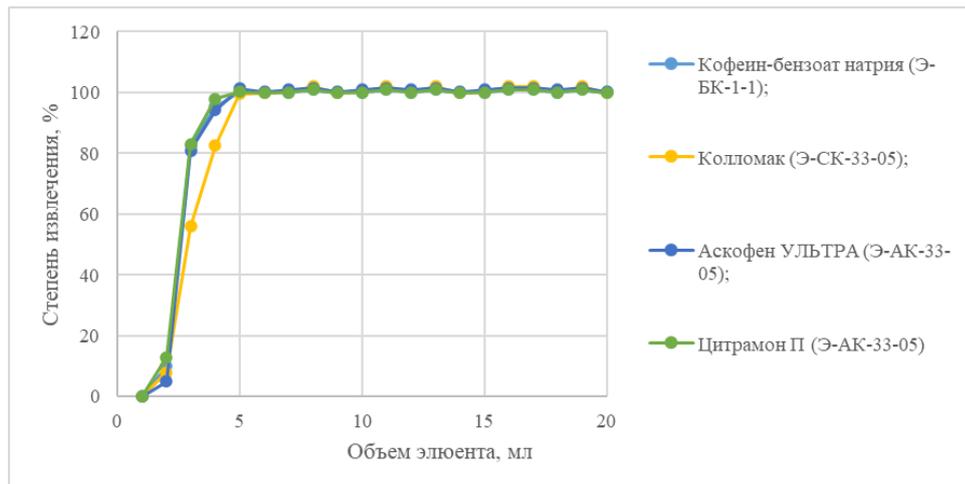


Рисунок 22 – Зависимость степени извлечения бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот из лекарственных препаратов от объема элюента раствора натрия гидроксида концентрации 0,1 моль/л (для этилцеллюлозных сорбентов)

Таким образом, нами определены ключевые параметры ТФЭ-разделения лекарственных препаратов с ароматическими карбоновыми кислотами на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах: в качестве элюента, обеспечивающего ионизацию аналита, необходимо использовать раствор натрия гидроксида концентрации 0,1 моль/л, и его минимальный объем для

полной десорбции целевых аналитов должен составлять 5 мл на 1 г сорбента. На примере лекарственного препарата «Ацербин» показано, что применение этилцеллюлозных сорбентов в ходе пробоподготовки при совместном присутствии бензойной и салициловой кислот нецелесообразно, по причине недостаточного уровня селективности данного типа сорбента.

При пробоподготовке комбинированных лекарственных препаратов, содержащих бензокаин и прокаин, их степень извлечения при значении рН элюента 1-2 составляла 98,4-100,2% (рис. 23). В диапазоне значений рН элюента 3-5 степень извлечения составляла 6,0-94,2%, а при рН более 5 бензокаин и прокаин в элюате не обнаруживались. Оптимальный уровень рН элюента составляет 1-2 и достигается применением раствора кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л.

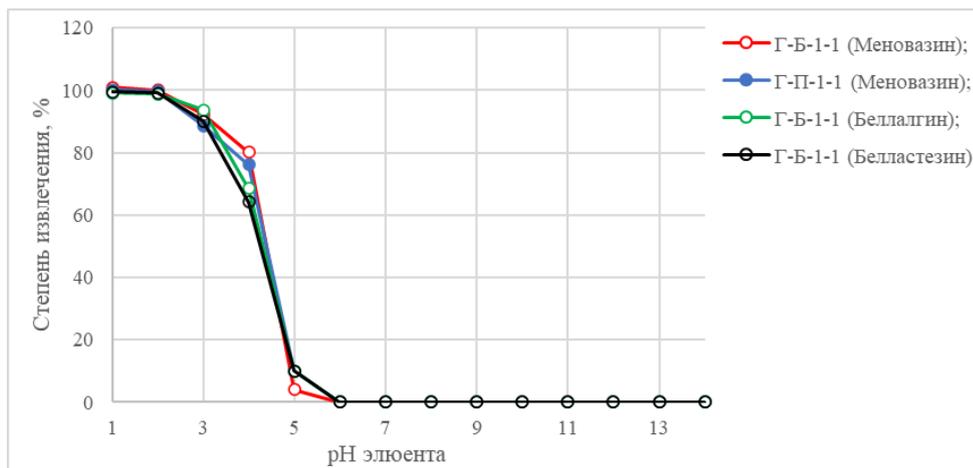


Рисунок 23 – Зависимость степени извлечения бензокаина и прокаина из лекарственных препаратов от рН среды элюента (для гипромеллозных сорбентов)

При использовании в качестве элюента 0,1 моль/л раствора кислоты хлористоводородной степень извлечения бензокаина из лекарственных препаратов «Беллалгин» и «Белластезин» находилась в диапазоне значений от 8,2% до 97,2%, а при исследовании лекарственного препарата «Меновазин» степень извлечения прокаина – от 8,4% до 96,4%. При достижении объема

элюента в 5 мл (на 1 г сорбента) степень извлечения всех анализируемых веществ достигала значений 98,4 -101,4 % (рис. 24).

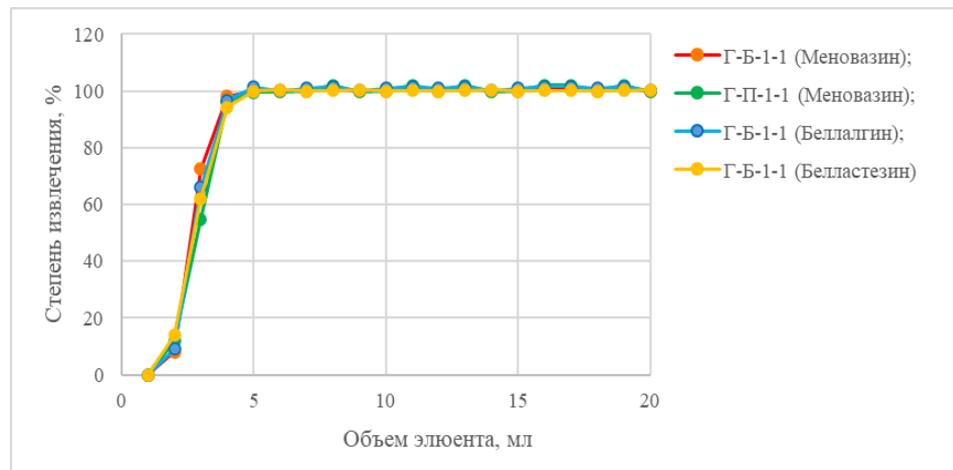


Рисунок 24 – Зависимость степени извлечения бензокаина и прокаина из лекарственных препаратов от объема элюента раствора кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л (для гипромеллозных сорбентов)

Таким образом, нами определены ключевые параметры ТФЭ-разделения лекарственных препаратов с производными п-аминобензойной кислоты на гипромеллозных сорбентах: в качестве элюента, обеспечивающего ионизацию аналита, необходимо использовать раствор кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л, и его минимальный объем для полной десорбции целевых анализируемых веществ должен составлять 5 мл на 1 г сорбента.

Предложенные варианты ТФЭ в дальнейшем применяли как основной этап пробоподготовки комбинированных лекарственных препаратов.

Основными этапами пробоподготовки лекарственных препаратов были:

- экстракция анализируемых веществ из твердых лекарственных форм (в соответствующем растворителе);
- разведение полученного раствора (или пробы лекарственного препарата) до оптимальных уровней концентраций анализируемых веществ, не превышающих максимальную сорбционную емкость сорбента: для

ароматических карбоновых кислот ориентировочно 10 мкг/мл; для бензокаина и прокаина ориентировочно 5 мкг/мл;

- процедура твердофазной экстракции на гипромеллозном или этилцеллюлозном сорбентах (селективных к анализируемому веществу).

Этап ТФЭ включал нанесение раствора пробы на сорбент, кондиционирование, ступенчатое элюирование водой очищенной и элюентом, обеспечивающим ионизацию (десорбцию) анализируемого вещества (рис. 25).

В качестве примеров, ниже приведены аналитические методики определения бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина в комбинированных лекарственных препаратах.

«*Ацербин*». 5 г препарата (точная навеска) количественно переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят объем раствора водой очищенной до метки и перемешивают (раствор А).

«*Колломак*». К 0,2 г препарата (точная навеска) прибавляют 200 мл воды очищенной и перемешивают. Полученную смесь фильтруют через двойной складчатый фильтр «синяя лента». Фильтрат количественно переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой очищенной до метки (раствор А).

«*Цитрамон П*», «*Аскофен УЛЬТРА*». К 0,1 г порошка растертых таблеток (точная навеска) прибавляют 100 мл воды очищенной и перемешивают. Полученную смесь фильтруют через двойной складчатый фильтр «синяя лента». Фильтрат количественно переносят в мерную колбу вместимостью 500 мл и доводят объем раствора водой очищенной до метки (раствор А).

«*Кофеин-бензоат натрия*». К 0,2 г порошка растертых таблеток (точная навеска) прибавляют 100 мл воды очищенной и перемешивают. Полученную смесь фильтруют через двойной складчатый фильтр «синяя лента». Фильтрат количественно переносят в мерную колбу вместимостью 250 мл и доводят объем раствора водой очищенной до метки (раствор А).

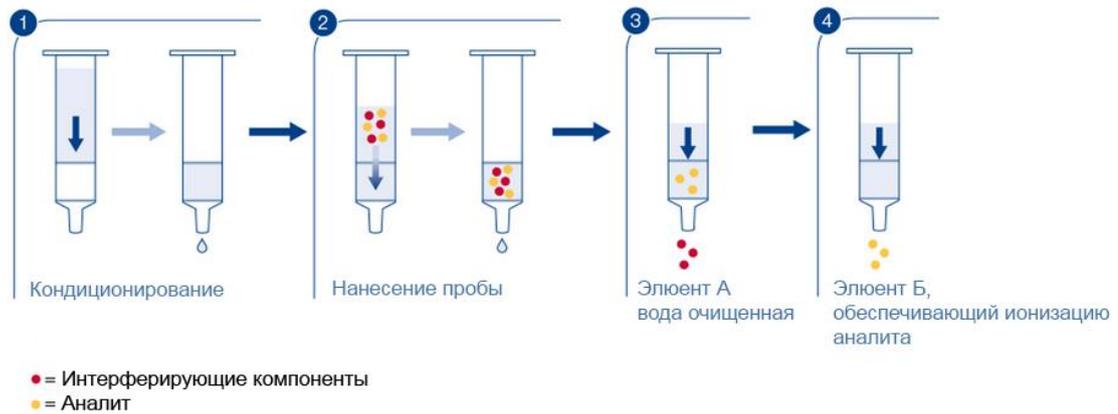


Рисунок 25 – Общая схема ТФЭ проб, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные

«Меновазин». 1 мл препарата переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят спиртом этиловым 70% до метки и перемешивают (раствор А).

«Беллалгин». К 0,28 г препарата (точная навеска) прибавляют 100 мл кислоты хлористоводородной разведенной и перемешивают до прекращения выделения пузырьков газа. Полученную смесь центрифугируют при 5000 об/мин в течение 15 мин. 10 мл супернатанта переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят спиртом этиловым 70% до метки (раствор А).

«Белластезин». К 0,12 г препарата (точная навеска) прибавляют 100 мл кислоты хлористоводородной разведенной и перемешивают. Полученную смесь центрифугируют при 5000 об/мин в течение 15 мин. 10 мл супернатанта переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят спиртом этиловым 70% до метки (раствор А).

5 мл полученного раствора А переносили в мерную колбу вместимостью 500 мл, доводят водой очищенной до метки и перемешивают (раствор Б).

В колонку высотой 10 см и диаметром 1 см помещают 1 г сорбента, кондиционируют 5 мл воды очищенной в течение 5 мин, помещают 5 мл раствора Б, элюируют 20 мл воды очищенной и 5 мл раствора кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л при определении бензокаина и прокаина или 5 мл раствора гидроксида натрия концентрации 0,1 моль/л при

определении бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот со скоростью 1 мл/мин.

Регистрацию оптической плотности элюата проводили на спектрофотометре СФ-56 (ООО «ОКБ СПЕКТР») при характерной аналитической длине волны в кювете с толщиной оптического слоя 1 см, раствор сравнения – раствор кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л при определении прокаина и бензокаина или раствор гидроксида натрия концентрации 0,1 моль/л при определении бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот. Количественное содержание ароматических карбоновых кислот и их производных в элюате устанавливают по предварительно построенному градуировочному графику в диапазоне концентраций от 1 до 50 мкг/мл.

Таким образом, предложены методики прямого спектрофотометрического определения бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, прокаина и бензокаина в комбинированных лекарственных препаратах «Меновазин», «Беллалгин», «Белластезин», «Ацербин», «Колломак», «Кофеин-бензоат натрия» таблетки, «Цитрамон П» таблетки и «Аскофен УЛЬТРА» таблетки с использованием для их пробоподготовки процедуры ТФЭ на полученных гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах.

4.3. Оценка метрологических характеристик методик количественного анализа лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные

В основе предлагаемых методик количественного определения лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, лежит регистрация оптической плотности (растворов анализируемых веществ) при аналитических длинах волн, соответствующих характерным максимумам поглощения. Процедура ТФЭ на селективных

сорбентах обеспечивает изолирование анализируемого вещества и устранение мешающих эффектов других компонентов анализируемой пробы. Такой подход к пробоподготовке обеспечивает возможность последующего прямого спектрофотометрического определения ароматических карбоновых кислот и их производных в комбинированных лекарственных препаратах.

Нами была проведена метрологическая оценка методик количественного спектрофотометрического определения вышеуказанных веществ в ряде комбинированных лекарственных препаратов. Дизайн метрологического эксперимента предполагал сравнительную характеристику аналитических методик с использованием этапа ТФЭ и аналитических методик, исключающих данный этап.

Данные о метрологических характеристиках методик количественного определения бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот в лекарственных препаратах представлены в таблице 9.

На примере метрологических характеристик методики количественного определения кислоты бензойной в лекарственном препарате «Ацербин» с этапом ТФЭ на гипромеллозном сорбенте показан алгоритм расчета объема аналитической серии:

$$m = \left(\frac{(2,72 \times \sqrt{16}) \times 100}{1,77 \times 153,22} \right)^2 \approx 16$$

Величина относительной ошибки при определении среднего значения содержания ароматических карбоновых кислот в лекарственных препаратах находилась в диапазонах: 2,40-10,80% – для методик сравнения (без этапа ТФЭ) и 1,03-3,64% – для методик с применением этапа ТФЭ. Таким образом, суммарная погрешность определения снижается в среднем на 52% при использовании в пробоподготовке этапа ТФЭ на полученных сорбентах.

При этом все варианты методик анализа показывают наличие статистически значимой систематической погрешности: рассчитанные значения *t*-критерия превышают табличное значение 2,13. Величина

систематической погрешности для методик анализа с применением ТФЭ составляла 0,64-1,84%, а для методик сравнения – 1,14-5,80%, т.е. использование селективных сорбентов снижает систематическую погрешность количественного определения в среднем на 68%.

Сравнение параметров воспроизводимости (сходимости) методик спектрофотометрического количественного определения ароматических карбоновых кислот в лекарственных препаратах показало, что статистически значимое различие сходимости отсутствует только для вариантов сравнения анализа кислоты бензойной в лекарственном препарате «Кофеин-бензоат натрия» таблетки с пробоподготовкой на гипромеллозных/этилцеллюлозных сорбентах и без их применения: значения F -критериев составляли 3,49 и 1,33, что не превышало табличного значения $F(99\%;15;15) = 3,52$. Для остальных вариантов методик наблюдали статистически значимые различия сходимости исследуемых модификаций аналитических методик: значения F -критериев находились в диапазоне от 4,15 до 13,5.

Данные о метрологических характеристиках методик количественного определения бензокаина и прокаина в лекарственных препаратах представлены в таблице 10.

При этом все варианты спектрофотометрических методик количественного определения бензокаина и прокаина показывают наличие статистически значимой систематической погрешности: рассчитанные значения t -критерия превышают табличное значение 2,13. Величина систематической погрешности для методик анализа с применением ТФЭ составляла: 1,10-1,30%, а для методик сравнения – 2,02-2,48%, т.е. использование селективных гипромеллозных сорбентов позволяет уменьшить систематическую погрешность количественного определения бензокаина и прокаина в лекарственных препаратах «Меновазин», «Беллалгин», «Белластезин» в среднем на 87,6%.

Таблица 9 – Метрологические характеристики методик количественного определения ароматических карбоновых кислот в лекарственных препаратах

| Методика | f | \bar{X} , мг | $X_{ист.}$, мг | s^2 | s | P , % | $t(P,t)$ | $\Delta\bar{X}$, мг | $\bar{\varepsilon}$, % | F (P, f_1, f_2) | $F_{выч}$ | $t_{выч}$ | δ , % |
|-----------------------------------------------------|-----|----------------|-----------------|----------|-------|---------|----------|----------------------|-------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------|
| <i>«Ацербин» / кислота бензойная</i> | | | | | | | | | | | | | |
| Г-БК-1-1* | 15 | 153,2 | 156,2 | 26,23 | 5,12 | 95 | 2,13 | 2,73 | 1,77 | 3,52 | 6,64 | 3,06 | 0,64 |
| Без ТФЭ | 15 | 156,2 | | 174,21 | 13,20 | 95 | 2,13 | 7,03 | 4,50 | | | 2,44 | 1,30 |
| <i>«Кофеин-бензоат натрия» / кислота бензойная</i> | | | | | | | | | | | | | |
| Г-БК-1-1 | 15 | 60,12 | 60,00 | 5,063 | 2,25 | 95 | 2,13 | 1,20 | 2,02 | 3,52 | 3,49 | 2,25 | 0,82 |
| Э-БК-1-1 | 15 | 60,48 | | 13,32 | 3,65 | 95 | 2,13 | 1,94 | 3,21 | 3,52 | 1,33 | 3,32 | 1,55 |
| Без ТФЭ | 15 | 59,26 | | 17,68 | 4,22 | 95 | 2,13 | 2,24 | 3,78 | | | 3,40 | 1,60 |
| <i>«Ацербин» / кислота салициловая</i> | | | | | | | | | | | | | |
| Г-СК-1-1 | 15 | 41,10 | 41,10 | 5,02 | 2,24 | 95 | 2,13 | 1,19 | 2,90 | 3,52 | 13,5 | 4,25 | 1,82 |
| Без ТФЭ | 15 | 40,62 | | 67,90 | 8,24 | 95 | 2,13 | 4,39 | 10,8 | | | 7,25 | 5,60 |
| <i>«Колломак» / кислота салициловая</i> | | | | | | | | | | | | | |
| Г-СК-1-1 | 15 | 2020,1 | 2000 | 2105,89 | 45,89 | 95 | 2,13 | 24,44 | 1,21 | 3,52 | 7,81 | 2,48 | 1,01 |
| Э-СК-33-05 | 15 | 2042,2 | | 2787,84 | 52,80 | 95 | 2,13 | 28,12 | 1,37 | 3,52 | 5,90 | 2,44 | 1,12 |
| Без ТФЭ | 15 | 2004,1 | | 16442,90 | 128,2 | 95 | 2,13 | 68,28 | 3,41 | | | 4,20 | 2,80 |
| <i>«Аскофен Ультра» / кислота ацетилсалициловая</i> | | | | | | | | | | | | | |
| Г-АК-1-1 | 15 | 250,1 | 250,0 | 23,43 | 4,84 | 95 | 2,13 | 2,56 | 2,03 | 3,52 | 5,35 | 2,25 | 1,12 |
| Э-АК-33-05 | 15 | 251,8 | | 27,98 | 5,29 | 95 | 2,13 | 2,82 | 2,10 | 3,52 | 4,48 | 2,36 | 1,20 |
| Без ТФЭ | 15 | 248,2 | | 125,44 | 11,20 | 95 | 2,13 | 5,97 | 2,40 | | | 2,48 | 1,46 |
| <i>«Цитрамон П» / кислота ацетилсалициловая</i> | | | | | | | | | | | | | |
| Г-АК-1-1 | 15 | 240,2 | 240,0 | 34,83 | 5,90 | 95 | 2,13 | 3,14 | 1,31 | 3,52 | 5,85 | 2,38 | 1,10 |
| Э-АК-33-05 | 15 | 239,8 | | 49,11 | 7,01 | 95 | 2,13 | 3,73 | 1,48 | 3,52 | 4,15 | 2,45 | 1,25 |
| Без ТФЭ | 15 | 241,0 | | 203,91 | 14,28 | 95 | 2,13 | 7,60 | 3,06 | | | 2,84 | 1,14 |

Условные обозначения: f – число степеней свободы; \bar{X} – среднее содержание аналита в лекарственном препарате, мг; s^2 – дисперсия; s – стандартное отклонение; P – доверительная вероятность, %; $t(P, f)$ – критерий Стьюдента; $\Delta\bar{X}$ – полуширина доверительного интервала среднего результата, мг; $\bar{\varepsilon}$ – относительная ошибка среднего результата, %; $F(P, f_1, f_2)$ – критерий Фишера; $F_{выч}$ – вычисленное значение критерия Фишера; $t_{выч}$ – рассчитанное значение коэффициента Стьюдента; δ – величина систематической ошибки, %;

* – аналитическая методика с применением образцов сорбентов.

Таблица 10 – Метрологические характеристики методик количественного определения бензокаина и прокаина в комбинированных лекарственных препаратах

| Методика | f | \bar{X} , мг | $X_{\text{ист}}$, мг | s^2 | s | P , % | $t(P,t)$ | $\Delta\bar{X}$, мг | \bar{e} , % | F (P, f_1, f_2) | $F_{\text{выч}}$ | $t_{\text{выч}}$ | δ , % |
|----------------------------------|-----|----------------|-----------------------|--------|-------|---------|----------|----------------------|---------------|--------------------------|------------------|------------------|--------------|
| <i>«Меновазин» / бензокаин</i> | | | | | | | | | | | | | |
| Г-Б-1-1 | 15 | 501,0 | 500,0 | 174,24 | 13,20 | 95 | 2,13 | 7,029 | 1,40 | 3,52 | 4,68 | 3,23 | 1,20 |
| Без ТФЭ | 15 | 508,2 | | 815,10 | 28,55 | 95 | 2,13 | 15,20 | 2,99 | 3,52 | | | 3,85 |
| <i>«Беллалгин» / бензокаин</i> | | | | | | | | | | | | | |
| Г-Б-1-1 | 15 | 251,0 | 250,0 | 42,12 | 6,49 | 95 | 2,13 | 3,46 | 1,38 | 3,52 | 4,61 | 2,56 | 1,19 |
| Без ТФЭ | 15 | 258,8 | | 194,04 | 13,93 | 95 | 2,13 | 7,42 | 2,87 | 3,52 | | | 4,24 |
| <i>«Белластезин» / бензокаин</i> | | | | | | | | | | | | | |
| Г-Б-1-1 | 15 | 301,5 | 300,0 | 87,24 | 9,34 | 95 | 2,13 | 4,97 | 1,65 | 3,52 | 4,23 | 2,96 | 1,35 |
| Без ТФЭ | 15 | 310,6 | | 368,64 | 19,20 | 95 | 2,13 | 10,22 | 3,29 | 3,52 | | | 3,58 |
| <i>«Меновазин» / прокаин</i> | | | | | | | | | | | | | |
| Г-П-1-1 | 15 | 500,2 | 500,0 | 125,44 | 11,20 | 95 | 2,13 | 5,964 | 1,92 | 3,52 | 4,03 | 2,83 | 1,10 |
| Без ТФЭ | 15 | 510,2 | | 505,80 | 22,49 | 95 | 2,13 | 11,98 | 2,34 | 3,52 | | | 3,12 |

Условные обозначения см. табл.9

Сравнение параметров воспроизводимости (сходимости) методик спектрофотометрического количественного определения бензокаина и прокаина в лекарственных препаратах показало, что во всех вариантах методик наблюдали статистически значимые различия сходимости исследуемых модификаций аналитических методик: значения F -критериев находились в диапазоне от 4,05 до 4,68.

Разработанные аналитические методики количественного определения бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина в некоторых лекарственных препаратах апробированы и внедрены в работу отделов контроля качества ООО «Самарская фармацевтическая фабрика», ООО «Лекарь», а также внедрены в учебный процесс в Самарском государственном медицинском университете, Башкирском государственном медицинском университете и Пермской государственной фармацевтической академии (Приложение 4).

Таким образом, на основании проведенных исследований нами разработаны методики количественного анализа лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные. Основным элементом методик, обеспечивающим возможность и селективность прямого спектрофотометрического определения целевых аналитов является пробоподготовка методом ТФЭ с применением сорбентов на основе производных целлюлозы.

Выводы по главе 4

1. Определены функциональные свойства сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы: сорбционная емкость, селективность. Установлены образцы сорбентов с максимальным уровнем сорбционной емкости по бензойной (12,2 мкг/г для гипромеллозных сорбентов и 48,5 мкг/г для этилцеллюлозных сорбентов), салициловой (10,8 мкг/г для гипромеллозных сорбентов и 90,2 мкг/г для этилцеллюлозных сорбентов), и ацетилсалициловой кислотам (16,7 мкг/г для гипромеллозных сорбентов и 38,4 мкг/л для образцов этилцеллюлозных сорбентов); бензокаину (12,4 мкг/г для гипромеллозных сорбентов) и прокаину (10,5 мкг/г для гипромеллозных сорбентов).

2. Показан высокий уровень селективности сорбентов на основе гипромеллозы к ароматическим карбоновым кислотам, а также к прокаину и бензокаину: значения коэффициенты селективности α находились в диапазоне 4,0-4,8, а разрешающая способность R_s от 4,1 до 4,3. Сорбенты на основе этилцеллюлозы имели более низкий уровень селективности к ароматическим карбоновым кислотам.

3. Предложен вариант пробоподготовки методом ТФЭ на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах в режиме ступенчатого элюирования водой очищенной и элюентами, обеспечивающими ионизацию анализируемых веществ. Определены параметры ТФЭ-разделения лекарственных препаратов с ароматическими карбоновыми кислотами и их

производными на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах: в качестве элюентов, обеспечивающих ионизацию аналитов, для бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот необходимо использовать раствор натрия гидроксида концентрации 0,1 моль/л, а для бензокаина и прокаина – раствор кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л. Минимальный объем, обеспечивающий полноту десорбции (максимальную степень извлечения) анализируемых веществ составляет 5 мл на 1 г сорбента.

4. На примере анализа некоторых лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные проведена сравнительная метрологическая оценка аналитических методик с использованием этапа ТФЭ и аналитических методик, исключая данный этап. Для аналитических методик с этапом ТФЭ суммарная погрешность определения снижается в среднем на 52% – для ароматических карбоновых кислот и на 81% – для прокаина и бензокаина соответственно; систематическая погрешность снижается в среднем на 68% – для ароматических карбоновых кислот и на 86,7% – для прокаина и бензокаина соответственно. Для большинства сравниваемых аналитических методик наблюдали статистически значимые различия параметров сходимости.

5. Разработанные аналитические методики количественного определения бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина в лекарственных препаратах «Ацербин», «Колломак», «Кофеин-бензоат натрия» таблетки, «Аскофен УЛЬТРА» таблетки, «Цитрамон П» таблетки, «Меновазин», «Беллалгин» и «Белластезин» апробированы и внедрены в работу отделов контроля качества ООО «Самарская фармацевтическая фабрика», ООО «Лекарь», а также внедрены в учебный процесс в Самарском государственном медицинском университете, Башкирском государственном медицинском университете и Пермской государственной фармацевтической академии.

ГЛАВА 5. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЕЛИЧИНЫ СОРБЦИОННОЙ ЕМКОСТИ СОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Величина сорбционной емкости сорбентов на основе производных целлюлозы является одной из ключевых функциональных характеристик, которая определяет целесообразность использования сорбента в аналитической практике для контроля качества лекарственных средств. Исследование закономерностей сорбции потенциальных анализируемых соединений является важным элементом конструирования сорбентов с заданными параметрами емкости и селективности.

В данной диссертационной работе в качестве инструмента исследования закономерностей сорбции/десорбции лекарственных веществ класса ароматических карбоновых кислот мы применяли математическое моделирование. Целевым прогнозируемым параметром сорбентов было значение сорбционной емкости по заданным анализируемым веществам.

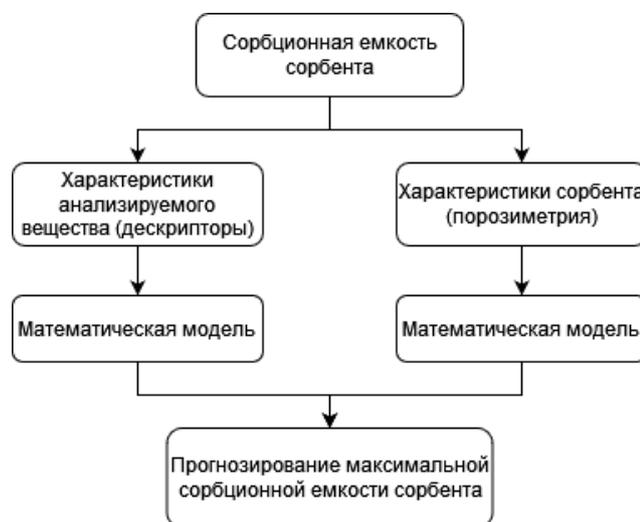


Рисунок 26 – Дизайн исследования сорбции ароматических карбоновых кислот и их производных на сорбентах на основе производных целлюлозы

Дизайн исследования сорбции ароматических карбоновых кислот и их производных на сорбентах на основе производных целлюлозы предполагает два основных методических подхода:

-математическое моделирование на основе характеристик анализируемого вещества (набора молекулярных дескрипторов);

- математическое моделирование на основе характеристик сорбента (порозиметрических характеристик, определенных экспериментальным путем) (рис. 26).

5.1. Математическое моделирование сорбционной емкости на основе молекулярных дескрипторов

На первом этапе проводили процедуру математического моделирования для параметров сорбентов, полученных на основе гипромеллозы.

Выборку химических соединений для математического моделирования (25 соединений) формировали анализируемые вещества – бензойная, салициловая, ацетилсалициловая кислоты, прокаин, бензокаин, а также дополнительный ряд соединений, состоящий, в основном, из структурных аналогов вышеуказанных веществ. Следует отметить, что все анализируемые вещества, для ТФЭ которых конструируют гипромеллозные сорбенты, на этапе получения выступают в роли темплатов (молекул-шаблонов), формирующих активные центры связывания в структуре полимерного сорбента, т.е. в зависимости от контекста применения одно и то же химическое соединения является и анализируемым веществом, и темплатом.

В качестве основного критерия выбора молекул при разработке математической модели, описывающей закономерность сорбционной емкости от исследуемых характеристик, был признак химического подобия. Количественная оценка подобия химических структур проводилась помощью коэффициента Танимото, рассчитанного по формуле:

$$k = \frac{c}{a+b-c}, \text{ где:}$$

c – общее количество одинаковых элементов химической структуры у анализируемой молекулы и молекулы сравнения;

a и b – общее количество структурных элементов у анализируемой молекулы и молекулы сравнения.

Критическое значение коэффициента Танимото k , рассчитанного для каждого анализируемого вещества (темплата) по отношению к бензойной кислоте, как простейшему представителю группы ароматических карбоновых кислот, составляло 0,15.

Значения сорбционных емкостей образцов сорбентов на основе гипромеллозы для анализируемых веществ и рассчитанных для них коэффициентов Танимото k представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Сорбционная емкость сорбентов на основе гипромеллозы и значения коэффициентов Танимото для анализируемых веществ

| № п/п | Вещество | Коэффициент Танимото k | Сорбционная емкость, мкг/г |
|-------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 1 | прокаин | 0,18 | 12,2 |
| 2 | бензокаин | 0,25 | 10,2 |
| 3 | кислота салициловая | 0,68 | 22,2 |
| 4 | кислота бензойная | 1,00 | 16,4 |
| 5 | кислота ацетилсалициловая | 0,42 | 11,0 |
| 6 | фенол | 0,55 | 0 |
| 7 | кислота антраниловая | 0,40 | 3,5 |
| 8 | кислота п-аминобензойная | 0,40 | 3,4 |
| 9 | кислота 3-метилбензойная | 0,32 | 11,0 |
| 10 | кислота 4-метилбензойная | 0,32 | 12,9 |
| 11 | п-нитроанилин | 0,22 | 5,2 |
| 12 | анилин | 0,18 | 0 |
| 13 | п-нитрофенол | 0,16 | 6,2 |
| 14 | кислота п-нитробензойная | 0,30 | 8,2 |
| 15 | кислота 3-метоксибензойная | 0,60 | 8,6 |
| 16 | кислота 4-метоксибензойная | 0,60 | 8,3 |
| 17 | парацетамол | 0,24 | 8,1 |
| 18 | сульфаниламид | 0,16 | 0 |

| | | | |
|----|-----------------------|------|------|
| 19 | сульфацетамид | 0,15 | 0,6 |
| 20 | кеторолак | 0,35 | 14,8 |
| 21 | кислота напроксеновая | 0,15 | 19,6 |
| 22 | фенилбензоат | 0,32 | 18,6 |
| 23 | кислота фталевая | 0,65 | 3,5 |
| 24 | бензилбензоат | 0,44 | 19,4 |
| 25 | спирт бензиловый | 0,62 | 0 |

В данном разделе использовали максимальные значения сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов для соответствующих веществ, определенные экспериментально. Значения сорбционных емкостей гипромеллозных сорбентов с использованием в качестве темплатов анализируемых веществ находились в диапазоне от 0 мкг/г до 22,2 мкг/г, среднее значение составило 8,95 мкг/г, дисперсия $s^2 = 46,51$, а стандартное отклонение $s = 6,82$.

Для формирования необходимого набора предикторов математической модели, описывающей зависимость между характеристиками анализируемого вещества и уровнем сорбционной емкости, был проведен расчет молекулярных дескрипторов анализируемых веществ и получен массив данных с помощью библиотеки RDkit 20230903 для выполнения корреляционного анализа [115].

Для математической модели, прогнозирующей уровень сорбционной емкости в зависимости от вида анализируемого соединения, применяли подход, основанный на оценки связи между физико-химическим дескриптором и сорбционной емкостью (рис. 27). Критерием отбора молекулярного дескриптора в качестве предиктора математической модели был статистически значимый коэффициент корреляции с сильным уровнем связи ($r > 0,5$).

В качестве базовых молекулярных дескрипторов были выбраны следующие: коэффициент липофильности $SlogP$, коэффициент молекулярной рефракции SMR , общая площадь поверхности молекулы $LabuteASA$, общее

количество атомов $NumAtoms$, площадь полярной поверхности молекулы $TPSA$, количество атомов-доноров водородной связи $NumHBD$, количество атомов-акцепторов водородной связи $NumHBA$, количество подвижных (вращающихся) связей ($NumRotatableBonds$), количество амидных связей ($NumAmideBonds$), количество гетероатомов ($NumHeteroAtoms$) в химической структуре анализируемых вещества и молекулярная масса анализируемого вещества Mr .

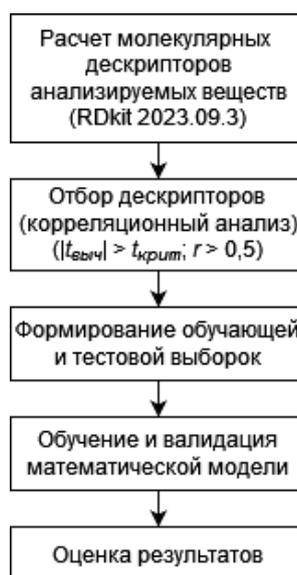


Рисунок 27 – Алгоритм разработки математической модели, прогнозирующей сорбционную емкость сорбентов на основе молекулярных дескрипторов

Оценка целесообразности применения дескрипторов в математической модели осуществлялась на основании результатов корреляционного анализа по статистически значимой сильной связи между сорбционной емкостью образцов сорбентов, полученными путем замены темплата на анализируемое вещество, по отношению к анализируемым веществам и молекулярным дескрипторам.

В приложении 5 представлены результаты корреляционного анализа для молекулярных дескрипторов по анализируемым веществам. В таблице 12 на примере параметра липофильности представлены результаты корреляционного анализа «коэффициент липофильности – сорбционная емкость» для анализируемых веществ и гипромеллозных сорбентов.

Таблица 12 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи «коэффициент липофильности – сорбционная емкость» для гипромеллозных сорбентов

| № п/п | Анализируемое вещество | Коэффициент липофильности | Коэффициент корреляции r | $t_{выч}$ | $t_{крит}$ |
|-------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------|------------|
| 1 | прокаин | 1,77 | 0,72 | 4,98 | 2,07 |
| 2 | бензокаин | 1,45 | | | |
| 3 | кислота салициловая | 1,09 | | | |
| 4 | кислота бензойная | 1,38 | | | |
| 5 | кислота ацетилсалициловая | 1,31 | | | |
| 6 | фенол | 1,39 | | | |
| 7 | кислота антраниловая | 0,97 | | | |
| 8 | кислота п-аминобензойная | 0,97 | | | |
| 9 | кислота 3-метилбензойная | 1,69 | | | |
| 10 | кислота 4-метилбензойная | 1,69 | | | |
| 11 | п-нитроанилин | 1,18 | | | |
| 12 | анилин | 1,27 | | | |
| 13 | п-нитрофенол | 1,30 | | | |
| 14 | кислота п-нитробензойная | 1,29 | | | |
| 15 | кислота 3-метоксибензойная | 1,39 | | | |
| 16 | кислота 4-метоксибензойная | 1,39 | | | |
| 17 | парацетамол | 1,35 | | | |
| 18 | сульфаниламид | -0,08 | | | |
| 19 | сульфацетамид | 0,09 | | | |
| 20 | кеторолак | 2,29 | | | |
| 21 | кислота напроксеновая | 3,04 | | | |
| 22 | фенилбензоат | 2,91 | | | |
| 23 | кислота фталевая | 1,08 | | | |
| 24 | бензилбензоат | 3,04 | | | |
| 25 | спирт бензиловый | 1,18 | | | |

Значения коэффициентов корреляции, рассчитанных t -критериев статистически значимых дескрипторов анализируемых веществ представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи «молекулярный дескриптор – сорбционная емкость» статистически значимых дескрипторов для гипромеллозных сорбентов

| № п/п | Молекулярный дескриптор анализируемого вещества | Коэффициент корреляции r | $t_{выч}$ | $t_{крит}$ |
|-------|-------------------------------------------------|----------------------------|-----------|------------|
| 1 | Коэффициент липофильности | 0,72 | 4,98 | 2,07 |
| 2 | Общая площадь поверхности молекулы, A^2 | 0,54 | 3,08 | |
| 3 | Коэффициент молекулярной рефракции | 0,52 | 2,92 | |

По результатам корреляционного анализа нами выбрано 3 статистически значимых молекулярных дескрипторов (характеристик анализируемого вещества): рассчитанные значения коэффициента липофильности $SlogP$, коэффициент молекулярной рефракции SMR , общая площадь поверхности молекулы $LabuteASA$.

Разница между рассчитанным значением t -критерия и критическим значением $t_{крит}$ достигала 2,91. Статистически значимые коэффициенты корреляции r «молекулярный дескриптор-сорбционная емкость» находились в диапазоне от 0,52 до 0,72, а значения коэффициентов Стьюдента удовлетворяют условию: $t_{выч} > t_{крит}$. Этот факт позволяет использовать указанные молекулярные дескрипторы в последующих расчетах математической модели.

Для прогнозирования уровня сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов в зависимости от значений молекулярных дескрипторов анализируемого вещества (темплата) проводили расчет математической модели, выраженной уравнением полиномиальной регрессии.

Достоверно известно, что с увеличением количества переменных и степени полинома точность модели значительно уменьшается, поэтому был проведен компьютерный эксперимент с помощью программного обеспечения KNIME 4.5.2, заключающийся в определении наилучших комбинаций ранее отобранных молекулярных дескрипторов и вида функциональной зависимости.

Математическая модель зависимости сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов от значений молекулярных дескрипторов потенциальных анализируемых веществ имеет следующий вид:

$$CE = 10,956 \times SlogP - 1,056 \times SlogP^2 - 4,234 \times SMR + 0,037 \times SMR^2 + 2,91 \times LabuteASA - 0,017 \times LabuteASA^2 - 12,073, \text{ где:}$$

CE – сорбционная емкость, мкг/г;

$SlogP$ – коэффициент липофильности анализируемого вещества;

SMR – коэффициент молекулярной рефракции;

$LabuteASA$ – общая площадь поверхности молекулы, Å^2 .

Анализ коэффициентов уравнения полиномиальной регрессии показал, что основной вклад в величину сорбционной емкости вносят коэффициенты липофильности $SlogP$ и молекулярной рефракции SMR : коэффициенты чувствительности составляют 10,956 и -1,056 для коэффициента липофильности $SlogP$; -4,234 и 0,037 для коэффициента молекулярной рефракции SMR соответственно.

Величина коэффициента детерминации на тестовой выборке r^2 при исследовании взаимосвязи наблюдаемых и прогнозируемых значений сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов составила 0,77, дисперсия прогнозируемого значения сорбционной емкости s^2 – 12,17, стандартное отклонение s – 3,49. Это позволяет использовать математическую модель для прогнозирования сорбционной емкости сорбентов на основе молекулярных дескрипторов анализируемых веществ/темплатов. Полученные валидационные характеристики соответствуют требованиям

регламентирующего документа «Guidance document on the validation of (quantitative) structure-activity relationships [(Q)SAR] models», что свидетельствует о возможности ее практического применения для целей прогнозирования [75].

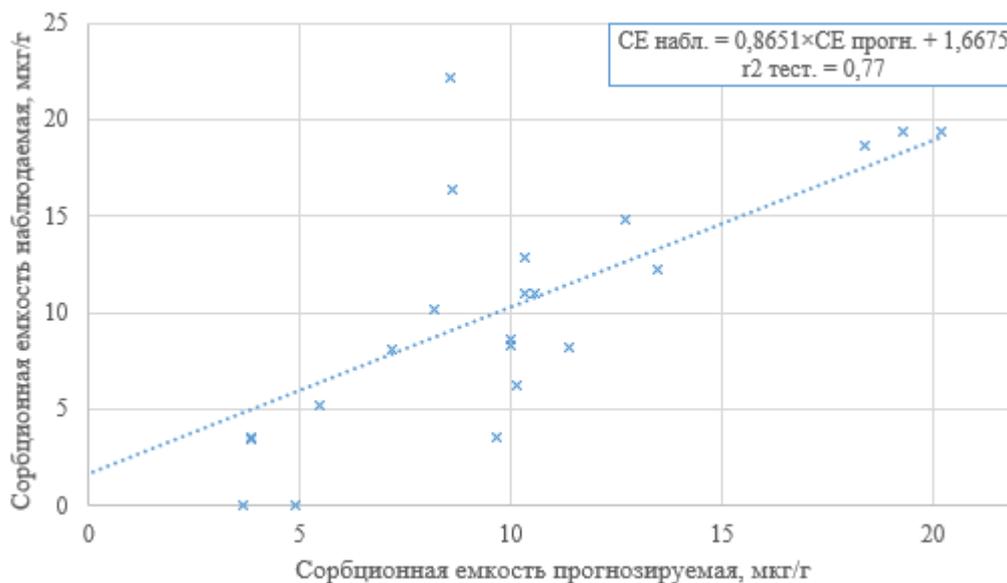


Рисунок 28 – Взаимосвязь наблюдаемых и прогнозируемых значений сорбционной емкости для сорбентов на основе гипромеллозы (модель на основе характеристик анализируемых веществ)

Таким образом, на примере ароматических карбоновых кислот и их производных установлена статистически значимая связь между предикторами (характеристиками анализируемого вещества): коэффициентом липофильности, общей площадью поверхности молекулы, коэффициентом молекулярной рефракции и целевым параметром – значением сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов. Предложена математическая модель, позволяющая прогнозировать значения сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов, на основе величин вышеуказанных молекулярных дескрипторов ароматических карбоновых кислот и ряда их производных/структурных аналогов. Результаты математического прогноза необходимы для оценки целесообразности дальнейших исследований по получению сорбентов для соответствующего анализируемого вещества.

Для разработки математической модели, прогнозирующей сорбционную емкость этилцеллюлозных сорбентов, важным фактором является не только характеристика химического подобия, но и возможность комплексообразования с иммобилизованными на сорбенте ионами меди в процессе получения образцов сорбентов. Исходя из предположения, что за данный тип химического взаимодействия обусловлен наличием в структуре ароматической карбоксильной группы, была определена выборка анализируемых веществ (11 соединений), включающая только ароматические карбоновые кислоты (табл. 14).

Таблица 14 – Сорбционная емкость этилцеллюлозных сорбентов и значения коэффициентов Танимото для анализируемых веществ

| № п/п | Вещество | Коэффициент Танимото k | Сорбционная емкость, мкг/г |
|-------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 1 | кислота салициловая | 0,68 | 94,1 |
| 2 | кислота бензойная | 1,00 | 19,2 |
| 3 | кислота ацетилсалициловая | 0,42 | 35,7 |
| 4 | кислота фталевая | 0,65 | 45,5 |
| 5 | кислота п-аминобензойная | 0,40 | 20,6 |
| 6 | кислота п-нитробензойная | 0,30 | 20,2 |
| 7 | кислота 3-метоксибензойная | 0,60 | 45,4 |
| 8 | кислота 4-метоксибензойная | 0,60 | 48,2 |
| 9 | кислота антралиловая | 0,40 | 82,6 |
| 10 | кислота 3-метилбензойная | 0,32 | 23,5 |
| 11 | кислота 4-метилбензойная | 0,32 | 28,2 |

Максимальные значения сорбционной емкости этилцеллюлозных сорбентов с выбранными анализируемыми веществами находились в диапазоне от 19,2 мкг/г до 94,1 мкг/г, среднее значение составило 42,11 мкг/г, дисперсия s^2 – 645,03, стандартное отклонение s – 25,40.

Исходный набор молекулярных дескрипторов для статистического был аналогичным набору дескрипторов, использованных в случае исследования гипромеллозных сорбентов.

В таблице 15 на примере параметра количества атомов-доноров водородной связи в химической структуре анализируемых веществ представлены результаты корреляционного анализа «количества атомов-доноров водородной связи – сорбционная емкость» для анализируемых веществ и этилцеллюлозных сорбентов.

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи «количества атомов-доноров водородной связи – сорбционная емкость» для этилцеллюлозных сорбентов

| № п/п | Анализируемое вещество | Количество атомов-доноров водородной связи в химической структуре | Коэффициент корреляции r | $t_{выч}$ | $t_{крит}$ |
|-------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------|------------|
| 1 | кислота салициловая | 2 | 0,58 | 2,97 | 2,30 |
| 2 | кислота бензойная | 1 | | | |
| 3 | кислота ацетилсалициловая | 1 | | | |
| 4 | кислота фталевая | 2 | | | |
| 5 | кислота п-аминобензойная | 2 | | | |
| 6 | кислота п-нитробензойная | 1 | | | |
| 7 | кислота 3-метоксибензойная | 1 | | | |
| 8 | кислота 4-метоксибензойная | 1 | | | |
| 9 | кислота антраниловая | 2 | | | |
| 10 | кислота 3-метилбензойная | 1 | | | |
| 11 | кислота 4-метилбензойная | 1 | | | |

При корреляционном анализе зависимости «молекулярный дескриптор – сорбционная емкость» этилцеллюлозных сорбентов установлена статистическая значимость только одного молекулярного дескриптора –

количества атомов-доноров водородной связи. При этом величина коэффициента корреляции r была 0,58, а значение рассчитанного t -критерия 2,97 превышало его критическое значение $t_{крит}$ 2,30.

Коэффициенты корреляции r для остальных дескрипторов находились в диапазоне значений от 0 до 0,49, что при текущем объеме выборки ($n = 11$) показывает отсутствие у них статистически значимой связи с уровнем сорбционной емкости этилцеллюлозных сорбентов.

Для прогнозирования уровня сорбционной емкости этилцеллюлозных сорбентов в зависимости от значения статистически значимого молекулярного дескриптора – количества атомов-доноров водородной связи, проводили расчет модели линейной регрессии.

Математическая модель имеет следующий вид:

$$CE = 26,567 \times NumHBD + 4,217, \text{ где:}$$

CE – сорбционная емкость, мкг/г;

$NumHBD$ – количество атомов-доноров водородной связи.

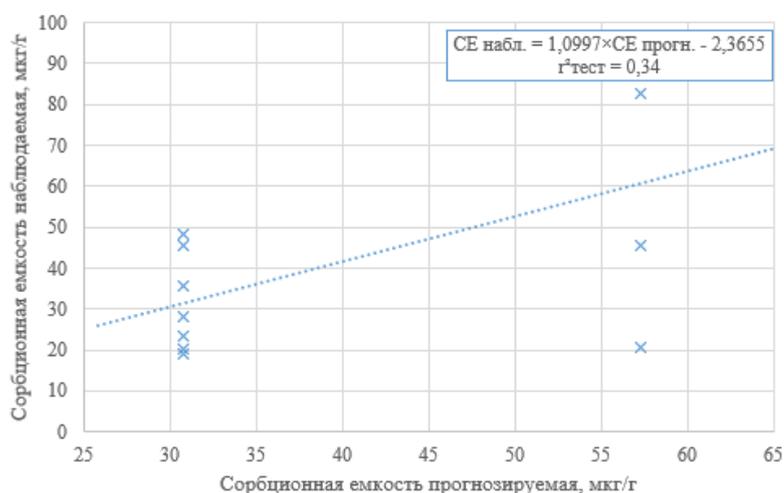


Рисунок 29 – Взаимосвязь наблюдаемых и прогнозируемых значений сорбционной емкости для сорбентов на основе этилцеллюлозы (модель на основе характеристик анализируемых веществ)

Анализ параметров уравнения линейной регрессии показал: сорбционная емкость этилцеллюлозных сорбентов прямо пропорциональна

количеству атомов-доноров водородной связи в химической структуре, коэффициент чувствительности составил 26,56, а свободный коэффициент линейной регрессии – 4,217.

Величина коэффициента детерминации на тестовой выборке r^2 разработанной модели при исследовании взаимосвязи наблюдаемых и прогнозируемых значений сорбционной емкости этилцеллюлозных сорбентов составила 0,34, дисперсия прогнозируемой сорбционной емкости $s^2 = 267,39$, стандартное отклонение $s = 16,35$. Полученные валидационные характеристики разработанной математической модели для прогнозирования сорбционной емкости этилцеллюлозных сорбентов на основе молекулярных дескрипторов анализируемых веществ не соответствуют требованиям регламентирующего документа Организации экономического сотрудничества и развития ($r^2 > 0,5$).

Таким образом, на примере ароматических карбоновых кислот установлен слабый уровень взаимосвязи между количеством атомов-доноров водородной связи в структуре анализируемого вещества и целевым параметром – значением сорбционной емкости этилцеллюлозных сорбентов. Предложенная математическая модель не позволяет адекватно прогнозировать значения сорбционной емкости этилцеллюлозных сорбентов на основе величины данного молекулярного дескриптора ароматических карбоновых кислот.

5.2. Математическое моделирование сорбционной емкости на основе порозиметрических характеристик сорбентов на основе производных целлюлозы

Сорбция анализируемых веществ на полимерных сорбентах в значительной степени обусловлена их порозиметрическими характеристиками: площадь удельной поверхности сорбента, общий объем пор и средний диаметр пор сорбента. Поэтому нами был реализован подход к

моделированию, принципиально отличающийся от вышеописанного, – математическое моделирование сорбционной емкости сорбентов на основании порозиметрических характеристик (т.е. без учета характеристик анализируемых веществ).

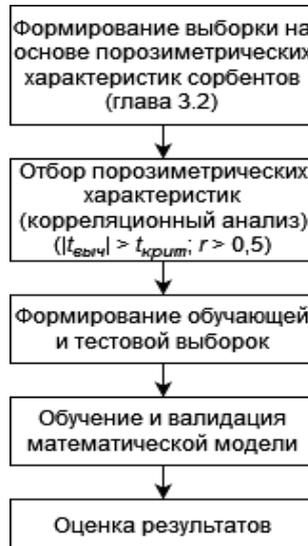


Рисунок 30 – Алгоритм разработки математической модели, прогнозирующей сорбционную емкость на основе порозиметрических характеристик сорбентов

Предложенный алгоритм включал в себя: формирование выборки на основе порозиметрических характеристик, корреляционный анализ между уровнем сорбционной емкости и порозиметрическими характеристиками сорбента (удельная поверхность сорбента, общий объем пор и средний диаметр пор), формирование обучающей и тестовой выборок, обучение и валидация математической модели и оценка результатов регрессионного анализа.

Выборку данных для математического моделирования сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов формировали на основании порозиметрических характеристик сорбентов: удельная площадь поверхности, общий объем пор и средний диаметр пор (см. глава 3.2, табл. 4). Значения сорбционных емкостей гипромеллозных сорбентов находились в диапазоне от 1,2 до 22,2 мкг/г, среднее значение составило 11,97 мкг/г, стандартное отклонение $s = 4,51$ и дисперсия $s^2 = 20,34$.

Значения коэффициентов корреляции r , рассчитанных t -критериев для всех порозиметрических характеристик представлены в таблице 16 .

Таблица 16 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи «порозиметрическая характеристика – сорбционная емкость» для гипромеллозных сорбентов

| № п/п | Порозиметрическая характеристика | Коэффициент корреляции r | $t_{\text{выч}}$ | $t_{\text{крит}}$ |
|-------|-------------------------------------------------|----------------------------|------------------|-------------------|
| 1 | Удельная площадь поверхности, м ² /г | 0,53 | 5,34 | 1,99 |
| 2 | Общий объем пор, см ³ | 0,62 | 6,75 | |
| 3 | Средний диаметр пор, нм | 0,57 | 5,93 | |

Корреляционный анализ показал статистическую значимую связь между сорбционной емкостью сорбентов на основе гипромеллозы и всеми порозиметрическими характеристиками: значения коэффициентов корреляции r для удельной площади поверхности, общего объема пор и среднего диаметра пор составляли 0,53, 0,62 и 0,57 соответственно (таблица 23). Установлено наличие отрицательной корреляции между уровнем сорбционной емкости и средним диаметром пор ($r < 0$).

Для прогнозирования уровня сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов в зависимости от значений порозиметрических характеристик проводили расчет модели полиномиальной регрессии.

Математическая модель имеет вид:

$$SE = 2893,02 \times УПС - 1198,91 \times ООП - 5202,01 \times ООП^2 - 61,01 \times СДП + 5,42 \times СДП^2 - 250,95, \text{ где:}$$

SE – сорбционная емкость, мкг/г;

$УПС$ – удельная поверхность сорбента, м²/г;

$ООП$ – общий объем пор, см³/г;

$СДП$ – средний диаметр пор, нм.

Анализ коэффициентов уравнения полиномиальной регрессии показал, что основной вклад в величину сорбционной емкости вносят удельная поверхность и общий объем пор сорбента: коэффициенты чувствительности составляют 2893,02 для удельной поверхности; -1198,91 и -5,202,01 для общего объема пор соответственно.

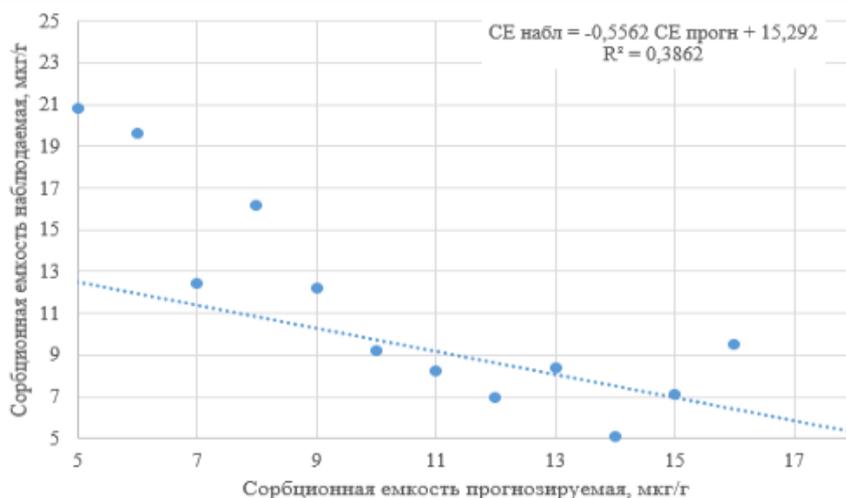


Рисунок 31 – Взаимосвязь наблюдаемых и прогнозируемых значений сорбционной емкости для сорбентов на основе гипромеллозы (модель на основе порозиметрических характеристик сорбентов)

Коэффициент детерминации r^2 при исследовании взаимосвязи наблюдаемых и прогнозируемых значений сорбционной емкости составил 0,39, дисперсия s^2 – 13,27, стандартное отклонение s – 3,64 (Рис.31). Полученные валидационные характеристики модели не соответствуют нормативным требованиям, что говорит о невозможности ее применения для прогностического расчета сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов на основании порозиметрических характеристик.

Выборку данных для математического моделирования сорбционной емкости этилцеллюлозных сорбентов формировали на основании порозиметрических характеристик сорбентов: удельная площадь поверхности, общий объем пор и средний диаметр пор (см. глава 3.2, табл. 5). Значения сорбционных емкостей этилцеллюлозных сорбентов находились в диапазоне

от 0,51 до 94,1 мкг/г, среднее значение сорбционной емкости составило 32,02 мкг/г, стандартное отклонение $s = 32,15$ и дисперсия $s^2 = 909,26$.

Таблица 17 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи «порозиметрическая характеристика – сорбционная емкость» для этилцеллюлозных сорбентов

| № п/п | Порозиметрическая характеристика | Коэффициент корреляции r | $t_{выч}$ | $t_{крит}$ |
|-------|-------------------------------------------------|----------------------------|-----------|------------|
| 1 | Удельная площадь поверхности, м ² /г | 0,03 | 0,16 | 2,01 |
| 2 | Общий объем пор, см ³ | 0,21 | 1,38 | |
| 3 | Средний диаметр пор, нм | 0,23 | 1,60 | |

В таблице 17 представлены значения коэффициентов корреляции, рассчитанных t -критериев для удельной площади, общего объема и среднего диаметра пор этилцеллюлозных сорбентов. Коэффициенты корреляции r взаимосвязи «порозиметрическая характеристика - сорбционная емкость» находятся в диапазоне от 0,03 до 0,23, а рассчитанные значения t -критерия свидетельствуют об отсутствии статистически значимой связи между заявленными характеристиками. Следовательно, математическое моделирование сорбционной емкости этилцеллюлозных сорбентов на основе значений их порозиметрических характеристик не является целесообразным.

Таким образом, нами проведен корреляционный анализ зависимости сорбционной емкости сорбентов от их порозиметрических характеристик, выявлена статистически значимая взаимосвязь между удельной площадью, общим объемом и средним диаметром пор, и сорбционной емкостью в гипромеллозных сорбентах, а также отсутствие такой взаимосвязи для сорбентов на основе этилцеллюлозы.

Предложена математическая модель взаимосвязи сорбционной емкости и порозиметрических характеристик гипромеллозных сорбентов, выраженная уравнением полиномиальной регрессии. Определены ее валидационные

характеристики: коэффициент детерминации r^2 составил 0,39, стандартное отклонение прогнозируемой величины сорбционной емкости $s - 3,64$, а дисперсия $s^2 - 13,27$. Предложенную математическую модель не рекомендуется применять для прогнозирования сорбционной емкости сорбентов на основе гипромеллозы.

Выводы по главе 5

1. На примере ароматических карбоновых кислот и их производных установлена статистически значимая связь между молекулярными дескрипторами (характеристиками анализируемого вещества): коэффициентом липофильности, общей площадью поверхности молекулы, коэффициентом молекулярной рефракции и целевым параметром – значением сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов. Для этилцеллюлозных сорбентов установлен сильный уровень взаимосвязи между количеством атомов-доноров водородной связи в структуре анализируемого вещества и значением сорбционной емкости.

2. Получена математическая модель, выраженная уравнением полиномиальной регрессии, для прогнозирования значений сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов на основе величин вышеуказанных молекулярных дескрипторов ароматических карбоновых кислот и ряда их производных/структурных аналогов. Величина коэффициента детерминации r^2 при исследовании взаимосвязи наблюдаемых и прогнозируемых значений сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов составила 0,77, что позволяет использовать математическую модель для прогнозирования. Для этилцеллюлозных сорбентов полученная математическая модель не позволяет адекватно прогнозировать значения их сорбционной емкости на основе данных о количестве атомов-доноров водородной связи в структуре ароматических карбоновых кислот и ряда их производных/структурных аналогов.

3. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между порозиметрическими характеристиками: удельной площадью, общим объемом, средним диаметром пор и сорбционной емкостью в гипромеллозных сорбентах, а также отсутствие такой зависимости для сорбентов на основе этилцеллюлозы.

4. Предложена математическая модель взаимосвязи сорбционной емкости и порозиметрических характеристик гипромеллозных сорбентов, выраженная уравнением полиномиальной регрессии. Данная математическая модель не позволяет осуществлять адекватное прогнозирование сорбционной емкости вышеуказанных сорбентов.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Предложен способ получения сорбентов на основе гипромеллозы для твердофазной экстракции (ТФЭ) ароматических карбоновых кислот и их производных: бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина; а также на основе этилцеллюлозы для ТФЭ кислот бензойной, салициловой, ацетилсалициловой.

2. Показана идентичность химической структуры сорбентов на основе гипромеллозы структуре полиэтилцианакрилатной матрицы с включением в порах молекул гипромеллозы. Для этилцеллюлозных сорбентов отмечена идентичность структуре матрицы этилцеллюлозы. Удельная площадь поверхности сорбентов на основе гипромеллозы находится в интервале 220,06-266,12 м²/г в зависимости от структуры молекулы-шаблона (темплата), а для этилцеллюлозных сорбентов – 7,60-24,50 м²/г. Средний диаметр пор находится в диапазонах 4,97-6,69 нм – для сорбентов на основе гипромеллозы и 34,76-57,52 нм – для этилцеллюлозных сорбентов соответственно. Вид молекул-шаблонов не оказывает влияния на структуру поверхности сорбентов.

3. Установлены образцы сорбентов с максимальным уровнем сорбционной емкости по бензойной (12,2 мкг/г для гипромеллозных и 48,5 мкг/г для этилцеллюлозных сорбентов), салициловой (10,8 мкг/г для гипромеллозных и 90,2 мкг/г для этилцеллюлозных сорбентов), и ацетилсалициловой кислотам (16,7 мкг/г для гипромеллозных и 38,4 мкг/л для этилцеллюлозных сорбентов), бензокаину (12,4 мкг/г для гипромеллозных сорбентов) и прокаину (10,5 мкг/г для гипромеллозных сорбентов). Показан высокий уровень селективности сорбентов на основе гипромеллозы к ароматическим карбоновым кислотам, а также к прокаину и бензокаину. Этилцеллюлозные сорбенты имели более низкий уровень селективности к ароматическим карбоновым кислотам.

4. Предложен вариант пробоподготовки методом ТФЭ на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах в режиме ступенчатого

элюирования водой очищенной и элюентами, обеспечивающими ионизацию анализируемых веществ. Определены ключевые параметры ТФЭ-разделения лекарственных препаратов с ароматическими карбоновыми кислотами и их производными на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах: в качестве элюентов, обеспечивающих ионизацию аналитов, для бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот необходимо использовать раствор гидроксида натрия концентрации 0,1 моль/л, а для бензокаина и прокаина – раствор кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л. Минимальный объем, обеспечивающий полноту десорбции (максимальную степень извлечения) анализируемых веществ составляет 5 мл на 1 г сорбента.

5. Проведена сравнительная метрологическая оценка аналитических методик для некоторых лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, с использованием этапа ТФЭ и аналитических методик, исключая данный этап. Для аналитических методик с этапом ТФЭ суммарная погрешность определения снижается в среднем на 52,0% – для ароматических карбоновых кислот и на 81,0% – для прокаина и бензокаина соответственно; систематическая погрешность снижается в среднем на 68,0% – для ароматических карбоновых кислот и на 86,7% – для прокаина и бензокаина соответственно. Для большинства сравниваемых методик наблюдали статистически значимые различия параметров сходимости.

6. На примере ароматических карбоновых кислот и их производных установлена статистически значимая связь между молекулярными дескрипторами (характеристиками анализируемого вещества): коэффициентом липофильности, общей площадью поверхности молекулы, коэффициентом молекулярной рефракции и целевым параметром – значением сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов. Для этилцеллюлозных сорбентов установлен слабый уровень взаимосвязи между количеством атомов-доноров водородной связи в структуре анализируемого вещества и значением сорбционной емкости. Выявлена статистически значимая

взаимосвязь между порозиметрическими характеристиками: удельной площадью, общим объемом, средним диаметром пор и сорбционной емкостью в гипромеллозных сорбентах, а также отсутствие такой зависимости для сорбентов на основе этилцеллюлозы.

7. Получена математическая модель, выраженная уравнением полиномиальной регрессии, для прогнозирования значений сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов на основе величин вышеуказанных молекулярных дескрипторов ароматических карбоновых кислот и ряда их производных/структурных аналогов. Величина коэффициента детерминации r^2 взаимосвязи наблюдаемых и прогнозируемых значений сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов составила 0,77. Для этилцеллюлозных сорбентов математическая модель не позволяет адекватно прогнозировать значения их сорбционной емкости.

Практические рекомендации

Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, имеют практическую значимость в контроле качества лекарственных средств.

Рекомендуется:

- использовать полученные сорбенты для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы в аналитических методиках анализа на этапе пробоподготовки комбинированных лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные;

- использовать полученную математическую модель зависимости величины сорбционной емкости от величины молекулярных дескрипторов (характеристик анализируемых веществ) ароматических карбоновых кислот и их производных для разработки новых типов гипромеллозных сорбентов для целей анализа других производных ароматических карбоновых кислот.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в направленном получении новых полимерных сорбентов на основе производных целлюлозы, а также разработке новых и усовершенствовании существующих методик количественного анализа комбинированных лекарственных препаратов с применением для пробоподготовки этапа твердофазной экстракции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СФ – спектрофотометрия;

ТФЭ – твердофазная экстракция;

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

ВЭЖХ-ОФ – высокоэффективная жидкостная хроматография с
обращенной фазой;

ВЭТСХ – высокоэффективная тонкослойная хроматография.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Булатова, Е. В. Использование микро- и наноразмерных неорганических материалов в поверхностном молекулярном импринтинге / Е. В. Булатова, Ю. Ю. Петрова // Журнал аналитической химии. – 2018. – Т. 73, № 8. – С. 588-605.
2. Губин, А. С. Он-лайн концентрирование с применением магнитного молекулярно импринтированного сорбента и ГХ-МС определение бисфенола А в природных средах / А. С. Губин, А. А. Кушнир, П. Т. Суханов // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 244-254.
3. Жебентяев, А. И. Твёрдофазная экстракция и обнаружение верапамила методом ТСХ в плазме крови / А. И. Жебентяев, В. М. Ершик, В. И. Фадеев // Вестник фармации. – 2006. – № 2(32). – С. 51-57.
4. Захарченко, Е. А. Получение твердофазных экстрагентов с использованием тетраоктилдигликольамида и изучение их сорбционных свойств на примере лантана / Е. А. Захарченко, А. А. Захарова, Е. А. Тюпина // Успехи в химии и химической технологии. – 2016. – Т. 30, № 6(175). – С. 54-55.
5. Использование различных сорбентов для ТФЭ компонентов эфирных масел ЛРС / В. В. Милевская, З. А. Темердашев, Е. А. Шилько, Л. П. Рябоконт // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии : Тезисы докладов. В 6-ти томах, Санкт-Петербург, 09–13 сентября 2019 года. Том 4. – Санкт-Петербург: [б.и.], 2019. – С. 360.
6. Карпов, С. И. Кинетика и динамика сорбции полифенольных физиологически активных веществ наноструктурированными материалами : специальность 02.00.04 "Физическая химия" : диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук / Карпов Сергей Иванович, 2021. – 388 с.
7. Катаев, С. С. Сравнение эффективности твердофазной экстракции лекарственных и наркотических веществ из крови для патронов со

- смешанной фазой некоторых брендов / С. С. Катаев, О. Н. Дворская // Фармация и фармакология. – 2017. – Т. 5, № 6. – С. 543-555.
8. Качалкин, М.Н. Спектрофотометрическое определение прокаина в комбинированных лекарственных препаратах / М. Н. Качалкин, А.В. Воронин, Т.К. Рязанова // CLV Междунар. научно-практич. конф. «Инновационные подходы в современной науке», 12 декабря 2023 года – М., Изд. «Интернаука», 2023. – № 23(155). – С. 127-132.
 9. Никитин, Д. А. Экстракционно-хроматографическое определение серосодержащих аминокислот в биологических жидкостях / Д. А. Никитин, А. А. Дутов, Л. В. Рудакова // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2017. – Т. 17, № 4. – С. 574-584.
 10. Осипчук, Л. И. Влияние типа сорбента метода твердофазной экстракции на степень выделения силденафила из плазмы крови / Л. И. Осипчук, И. И. Галькевич // Университетская наука: взгляд в будущее : Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета. В 2-х томах, Курск, 07 февраля 2020 года. Том 1. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2020. – С. 757-761.
 11. ОФС.1.1.0013 Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [сайт]. – 2023 – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-1/statisticheskaya-obrabotka-rezultatov-fizicheskikh-fiziko-khimicheskikh-i-khimicheskikh-ispytaniy/> (дата обращения: 01.12.2023). – Текст : электронный.
 12. ОФС.1.2.1.1.0002 Спектрометрия в средней инфракрасной области : ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [сайт]. – 2023 – URL : <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-2/1-2-1/1-2-1-1-metody-spektralnogo-analiza/spektrometriya-v-sredney-infrakrasnoy-oblasti/> (дата обращения: 01.12.2023). – Текст : электронный.

13. Полянина, Д. А. Молекулярно-импринтированные неорганические носители в высокоэффективной жидкостной хроматографии и твердофазной экстракции / Д. А. Полянина, М. К. Беклемишев // Журнал аналитической химии. – 2015. – Т. 70, № 3. – С. 256.
14. Применение сверхсшитого полистирола для многокомпонентной твердофазной экстракции остатков 63 ветеринарных препаратов при их определении в курином мясе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии–тандемной масс-спектрометрии / А. О. Мелехин, В. В. Толмачева, Е. Г. Шубина [и др.] // Журнал аналитической химии. – 2021. – Т. 76, № 8. – С. 708-722.
15. Применение твердофазной экстракции для совместного извлечения золпидема и его метаболитов из мочи / Е. А. Крылова, С. С. Катаев, О. Н. Дворская, Ю. А. Хомов // Бутлеровские сообщения. – 2013. – Т. 35, № 9. – С. 61-70.
16. Проскурина, Н. А. Сверхсшитый полистирол как материал для твердофазной экстракции : специальность 02.00.04 "Физическая химия", 02.00.06 "Высокомолекулярные соединения" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Проскурина Наталья Александровна. – Москва, 2009. – 23 с.
17. Ровкина, К. И. Твердофазное концентрирование сесквитерпеновых лактонов (гроссгемина и цинаропикрина) из экстрактов василька шероховатого в стандартизации лекарственного растительного сырья / К. И. Ровкина, В. Э. Мамедова // Химия и химическая технология в XXI веке : Материалы XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 125-летию со дня основания Томского политехнического университета. В 2-х томах, Томск, 17–20 мая 2021 года. Том 1. – Томск: Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 2021. – С. 369-370.

18. Руденко, А. О. Выявление возможностей сорбента Purosep-200 на основе сверхсшитого полистирола при анализе водо- и жирорастворимых витаминов / А. О. Руденко, Л. А. Карцова, В. А. Даванков // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2009. – Т. 9, № 6. – С. 766-773.
19. Руденко, А. О. Лигандообменное сорбционное концентрирование на сверхсшитых полистиролах при ВЭЖХ определении антибиотиков, аминокислот и витаминов : специальность 02.00.02 "Аналитическая химия" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Руденко Андрей Олегович. – Санкт-Петербург, 2011. – 21 с.
20. Савватеев, А.М. Определение примеси салициловой кислоты в новом препарате «Саливертин» методом ВЭЖХ / А.М. Савватеев, В.Л. Белобородов, Н.А. Тюкавкина // Микроэлементы в медицине. – 2005. – Т. 6. – № 3. – С. 90-93.
21. Сверхсшитый полистирол - первый нанопористый полимерный материал / М. П. Цюрупа, З. К. Блинникова, Н. А. Проскурина [и др.] // Российские нанотехнологии. – 2009. – Т. 4, № 9-10. – С. 109-117.
22. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2017663573 Российская Федерация. ChemMetr 1.0 : № 2017660356 : заявл. 16.10.2017 : опубл. 07.12.2017 / А. В. Воронин, С. В. Воронин, Т. Л. Малкова, М. Е. Ледяев ; заявитель федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева" (Самарский университет).
23. Синяева, Л. А. Сорбция фосфатидилхолина наноструктурированными полистиролами и кремнийсодержащими материалами : специальность 02.00.04 "Физическая химия" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Синяева Лилия Александровна. – Воронеж, 2016. – 22 с.

24. Современная методология пробоподготовки при определении остаточных количеств пестицидов в объектах окружающей среды, биологических материалах и пищевой продукции / О. И. Лаврухина, В. Г. Амелин, Л. К. Киш, А. В. Третьяков // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2023. – Т. 66, № 12. – С. 6-24.
25. Современное состояние и перспективы совершенствования контроля качества лекарственных средств, содержащих салициловую кислоту / Р. Э. Ибраимов, Э. Ш. Самедова, К. О. Сперанская, С. А. Фердман // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации : Сборник статей LIX Международной научно-практической конференции, Пенза, 10 сентября 2022 года. – Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2022. – С. 157-165.
26. Сорбционное концентрирование и определение фенолов в воде методом ВЭЖХ / Р. М. Хатмуллина, В. И. Сафарова, Ф. Х. Кудашева [и др.] // Башкирский химический журнал. – 2008. – Т. 15, № 2. – С. 171-175.
27. Сорбционное концентрирование летучих органических соединений при анализе воздуха с изменением конфигурации сорбционного слоя при переходе от сорбции к термодесорбции / О. В. Родинков, А. С. Бугайченко, В. Спиваковский, В. Н. Постнов // Журнал аналитической химии. – 2021. – Т. 76, № 6. – С. 522-529.
28. Твердофазное концентрирование фенольных соединений из водных экстрактов лекарственных растений семейств Зверобойные и Яснотковые на сорбентах различной природы / З. А. Темердашев, Е. А. Веницкая, В. В. Милевская, Н. В. Киселева // Аналитика и контроль. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 86-95.
29. Турнаев, В. А. Хроматографические методы определения фталатов в поверхностных и питьевых водах / В. А. Турнаев, П. Ю. Третьяков, Е. А. Турнаева // Вестник Тюменского государственного университета. Экология и природопользование. – 2007. – № 3. – С. 139-146.

30. Удалова, А. Ю. Методы выделения, концентрирования и определения антибиотиков тетрациклиновой группы / А. Ю. Удалова, С. Г. Дмитриенко, В. В. Апяри // Журнал аналитической химии. – 2015. – Т. 70, № 6. – С. 577.
31. Удалова, А. Ю. Сорбционное концентрирование антибиотиков тетрациклиновой группы для их последующего определения : специальность 02.00.02 "Аналитическая химия" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Удалова Алла Юрьевна. – Москва, 2015. – 22 с.
32. ФС.2.1.0085 Гипромеллоза : ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России [сайт]. – 2023 – URL : <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-1/gipromelloza/> (дата обращения: 01.12.2023). – Текст : электронный.
33. Хасанов, В. В. Определение алифатических кислот в природных водах с применением дистилляции и твердофазной экстракции / В. В. Хасанов, А. И. Макарычева, Ю. Г. Слизов // Журнал аналитической химии. – 2016. – Т. 71, № 10. – С. 1075-1079.
34. Цуран, Д. В. Оптимизация условий твердофазной экстракции на полимерных сорбентах при определении микроколичеств карбоновых кислот в воде / Д. В. Цуран, В. В. Хасанов // Advances in Science and Technology : сборник статей XXXVI международной научно-практической конференции, Москва, 30 апреля 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Актуальность.РФ", 2021. – С. 55-58.
35. 2.14 - Principles and Practice of Solid-Phase Extraction / C. F. Poole, S. K. Poole, J. Pawliszyn [ed.] // Comprehensive Sampling and Sample Preparation: Academic Press. – 2012. – P. 273-297.
36. A membrane filtration procedure for the enrichment, separation, and flame atomic absorption spectrometric determinations of some metals in water, hair

- urine, and fish samples / Z. A. Alothman, Y. E Unsal, M. Habila, [et al.] // *Desalination Water Treat.* – 2014. – Vol. 53, N 13. – P. 3457-3465.
37. A New Approach for the Determination of Benzocaine and Procaine in Pharmaceuticals by Single-Sweep Polarography / S. Plotycya, O. Strontsitska, S. Pysarevska, [et al.] // *International Journal of Electrochemistry.* – 2018. - Text: electronic // URL: <https://www.hindawi.com/journals/ijelc/2018/1376231/> (date of access: 09.12.2023).
38. A new strategy for accelerated extraction of target compounds using molecularly imprinted polymer particles embedded in a paper-based disk / M. Zarejousheghani, S. Schrader, M. Möder, [et al.] // *J Mol Recognit.* – 2018. – Vol. 31. - e2629.
39. A novel cellulose-dioctyl phthate-baker's yeast biosorbent for removal of Co(II), Cu(II), Cd(II), Hg(II) and Pb(II) / M. E. Mahmoud, A. A. Yahout, E. I. Abed, [et al.] // *Journal of Environmental Science and Health, Part A.* – 2015. – Vol. 50. – P. 1072-1081.
40. A novel microfluidic paper-based colorimetric sensor based on molecularly imprinted polymer membranes for highly selective and sensitive detection of bisphenol A / Q. K. Kong, Y. H. Wang, L. N. Zhang, [et al.] // *Sensor Actuat B.* – 2017. – Vol. 243. – P. 130-136.
41. A Paper-Based Analytical Device Based on Combination of Thin Film Microextraction and Reflection Scanometry for Sensitive Colorimetric Determination of Ni(II) in Aqueous Matrix / A. R. Allafchian, B. F. Farajmand, A. J. Koupaei, [et al.] // *B Environ Contam Toxicol.* – 2017. – Vol. 100. – P. 529-535.
42. A SEM study of nanosized metal films and metal nanoparticles obtained by magnetron sputtering Microscopy / A. S. Kashin, V. P. Ananikov // *Russ. Chem. Rev.* – 2011. – Vol. 60. – P. 2602-2607.
43. A simple microextraction and preconcentration approach based on a mixed matrix membrane / S. Kamaruzaman, P. C. Hauser, M. M. Sanagi, [et al.] // *Anal ChimActa.* – 2013. – Vol. 783. – P. 24-30.

44. Advances in cellulose nanomaterials / H. Kargarzadeh, M. Mariano, D. Gopakumar, [et al.] // Cellulose. – 2018. – Vol. 25. - P. 2151-2189.
45. Advances in Solid Phase Microextraction and Perspective on Future Directions / N. Reyes-Garcés, E. Gionfriddo, G. A. Gómez-Ríos GA, [et al.] // Anal Chem. – 2018. – Vol. 90. – P. 302-360.
46. Ahmad, I. Determination of benzoic acid and salicylic acid in commercial benzoic and salicylic acids ointments by spectrophotometric method / I. Ahmad, F. H. Vaid // Pak J Pharm Sci. – 2009. – Vol. 22, N. 1. – P. 18-22.
47. Aly, A. A. Green Approaches to Sample Preparation Based on Extraction Techniques. / A. A. Aly, T. Górecki // Molecules. – 2020. – Vol. 25, N 7. – P. 1719.
48. An integrated system for field analysis of Cd(II) and Pb(II) via preconcentration using nano-TiO₂/cellulose paper composite and subsequent detection with a portable X-ray fluorescence spectrometer / X. F. Lin, S. X. Li, F. Y. Zheng // RSC Adv. – 2016. – Vol. 6. – P. 9002–9006.
49. Anti-bacterial PES-cellulose composite spheres: dual character toward extraction and catalytic reduction of nitrophenol / S. B. Khan, S. A. Khan, H. M. Marwani, [et al.] // RSC Adv. – 2016. – Vol. 6, N 111. – P. 110077-110090.
50. Applications of molecularly imprinted polymers for solid-phase extraction of non-steroidal anti-inflammatory drugs and analgesics from environmental waters and biological samples / L. M. Madikizela, N. T. Tavengwa, L. Chimuka // J Pharm Biomed Anal. – 2018. – Vol. 147. – P. 624–633.
51. Arthur, C. Solid phase microextraction with thermal desorption using fused silica optical fibers / C. Arthur, J. Pawliszyn // Anal Chem. – 1990. – Vol.62. – P. 2145-2148.
52. Aziz-Zanjani, M. O. A Review on Procedures for the Preparation of Coatings for Solid Phase Microextraction / M.O. Aziz-Zanjani, A. Mehdinia // Microchimica Acta. – 2014. – N 181. – P. 1169-1190.

53. Biodegradation Properties of Cellulose Fibers and PLA Biopolymer / R. Brunsek, D. Kopitar, I. Schwarz, [et al.] // *Polymers*. – 2023. – Vol. 15, N 17. – P. 1- 20.
54. Bookser, B. C. Solid Phase Extraction Purification of Carboxylic Acid Products from 96-Well Format Solution Phase Synthesis with DOWEX 1×8-400 Formate Anion Exchange Resin / B. C. Bookser, S. Zhu // *Journal of Combinatorial Chemistry*. – 2001. – Vol. 3, N 2. – P.205-215.
55. Cellulose: Fascinating Biopolymer and Sustainable Raw Material / D. Klemm, B. Heublein, H-P. Fink, A. Bohn // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. - Vol. 44, N 22. – P. 3358–3393.
56. Chemically modified rice husk as an effective adsorbent for removal of palladium ions / W. I. Mortada, I. M. M. Kenawy, Y. G. Abou EI-Reash, [et.al.] // *Heliyon:CellPress*. – 2021. – Vol. 7, N 1. – P. 1-9.
57. CLEAN-UP C18 Bulk Sorbent – Text : electronic // URL: <https://www.unitedchem.com/product-category/bulk-sorbents/hydrophobic/clean-up-c18-bulk-sorbent/> (date of access: 09.12.2023).
58. Comparison of Three Solid Phase Materials for the Extraction of Carboxylic Acids from River Water Followed by 2D GC × GC-TOFMS Determination / G. O. Bosire, J. C. Ngila, H. Parshotam // *International Journal of Analytical Chemistry*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-8.
59. Conducting polymers in environmental analysis / X. Li, Y. Wang, X. Yang, [et al.] // *Trends Analyt Chem.* – 2012. – Vol. 39. – P. 163-179.
60. Controlled synthesis of ZnO particles on the surface of natural cellulosic fibers: effect of concentration, heating and sonication / S. A. Ovalle-Serrano, V. S. Carrillo, C. Blanco-Tirado, [et al.] // *Cellulose*. – 2015. – N 3. – P. 1841-1852.
61. Dawood, H. M. Spectrophotometric Determination of Benzocaine by Azo-Dye Formation Reaction / H. M. Dawood, A. S. Lamy // *Journal of University of Anbar for Pure Science*. – 2011. – Vol. 5, N 1. – P. 24-30.

62. Determination of carboxylic acids in water by gas chromatography–mass spectrometry after continuous extraction and derivatization / B. Jurado-Sánchez, E. Ballesteros, M. Gallego // *Talanta*. – 2012. – Vol. 93. – P. 224-232.
63. Determination of Lead, Copper, and Iron in Cosmetics, Water, Soil, and Food Using Polyhydroxybutyrate-B-polydimethyl Siloxane Preconcentration and Flame Atomic Absorption Spectrometry / Y. E. Unsal, M. Soylak, M. Tuzen // *Analytical Letters*. – 2017.– Vol. 48, N 7.– P. 1163-1179.
64. Development of a UV-spectrophotometric method for the simultaneous determination of aspirin and paracetamol in tablets / G. Murtaza, S. A. Khan, A. Shabbir, [et al.] // *Scientific Research and Essays*. – 2011. – Vol. 6, N 2. – P. 417-421.
65. DIAION™ HP20 – Text : electronic // URL: https://www.diaion.com/en/products/synthetic_adsorbents/data_sheet_hp/pdf/hp20.pdf (date of access: 09.12.2023).
66. Engineered nano-zirconium oxide-crosslinked-nanolayer of carboxymethyl cellulose for speciation and adsorptive removal of Cr(III) and Cr(VI) / M. E. Mahmoud, A. E. H. Abdou, M. E. Sobhy // *Int. J. Biol.Macromol.* – 2017. - Vol. 321. – P. 444–453.
67. Fabrication of novel surface-imprinted magnetic graphene oxide-grafted cellulose nanocrystals for selective extraction and fast adsorption of fluoroquinolones from water / N. Wang, Y. F. Wang, A. M. Omer, [et al.] // *Anal Bioanal Chem.* – 2017. – Vol. 409. – P. 6643-6653.
68. Fabrication of ofloxacin imprinted polymer on the surface of magnetic carboxylated cellulose nanocrystals for highly selective adsorption of fluoroquinolones from water / Z. H. Hu, Y. F. Wang, A. M. Omer, [et al.] // *Int J BiolMecromol.* – 2018.- Vol. 107. – P. 453-462.
69. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties // P. Ertl, B. Rohde, P. Selzer // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2000. – Vol. 43, N 20. – P. 3714-3717.

70. Functional nanomaterials through esterification of cellulose: a review of chemistry and application / Y. Wang, X. Wang, Y. Xie, K. Zhang // *Cellulose*. – 2018.- Vol. 25. – P. 3703-3731.
71. Functionalized cellulose for water purification, antimicrobial applications, and sensors. / K. Bethke, P. Sinem, A. Virgil [et al.] // *Advanced Functional Materials*. – 2018. – Vol. 28, N 23. – P.1-14.
72. Gels based on nanocellulose with photosensitive ruthenium bipyridine moieties as sensors for silver nanoparticles in real samples / C. Ruiz-Palomero, M. L. Soriano, M. Valcárcel // *Sens. Actuators B Chem.* – 2016. – Vol. 229. – P. 31-37.
73. Green Extraction Techniques as Advanced Sample Preparation Approaches in Biological, Food, and Environmental Matrices: A Review / J. S. Câmara, R. Perestrelo, C. V. Berenguer [et al.]. – Text : electronic // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27, N 9. – 2953. – URL: <https://doi.org/10.3390/molecules27092953> (date of access: 09.12.2023).
74. Growth of Mn₃O₄ on cellulose matrix: Nanohybrid as a solid phase adsorbent for trivalent chromium / A. M. Asiri, S. B. Khan, K. A. Alamry, [et al.] // *Applied Surface Science*. – 2013. – Vol. 270. – P. 539-544.
75. Guidance Document on the Validation of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR] Models // OECD Series on Testing and Assessment. OECD Publishing: Paris, - 2014. - N 69.
76. Hassan, N. Membrane optode for uranium(vi) preconcentration and colorimetric determination in real samples / N. Hassan, A. S. Amin // *RSC Adv.* – 2017. – Vol. 7. – P. 46566-46574.
77. Highly selective determination of ultratrace inorganic arsenic species using novel functionalized miniaturized membranes / E. Lukojko, E. Talik, A. Gagor, [et al.] // *Anal Chim Acta*. – 2018. - Vol. 1008. – P. 57-65.
78. Hydrolysis Kinetics of Benzocaine and Homologs in the Presence of a Nonionic Surfactant / G. S. Garnet, D. R. Kennedy, J. Graham // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1974. – Vol. 63, N 5. – P. 712-716.

79. Impact of carboxymethyl cellulose coating on iron sulphide nanoparticles stability, transport, and mobilization potential of trace metals present in soils and sediment / F. V. Koetsem, L. V. Havere, G. D. Laong // *Journal of Environmental Management*. – 2016. – Vol. 168. – P. 210–218.
80. In Situ Spectrodensitometric Determination of Methyl and Propyl Parabens, Benzoic and Sorbic Acids in Bulk Powder, Foods, and Pharmaceutical Formulations / A. El-Bayoumi, M. S. Tawakkol, J. M. Diab // *Spectroscopy Letters*. – 1997. – Vol.30, N 2. – P. 355-366.
81. Integrated photografted molecularly imprinted polymers with a cellulose acetate membrane for the extraction of melamine from dry milk before HPLC analysis / B. Akbari-adergani, G. H. Sadeghian, A. Alimohammadi, [et al.] // *J Sep Sci*. – 2017. – Vol. 40. – P. 1361-1368.
82. Ionic liquid-functionalized silica for selective solid-phase extraction of organic acids, amines and aldehydes / L. Vidal, J. Parshintsev, K. Hartonen, [et al.] // *Journal of Chromatography A*. – 2012. – Vol. 1226. – P. 2-10.
83. Kinetics of hydrolysis of procaine in aqueous and micellar media / F. F. Al-Blewi, H. A. Al-Lohedan, M. Z. A. Rafiquee, [et al.] // *Int. J. Chem. Kinet*. – 2013. – Vol. 45. – P. 1-9. <https://doi.org/10.1002/kin.20735>.
84. Kumar, A. UiO-66-NH₂: a recyclable and efficient sorbent for dispersive solid-phase extraction of fluorinated aromatic carboxylic acids from aqueous matrices / A. Kumar, C. Sharma // *Anal Bioanal Chem*. – 2023. – Vol. 415. – P. 3435–3448.
85. Magnetic cellulose ionomer/layered double hydroxide: An efficient anion exchange platform with enhanced diclofenac adsorption property / M. H. Beyki, M. Mohammadirad, F. Shemirani, [et al.] // *Carbohydr. Polym*. – 2017. – Vol. 157. – P. 438-446.
86. Magnetic cellulose nanoparticles coated with ionic liquid as a new material for the simple and fast monitoring of emerging pollutants in waters by magnetic solid phase extraction / F. Abujaber, M. Zougagh, S. Jodeh, [et al.] // *Microchem J*. – 2018. – Vol. 137. – P.490-495.

87. Magnetic nanoparticle based solid-phase extraction of heavy metal ions: A review on recent advances / M. Hemmati, M. Rajabi, A. Asghari // *Microchim Acta*. – 2018. – Vol. 185. – P.160-191.
88. Magnetic Solid-Phase Extraction Based on Modified Ferum Oxides for Enrichment, Preconcentration, and Isolation of Pesticides and Selected Pollutants / W. A. W. Ibrahim, H. R. Hodeh, H. Y. Aboul-Enein, [et. al] // *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. – 2015. – Vol. 45. – P.270-287.
89. Magnetic/non-magnetic argan press cake nanocellulose for the selective extraction of sudan dyes in food samples prior to the determination by capillary liquid chromatograpy / Y. Benmassaoud, M. J. Villaseñor, R. Salghi , S. Jodeh, [et al.] // *Talanta*. – 2017. – Vol. 166. – P.63-69.
90. Membrane filtration of Sudan orange G on a cellulose acetate membrane filter for separation–preconcentration and spectrophotometric determination in water, chili powder, chili sauce and tomato sauce samples / Z. A. ALOthman, Y. E. Unsal, M. Habila, [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2012. – Vol. 50, N 8. – P. 2709-2713.
91. Metrological and quality concepts in analytical chemistry (IUPAC Recommendations 2021) / D. B. Hibbert, E. Korte, U. Örnemark // *Pure and Applied Chemistry*. – 2021. – Vol. 93, N 9. – P. 997-1048.
92. Mixed matrix membranes using carbon molecular sieves: I. Preparation and experimental results / D. Q. Vu, W. J. Koros, S. J. Miller // *J Membr Sci.* – 2003. – Vol. 211. – P.311-334.
93. Modified Dissolved Organic Matter Fractionation Technique for Natural Water / T. Marhaba, Y. Pu, K. Bengraine // *Journal of hazardous materials*. – 2003. – Vol. 101. – P. 43-53.
94. Molecularly imprinted polymer (MIP) membrane assisted direct spray ionization mass spectrometry for agrochemicals screening in foodstuffs / I. Pereira, M. F. Rodrigues, A. R. Chaves, [et al.] // *Talanta*. – 2018. – Vol. 178. – P. 507–514.

95. Molecularly imprinted solid phase extraction of fluconazole from pharmaceutical formulations / S. Manzoor, R. Buffon, A. Rossi // *Talanta*. – 2015. – Vol. 134. – P. 1-7.
96. Mukhtar, N. H. Carbonaceous nanomaterials immobilised mixed matrix membrane microextraction for the determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in sewage pond water samples / N. H. Mukhtar, H. H. See // *Anal ChimActa*. – 2016. – Vol. 931. – P.57-63.
97. Multifunctional Magnetic Cellulose Surface-Imprinted Microspheres for Highly Selective Adsorption of Artesunate / H. L. Huang, X. H. Wang, H. Ge, [et al.] // *ACS Sustain ChemEng* . – 2016. – Vol. 4. – P. 3334-3343.
98. Nanocellulose/nanobentonite composite anchored with multi-carboxyl functional groups as an adsorbent for the effective removal of Cobalt(II) from nuclear industry wastewater samples / T. S. Anirudhan, J. R. Deepa, J. Christa // *J. Colloid Interface Sci.* - 2016. - Vol. 467. – P. 307-320.
99. Nanofibrillated cellulose: surface modification and potential applications / S. Kalia, S. Boufi, A. Celli [et al.] // *Colloid Polym Sci.* – 2014. – Vol. 292. – P. 5-31.
100. New modified cellulose nanoparticles for solid-phase extraction of some metal ions in biological and water samples / I. M. M. Kenawy, W. I. Mortada, Y. G. Abou El-Reash, [et al.] // *Can J Chem.* – 2015. – Vol. 94, N 3. – P. 221-228.
101. Novel green HPTLC and organic solvent-free micellar LC methods for the simultaneous determination of Ozenoxacin and benzoic acid; greenness assessment and applications / A. E. Ibrahim, M. F. Taher, A. E. Gindy, [et al.] // *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. – 2023. – Vol. 36. – P. 101277.
102. Paper supported polystyrene membranes for thin film microextraction / J. Ríos-Gómez, R. Lucena, S. Cárdenas // *Microchem J.* – 2017. - Vol. 133. – P. 90-95.
103. Peng, J. X. Metal–organic frameworks in proteomics/peptidomics-A review / J. X. Peng, R. A. Wu // *Anal ChimActa*. – 2018. – Vol. 1027. – P.9-21.

104. Piri-Moghadam, H. Review of geometries and coating materials in solid phase microextraction: Opportunities, limitations, and future perspectives / H. Piri-Moghadam, M. N. Alam, J. Pawliszyn // *Anal Chim Acta*. – 2017. – Vol. 984. – P. 42-65.
105. Polyaniline-deposited cellulose fiber composite prepared via in situ polymerization: enhancing adsorption properties for removal of meloxicam from aqueous media / F. V. A. Dutra, B. C. Pires, T. A. Nascimento, [et al.] // *RSC Adv*. – 2017. – Vol. 7. – P. 12639-12649.
106. Potential of amino-riched nano-structured MnFe_2O_4 @cellulose for biosorption of toxic Cr (VI): Modeling, kinetic, equilibrium and comparing studies / M. Ghanbarian, R. Nabizadeh, S. Nasser, [et al.] // *Int J Biol Macromol*. – 2017. – Vol. 104. – P. 465-480.
107. Preconcentration and determination of organochlorine pesticides in seawater samples using polyaniline/ polypyrrole-cellulose nanocomposite-based solid phase extraction and gas chromatography-electron capture detection / A. Mehdinia // *J. Braz. Chem. Soc*. – 2014. – Vol. 25, N 11. – P. 2048-2053.
108. Preparation and characterization of a composite based on polyaniline, polypyrrole and cigarette filters: adsorption studies and kinetics of phenylbutazone in aqueous media / T. A. Nascimento, F. V. A. Dutra, B. C. Pires, [et al.] // *RSC Adv*. – 2016. Vol. 6, N 69. – P. 63350-64459.
109. Preparation and evaluation of hydrophilic C18 monolithic sorbents for enhanced polar compound retention in liquid chromatography and solid phase extraction / Y. Li, X. Xie, M. L. Lee, [et al.] // *J Chromatogr A*. – 2011. – Vol. 1218, N48. – P. 8608-8616.
110. Preparation of an aminopropyl imidazole-modified silica gel as a sorbent for solid-phase extraction of carboxylic acid compounds and polycyclic aromatic hydrocarbons / N. Wang, Y. Guo, L. Wang, [et al.] // *The Analyst*. – 2014. – Vol. 139, N 10. - P. 2531-2537.
111. Preparation of Molecularly Imprinted Regenerated Cellulose Composite Membranes by Surface-Initiated Atom Transfer Radical Polymerization

- Method for Selective Recognition of Lysozyme / C. L. Wang, X. L. Hu, P. Guan P, [et al.] // *Adsorpt Sci Technol.* – 2015. – Vol. 4. – P. 411-425.
112. Preparation of PPy/cellulose fibre as an effective potassium diclofenac adsorbent / F. V. A Dutra, B. C. Pire, T. A. Nascimento, [et al.] // *Reactive and Functional Polymers.* – 2017. – Vol. 113. – P. 40-49.
113. Progress and prospect of adsorptive removal of heavy metal ions from aqueous solution using metal–organic frameworks: A review of studies from the last decade / J. Wen, Y. Fang, G. M. Zeng // *Chemosphere.* – 2018. – Vol. 201. – P. 627-643.
114. QbD approach in RP-HPLC method development for the assay of benzocaine and diclofenac in dosage forms / K. Manikandan, K. S. Lakshmi, Aswitha Pai // *AIP Conf. Proc.* 21 June 2019. - P. 020083.
115. Rdkit package – The RDKit 2023.09.4 documentation : T5 Informatics GmbH : [сайт] – 2023 – URL: <https://rdkit.org/docs/source/rdkit.html> – Text : electronic (date of access: 09.12.2023).
116. Recent advances of inorganic fillers in mixed matrix membrane for gas separation / P. S. Goh, A. F. Ismail, S. M. Sanip, [et al.] // *Sep Purif Technol.* – 2011. – Vol. 81. – P. 243-264.
117. Recent applications of metal–organic frameworks in sample pretreatment / Y. Wang, M. Rui, G. Lu // *J Sep Sci.* – 2018. – Vol. 41. – P. 180-194.
118. Reversed-phase ion-pair chromatography with an adsorbing stationary phase and a hydrophobic quaternary ammonium ion in the mobile phase: I. Retention studies with tetrabutylammonium as cationic component / A. Tilly Melin, M. Liungcrantz, G. Schill // *Journal of Chromatography A.* – 1979. – Vol. 185. – P. 225-239.
119. Saraji, M. Phenyl carbamate functionalized zinc oxide nanorods for paper-based thin film microextraction / M. Saraji, N. Mehrafza // *RSC Adv.* – 2017. – Vol. 7. – P. 50210-50215.

120. Selectivity and extraction efficiency studies of 4-nitrophenol adsorption on polyethersulfones/Ag nanocomposite / E. Y. Danish, H. M. Marwani, M. A. Alhazmi, [et al.] // *Bull. Mater. Sci.* – 2018. – Vol. 2. – P. 239-246.
121. Separation and Preconcentration of Sudan Blue II Using Membrane Filtration and UV-Visible Spectrophotometric Determination in River Water and Industrial Wastewater Samples /Y. E. Unsal, M. Tuzen, M. Soylak // *J AOAC Int* – 2015. – Vol. 98, N 1. – P. 213-217.
122. Separation of cobalt(II) from manganese(II) using a polymer inclusion membrane with N-[N,N-di(2-ethylhexyl)aminocarbonylmethyl]glycine (D2EHAG) as the extractant/carrier / Y. Baba, F. Kubota, M. Goto, [et al.] // *J Chem Technol Biotechnol.* – 2016. – Vol. 91. – P.1320-1326.
123. Sheikhi, A. Colloidal aspects of Janus-like hairy cellulose nanocrystalloids. / A. Sheikhi, T. G. M. van de Ven // *Current Opinion in Colloid and Interface Science.* – 2017. – Vol. 29. – P. 21-31.
124. Silva, B. O. First derivative spectrophotometric and high performance liquid chromatographic simultaneous determination of benzoic and salicylic acids in pharmaceutical preparations/ B. O. Silva // *Nigerian Quarterly Journal of Hospital Medicine.* – 2008. – Vol. 18, N 2. – P. 92-95.
125. Simultaneous determination of metronidazole benzoate, methylparaben, and propylparaben by high-performance liquid chromatography / M. S. Ali, R. S. Chaudhary, M. A. Takieddin, [et al.] // *Drug Dev Ind Pharm.* – 1999. – Vol. 25, N 10. – P. 1143-1147.
126. Simultaneous determination of rutin and benzocaine in suppositories by reversed-phase high-performance liquid chromatography / J. Joseph-Charles, M. Montagut, M. H. Langlois, [et al.] // *Analytical Letters.* – 2001. – Vol. 34, N 15. – P.2685-2692.
127. Simultaneous spectrophotometric analysis of ternary mixture of pharmaceuticals: assay for aspirin, paracetamol and caffeine mixtures / S. Sharma, R. Saxena, S Talwar // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 1990. – Vol. 52. – P. 103-109.

128. Simultaneous UV spectrophotometric determination of procaine hydrochloride and phenazone in an otic formulation / G. Santoni, P. Mura, S. Pinzauti [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 1990. – Vol. 64. – P.235-238.
129. Simultaneous visual detection and removal of lead(II) ions with pyromellitic dianhydride-grafted cellulose nanofibrous membranes / Y. Li, Y. Wen, L. Wang, [et al.] // *J. Mater. Chem. A*. – 2015. – Vol. 3. – P. 18180-18189.
130. Sol–gel/nanoclay composite as a solid-phase microextraction fiber coating for the determination of organophosphorus pesticides in water samples / M. Saraji, T. Khayamian, Z. Hashemian // *Anal Bioanal Chem*. – 2015. – Vol. 407. – P. 1615-1623.
131. Solid ink-printed filter paper as a green adsorbent material for the solid-phase extraction of UV filters from water samples / A. Voulgari, V. A. Gatselou, F. A. Kappi, [et al.] // *Int J Environ Anal Chem*. – 2017. – Vol. 97, N 12. – P. 1163-1177.
132. Solid-phase extraction of triazole fungicides from water samples using disks impregnated with carbon nanotubes followed by GC-MS analysis / A. C. Vieira, M. G. Santos, E. C. Figueiredo // *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*. – 2016. – Vol. 97, N 1. – P. 29-41.
133. Speciation of Chromium in Natural Waters, Tea, and Soil with Membrane Filtration Flame Atomic Absorption Spectrometry / M. Habila, Y. E. Unasl, Z. A. Alothman, [et al.] // *Anal. Lett*. – 2015. – Vol. 48, N 14. – P. 2258-2271.
134. Styrofoam modified paper as a low-cost platform for qualitative and semi-quantitative determination of Ni²⁺ ions in wastewater // M. I. Rashid, L. H. Mujawar, I. M. I. Ismail, [et al.] / *Anal Methods*. – 2016. – Vol. 8. – P. 1496-1504.
135. Sulfonated nanocellulose for the efficient dispersive micro solid-phase extraction and determination of silver nanoparticles in food products / C. Ruiz-Palomero, M. L. Soriana, M. Valcárcel // *J. Chromatogr. A*. – 2016. – Vol.1428, N 8. – P. 352-358.

136. Surface-Imprinted Magnetic Carboxylated Cellulose Nanocrystals for the Highly Selective Extraction of Six Fluoroquinolones from Egg Samples / Y. F. Wang, Y. G. Wang, X. K. Ouyang // ACS Appl Mater Interfaces. – 2017. – Vol. 9. – P. 1759-1769.
137. Synthesis and application of magnetic molecularly imprinted polymers in sample preparation / S. Y. Huang, J. Q. Xu, J. T. Zheng, [et al.] // Anal Bioanal Chem. – 2018. – Vol. 410. – P. 3991-4014.
138. Synthesis and characterization of a cellulose-based molecularly imprinted polymer in aqueous solution: The study of Furosemide slow release / A. R. Fareghi, N. Moghadam, J. Khalafy, [et al.] // J Appl Polym Sci. – 2017. – Vol. 48. – P. 45581.
139. Synthesis and Characterization of Molecularly Imprinted Polymer Membrane for the Removal of 2,4-Dinitrophenol / N. A. Yusof, N. D. Zakaria, N. A. M. Maamor, [et al.] // Int J Mol Soc. – 2013. – Vol. 14. – P. 3993-4004.
140. Synthesis and environmental applications of cellulose/ZrO₂ nanohybrid as a selective adsorbent for nickel ion / S. B. Khan, K. A. Alamry, H. M. Marwani, [et al.] // Composites Part B: Engineering. – 2013. – Vol.50. – P. 253-258.
141. Synthesis, characterization, and silver adsorption property of magnetic cellulose xanthate from acidic solution: prepared by one step and biogenic approach / M. H. Beyki, M. Bayat, S. Miri, [et al.] // IndEngChem Res. – 2014. – Vol. 53. – P. 14904-14912.
142. Target-Oriented Analysis of Gaseous, Liquid and Solid Chemical Systems by Mass Spectrometry, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Electron Microscopy / V. V. Kachala, L. L. Khemchyan, A. S. Kashin, [et al.] // Russ. Chem. Rev. – 2013. – Vol. 82, N 7. – P. 648-685.
143. Tavallali, H. Developing Fast and Facile Method for Speciation Analysis of Vanadium (V/IV) Ions with Calmagite Immobilization on Triacetyl Cellulose Membrane in Water Samples / H. Tavallali, R. Nejabat // J Braz Chem Soc. – 2015. – Vol. 26. – P. 592-599.

144. Test for arsenic speciation in waters based on a paper-based analytical device with scanometric detection / F. Pena-Pereira, L. Villar-Blanco, I. Lavilla, [et al.] // *Anal Chim Acta*. – 2018. – Vol. 1011. – P. 1-10.
145. Ultrasound-assisted ionic liquid-based micellar extraction combined with microcrystalline cellulose as sorbent in dispersive microextraction for the determination of phenolic compounds in propolis / J. Cao, L. Q. Peng, L. J. Du, [et al.] // *Analytica Chimica Acta*. – 2017. – Vol. 963. – P. 24-32.
146. Usage of cellulose acetate membranes for the sorption-luminescence determination of pyrene in aqueous media / A. V. Straško, A. B. Shipovskaya, T. I. Gubina, [et al.] // *Pet. Chem.* – 2015. – Vol. 4, N 1. – P.292-300.
147. Using Linoleic Acid Embedded Cellulose Acetate Membranes to in Situ Monitor Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Lakes and Predict Their Bioavailability to Submerged Macrophytes / Y. Q. Tao, B. Xue, S. C. Yao // *Environ Sci Technol*. – 2015. – Vol. 49. – P. 6077-6084.
148. Using pollen grains as novel hydrophilic solid-phase extraction sorbents for the simultaneous determination of 16 plant growth regulators / Q. Lu, J-H. Wu, Q-W. Yu, Y-Q. Feng // *J. Chromatogr. A* – 2014.- Vol. 1367, N 7. – P. 39-47.
149. Visualization detection of ultratrace lead and cadmium ions using cellulose acetate membrane based on silver stain / C. Y. Wang, B. Y. Fang, M. H. Yao, [et al.] // *Sensor Actuat B*. – 2016. – Vol. 228. – P. 643-648.
150. Wang, X. Recent advances in metal-organic frameworks and covalent organic frameworks for sample preparation and chromatographic analysis / X. Wang, N. Ye // *ELECTROPHORESIS*. – 2017. – Vol. 38. – P. 3059-3078.
151. Wells, D. A. Solid-phase extraction with cartridges / D. A. Wells, I. D. Wilson [ed.] // *Encyclopedia of Separation Science: Academic Press*. – 2000. – P. 4135-4141.
152. Wildman, S. Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions / S. Wildman, G. Crippen // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. – 1999. – Vol. 39. – P. 868-873.

153. Wojnárovits, L. Irradiation treatment of azo dye containing wastewater: An overview / L. Wojnárovits, C. M Földváry // Radiation Physics and Chemistry. – 2008. – Vol. 77, N 3. – P. 225-244.
154. Wu, Z. Porous polymer monolith templated by small polymer molecules / Z. Wu, K. J. Frederic, D. De Kee [et al.] // Can. J. Chem. Eng. – 2009. – Vol. 87. – P. 579-583.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

**Градуировочные графики зависимости для количественного
спектрофотометрического определения ароматических карбоновых
кислот и их структурных аналогов**

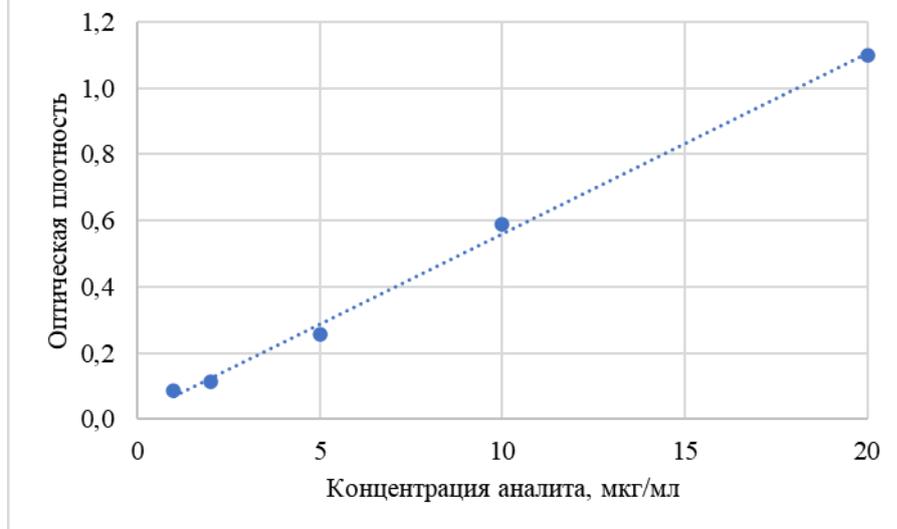
| <i>Прокаин</i> | | | | | |
|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|
| Аналитическая длина волны: 296 нм; | | | | | |
| Раствор сравнения*: 1; | | | | | |
| № п/п | Концентрация аналита, мкг/мл | Оптическая плотность | <i>b</i> | <i>a</i> | <i>r</i> |
| 1 | 1 | 0,0510 | 0,0605 | 0,0327 | 0,9953 |
| 2 | 2 | 0,1525 | | | |
| 3 | 5 | 0,3410 | | | |
| 4 | 10 | 0,7102 | | | |
| 5 | 20 | 1,2060 | | | |

Оптическая плотность

Концентрация аналита, мкг/мл

| <i>Бензокаин</i> | | | | | |
|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|
| Аналитическая длина волны: 285 нм; | | | | | |
| Раствор сравнения: 1; | | | | | |
| № п/п | Концентрация аналита, мкг/мл | Оптическая плотность | <i>b</i> | <i>a</i> | <i>r</i> |
| 1 | 1 | 0,0872 | 0,0545 | 0,0151 | 0,9985 |
| 2 | 2 | 0,1134 | | | |
| 3 | 5 | 0,2585 | | | |

| | | | | | |
|---|----|--------|--|--|--|
| 4 | 10 | 0,5894 | | | |
| 5 | 20 | 1,0976 | | | |

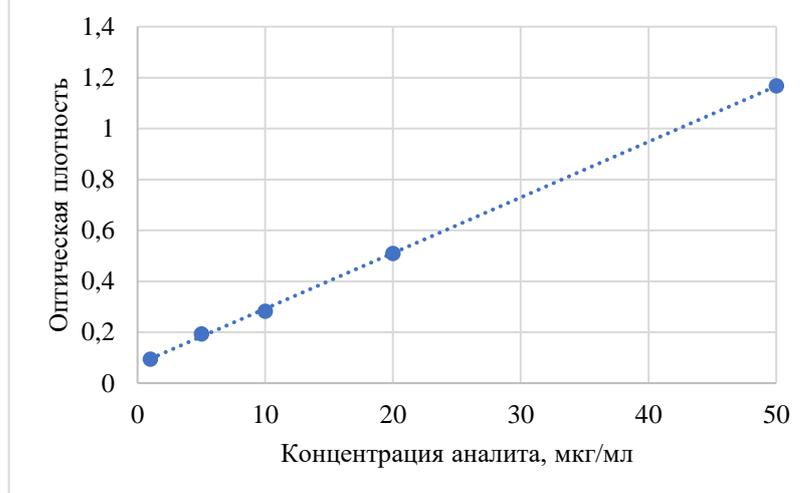


Кислота ацетилсалициловая

Аналитическая длина волны: 226 нм;

Раствор сравнения: 2;

| № п/п | Концентрация аналита, мкг/мл | Оптическая плотность | <i>b</i> | <i>a</i> | <i>r</i> |
|-------|------------------------------|----------------------|----------|----------|----------|
| 1 | 1 | 0,0942 | 0,0219 | 0,0738 | 0,9999 |
| 2 | 5 | 0,1934 | | | |
| 3 | 10 | 0,2834 | | | |
| 4 | 20 | 0,5096 | | | |
| 5 | 50 | 1,1678 | | | |

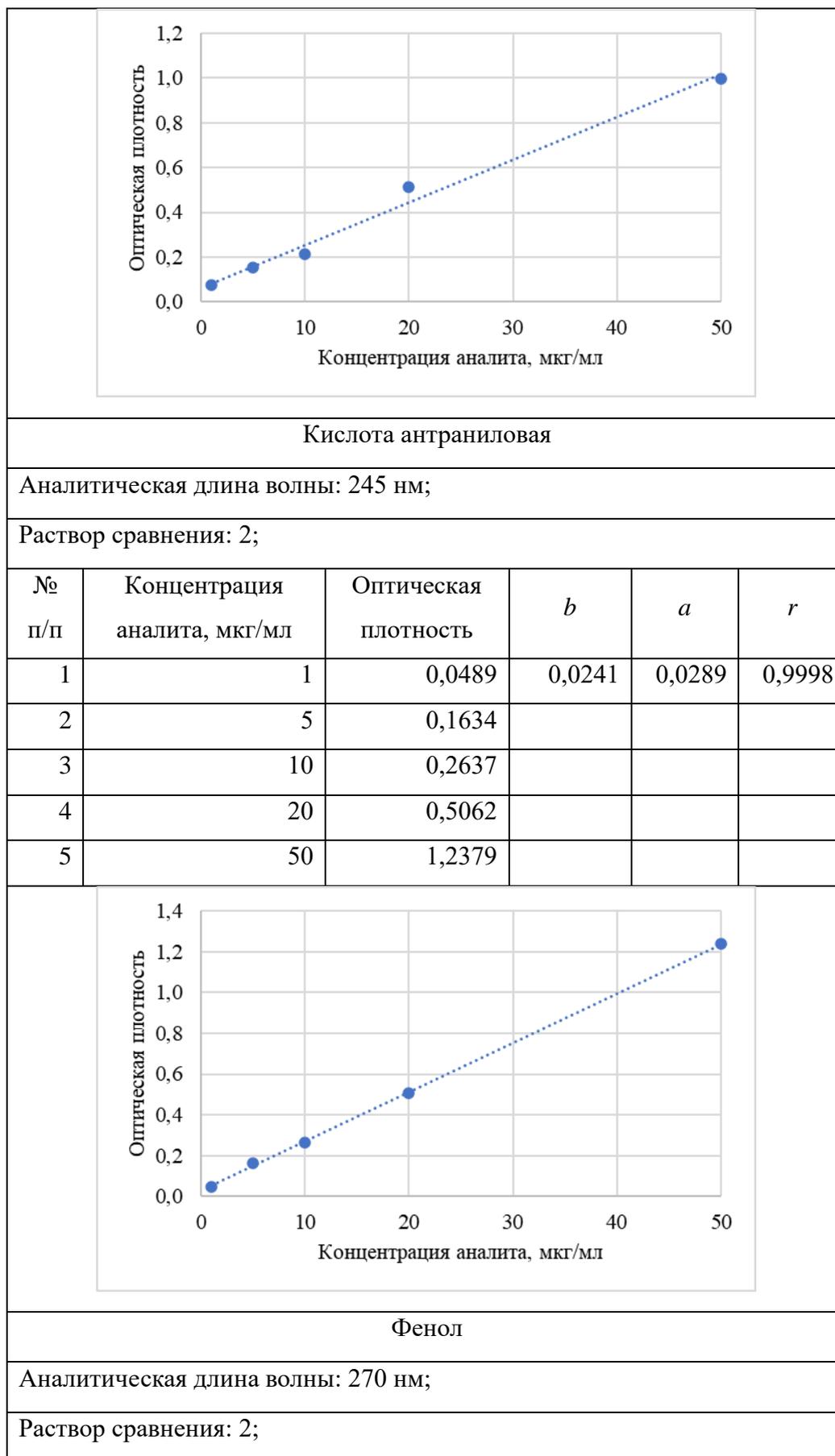


Кислота салициловая

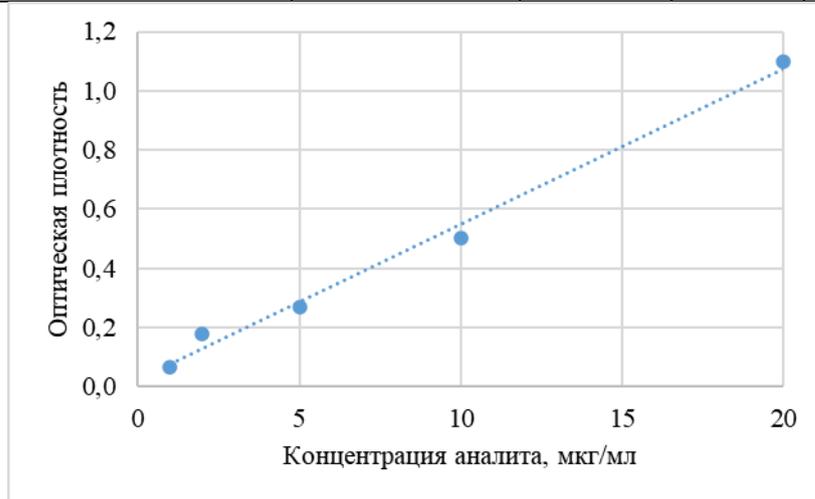
| Аналитическая длина волны: 228 нм; | | | | | |
|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|
| Раствор сравнения*: 2; | | | | | |
| № п/п | Концентрация аналита, мкг/мл | Оптическая плотность | <i>b</i> | <i>a</i> | <i>r</i> |
| 1 | 1 | 0,0978 | 0,0210 | 0,0722 | 0,9973 |
| 2 | 5 | 0,1310 | | | |
| 3 | 10 | 0,3108 | | | |
| 4 | 20 | 0,5162 | | | |
| 5 | 50 | 1,1118 | | | |

График зависимости оптической плотности от концентрации аналита. Ось X: Концентрация аналита, мкг/мл (0-50). Ось Y: Оптическая плотность (0,0-1,2). Точки: (1, 0,0978), (5, 0,1310), (10, 0,3108), (20, 0,5162), (50, 1,1118). Прямая линия тренда.

| Кислота бензойная | | | | | |
|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|
| Аналитическая длина волны: 222 нм; | | | | | |
| Раствор сравнения: 2; | | | | | |
| № п/п | Концентрация аналита, мкг/мл | Оптическая плотность | <i>b</i> | <i>a</i> | <i>r</i> |
| 1 | 1 | 0,0748 | 0,0191 | 0,0610 | 0,9943 |
| 2 | 5 | 0,1526 | | | |
| 3 | 10 | 0,2128 | | | |
| 4 | 20 | 0,5108 | | | |
| 5 | 50 | 0,9990 | | | |



| № п/п | Концентрация аналита, мкг/мл | Оптическая плотность | <i>b</i> | <i>a</i> | <i>r</i> |
|----------|---------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|
| 1 | 1 | 0,0665 | 0,0527 | 0,0228 | 0,9958 |
| 2 | 2 | 0,1781 | | | |
| 3 | 5 | 0,2697 | | | |
| 4 | 10 | 0,5017 | | | |
| 5 | 20 | 1,0999 | | | |

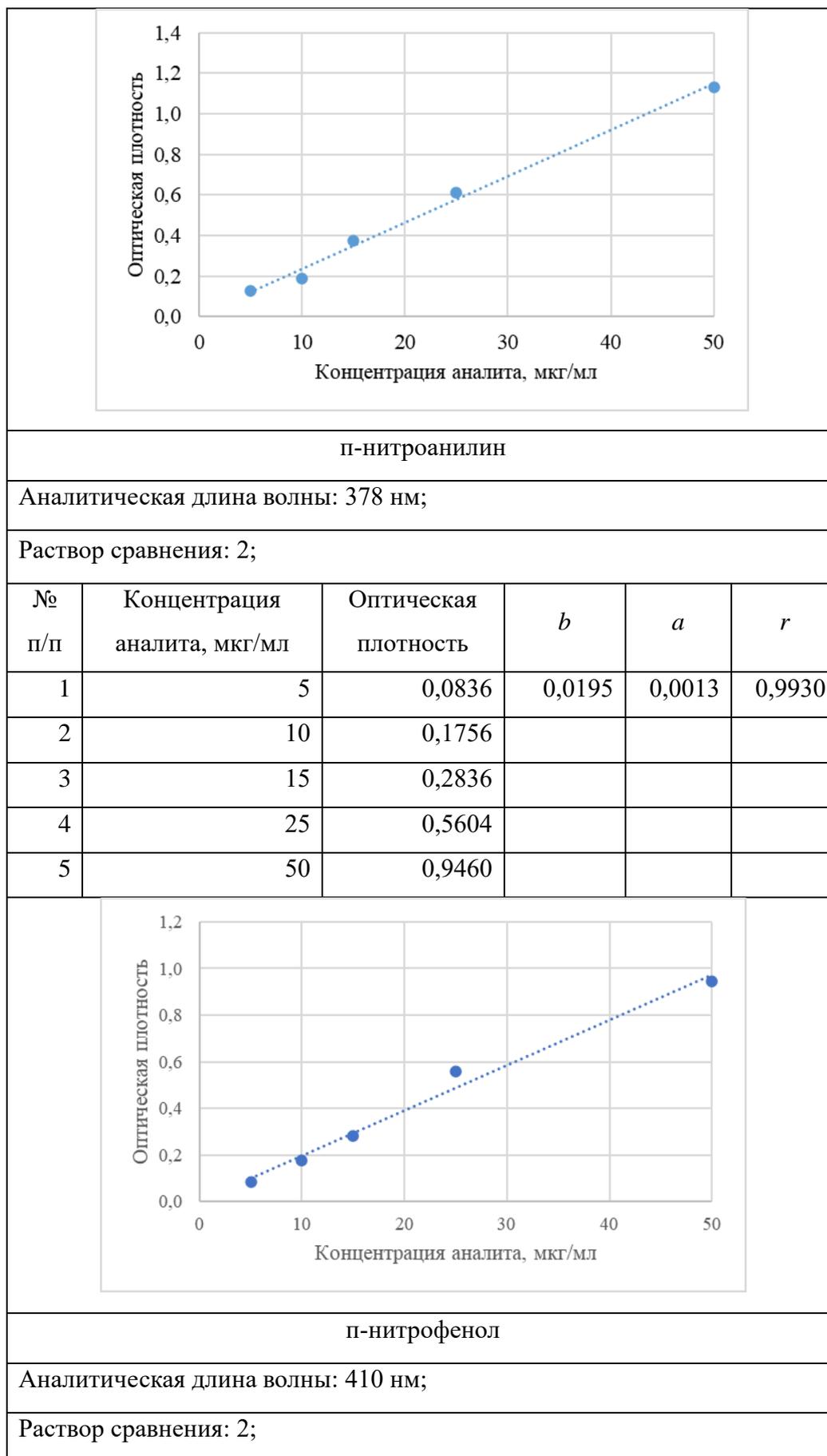


Кислота п-аминобензойная

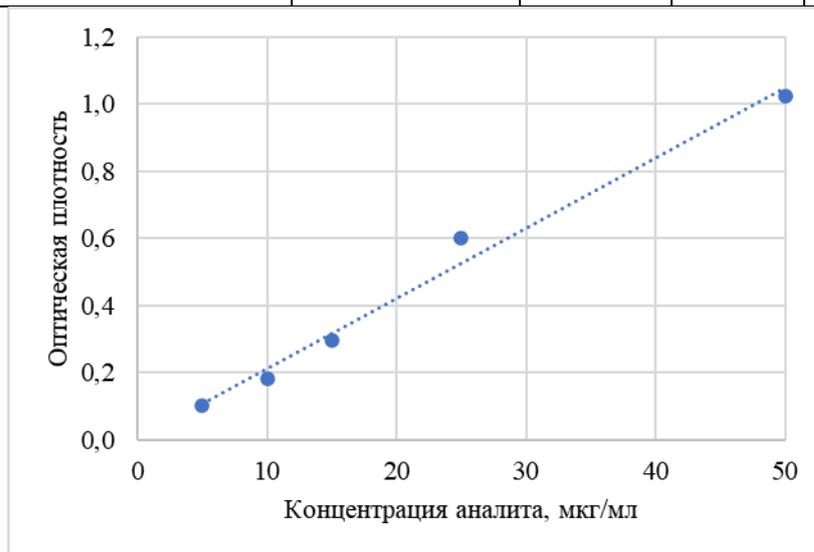
Аналитическая длина волны: 280 нм;

Раствор сравнения: 2;

| № п/п | Концентрация аналита, мкг/мл | Оптическая плотность | <i>b</i> | <i>a</i> | <i>r</i> |
|----------|---------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|
| 1 | 5 | 0,1267 | 0,0228 | 0,0072 | 0,9968 |
| 2 | 10 | 0,1875 | | | |
| 3 | 15 | 0,3737 | | | |
| 4 | 25 | 0,6100 | | | |
| 5 | 50 | 1,1329 | | | |



| № п/п | Концентрация аналита, мкг/мл | Оптическая плотность | <i>b</i> | <i>a</i> | <i>r</i> |
|----------|---------------------------------|-------------------------|----------|----------|----------|
| 1 | 5 | 0,1037 | 0,0210 | 0,0021 | 0,9932 |
| 2 | 10 | 0,1829 | | | |
| 3 | 15 | 0,2989 | | | |
| 4 | 25 | 0,6025 | | | |
| 5 | 50 | 1,0232 | | | |



Примечание:

1 - раствор кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л;

2 - раствор натрия гидроксида концентрации 0,1 моль/л

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Максимумы поглощения ароматических карбоновых кислот и их структурных аналогов

| № п/п | Аналит | Растворитель* | Максимумы поглощения, нм |
|-------|---------------------------|---------------|--------------------------|
| 1 | прокаин | 1 | 226, 296 |
| 2 | бензокаин | 1 | 222, 285 |
| 3 | кислота салициловая | 2 | 228, 298 |
| 4 | кислота бензойная | 2 | 222, 270 |
| 5 | кислота ацетилсалициловая | 2 | 226, 278 |
| 6 | фенол | 2 | 210, 270 |
| 7 | кислота антралиловая | 2 | 245, 326 |
| 8 | кислота п-аминобензойная | 2 | 232, 280 |
| 9 | кислота 3-метилбензойная | 2 | 230, 272 |
| 10 | п-нитроанилин | 2 | 378 |
| 11 | п-нитрофенол | 2 | 410 |

Примечание:

- 1 - раствор кислоты хлористоводородной концентрации 0,1 моль/л;
- 2 - раствор натрия гидроксида концентрации 0,1 моль/л.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Рассчитанные величины молекулярных дескрипторов ароматических карбоновых кислот и их структурных аналогов

| Анализируемое вещество | SlogP | SMR | Labute ASA | TPSA | Mr | Num Rotatable Bonds | Num HBD | Num HBA | Num Amide Bonds | Num Hetero Atoms | Num Atoms |
|----------------------------|---------|---------|---------------|-------|---------|---------------------------|------------|------------|-----------------------|------------------------|--------------|
| прокаин | 1,7674 | 68,9249 | 102,3608 | 55,56 | 236,315 | 6 | 1 | 4 | 0 | 4 | 37 |
| бензокаин | 1,4455 | 46,8109 | 71,14119 | 52,32 | 165,192 | 2 | 1 | 3 | 0 | 3 | 23 |
| кислота салициловая | 1,0904 | 35,0661 | 57,54633 | 57,53 | 138,122 | 1 | 2 | 2 | 0 | 3 | 16 |
| кислота бензойная | 1,3848 | 33,4013 | 52,7521 | 37,3 | 122,123 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 15 |
| кислота ацетилсалициловая | 1,3101 | 44,7103 | 74,75705 | 63,6 | 180,159 | 2 | 1 | 3 | 0 | 4 | 21 |
| фенол | 1,3922 | 28,1068 | 42,22564 | 20,23 | 94,113 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 13 |
| кислота антраниловая | 0,967 | 37,8137 | 58,09199 | 63,32 | 137,138 | 1 | 2 | 2 | 0 | 3 | 17 |
| кислота п-аминобензойная | 0,967 | 37,8137 | 58,09199 | 63,32 | 137,138 | 1 | 2 | 2 | 0 | 3 | 17 |
| кислота 3-метилбензойная | 1,69322 | 38,1383 | 59,11704 | 37,3 | 136,15 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 18 |
| кислота 4-метилбензойная | 1,69322 | 38,1383 | 59,11704 | 37,3 | 136,15 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 18 |
| п-нитроанилин | 1,177 | 37,5088 | 57,42427 | 69,16 | 138,126 | 1 | 1 | 3 | 0 | 4 | 16 |
| анилин | 1,2688 | 30,8544 | 42,77129 | 26,02 | 93,129 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 14 |
| п-нитрофенол | 1,3004 | 34,7612 | 56,87861 | 63,37 | 139,11 | 1 | 1 | 3 | 0 | 4 | 15 |
| кислота п-нитробензойная | 1,293 | 40,0557 | 67,40508 | 80,44 | 167,12 | 2 | 1 | 3 | 0 | 5 | 17 |
| кислота 3-метоксибензойная | 1,3934 | 39,9533 | 64,23059 | 46,53 | 152,149 | 2 | 1 | 2 | 0 | 3 | 19 |
| кислота 4-метоксибензойная | 1,3934 | 39,9533 | 64,23059 | 46,53 | 152,149 | 2 | 1 | 2 | 0 | 3 | 19 |
| парацетамол | 1,3506 | 42,4105 | 64,66691 | 49,33 | 151,165 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 20 |
| сульфаниламид | -0,0838 | 42,2276 | 64,87196 | 86,18 | 172,209 | 1 | 2 | 3 | 0 | 5 | 19 |
| сульфацетамид | 0,0936 | 51,8569 | 81,97334 | 89,26 | 214,246 | 2 | 2 | 4 | 1 | 6 | 24 |
| кеторолак | 2,291 | 69,3003 | 109,8438 | 59,3 | 255,273 | 3 | 1 | 3 | 0 | 4 | 32 |

| Анализируемое вещество | SlogP | SMR | LabuteASA | TPSA | Mr | Num Rotatable Bonds | Num HBD | Num HBA | NumAmide Bonds | Num Hetero Atoms | Num Atoms |
|------------------------|--------|---------|-----------|-------|---------|---------------------|---------|---------|----------------|------------------|-----------|
| кислота напроксеновая | 3,0365 | 66,5508 | 99,64214 | 46,53 | 230,263 | 3 | 1 | 2 | 0 | 3 | 31 |
| фенилбензоат | 2,9058 | 57,8425 | 88,12851 | 26,3 | 198,221 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 25 |
| кислота фталевая | 1,083 | 40,3606 | 68,0728 | 74,6 | 166,132 | 2 | 2 | 2 | 0 | 4 | 18 |
| бензилбензоат | 3,0436 | 62,0035 | 94,49345 | 26,3 | 212,248 | 3 | 0 | 2 | 0 | 2 | 28 |
| спирт бензиловый | 1,1789 | 32,3648 | 48,59058 | 20,23 | 108,14 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 16 |

Примечание:

SlogP – коэффициент липофильности;

SMR – молекулярный коэффициент рефракции;

LabuteASA – общая площадь поверхности молекулы;

TPSA – полярная площадь поверхности молекулы;

Mr – молекулярная масса;

NumRotatableBonds – количество подвижных (вращающихся) связей;

NumHBD – количество атомов-доноров водородной связи;

NumHBA – количество атомов-акцепторов водородной связи;

NumAmideBonds – количество амидных связей;

NumHeteroAtoms – количество гетероатомов;

NumAtoms – общее количество атомов.

ПРИЛОЖЕНИЕ 4



АКТ

о внедрении результатов диссертационной работы Качалкина Максима Николаевича
«Разработка сорбентов для твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих
ароматические карбоновые кислоты и их производные»
на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук
по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)
в ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»

Комиссия в составе сотрудников ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»: заместителя начальника центра Жнякиной Л.Е., провизора-аналитика Черняевой Н.А., провизора-аналитика Шарымовой О.А., подтверждает использование материалов диссертационного исследования Качалкина М.Н., посвященного разработке сорбентов для твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные. Предложенные методики анализа лекарственных средств апробированы в процессе работы Центра. В основе разработанных методик лежат методологические подходы, предусматривающие использование сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы для твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные.

Таким образом, внедрение результатов диссертационного исследования Качалкина М.Н. будет способствовать внедрению новых подходов, предусматривающих применение сорбентов для твердофазной экстракции в рутинный анализ лекарственных средств, тем самым снижая нагрузку на дорогостоящее аналитическое оборудование.

Члены комиссии:

Заместитель начальника ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»,
кандидат фармацевтических наук

 Л.Е. ЖНЯКИНА

Провизор-аналитик ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»

 Н.А. ЧЕРНЯЕВА

Провизор-аналитик ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области»

 О.А. ШАРЫМОВА

УТВЕРЖДАЮ



Генеральный директор

ООО «Лекарь»

Д.Ю. Бобров

2023 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационной работы Качалкина Максима Николаевича «Разработка сорбентов для твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные»»

Наименование предложения: методики количественного определения ароматических карбоновых кислот и их производных в лекарственных средствах методом УФ-спектрофотометрии с твердофазной экстракцией на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах.

Кем предложено, адрес исполнителя: М.Н. Качалкиным, аспирантом кафедры химии Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, А.В. Ворониным, заведующим кафедрой химии Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, (846)3321634.

Место внедрения: ООО «Лекарь», 446112, Самарская обл., г. Чапаевск, 1-ая Монтажная ул., д. 126, тел.: +7 (927) 011-39-49

Результаты внедрения: положительные.

Эффективность внедрения: разработанные методики количественного определения бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина в лекарственных средствах методом УФ-спектрофотометрии с этапом твердофазной экстракции на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах были апробированы и используются в работе отдела контроля качества. Предложенный вариант анализа на основе УФ-спектрофотометрии является экономически выгодной альтернативой для метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Главный технолог
ООО «Лекарь»

«26» января 2023 г.



УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ООО «Самарская фармацевтическая
фабрика»

М.С. Глебов

Акт внедрения

Наименование предложения: методики количественного определения ароматических карбоновых кислот и их производных в лекарственных средствах методом УФ-спектрофотометрии с твердофазной экстракцией на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах.

Кем предложено, адрес исполнителя: М.Н. Качалкиным, аспирантом кафедры химии Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, А.В. Ворониным, заведующим кафедрой химии Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, (846)3321634.

Место внедрения: ООО «Самарская фармацевтическая фабрика», 446112, Самарская область, г. Чапаевск, ул. 1-ая Монтажная, д. 12а, офис 5.

Результаты внедрения: положительные.

Эффективность внедрения: разработанные методики количественного определения бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина в лекарственных средствах методом УФ-спектрофотометрии с этапом твердофазной экстракции на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах были апробированы и используются в работе отдела контроля качества. Предложенный вариант анализа на основе УФ-спектрофотометрии является экономически выгодной альтернативой для метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Главный технолог
ООО «Самарская фармацевтическая фабрика»

Д.С. Зув

«26» декабря 2023 г.

УТВЕРЖДАЮ



Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
д.м.н., профессор

Д.А. Валишин

«22» апреля 2023 г.

Акт внедрения в учебный процесс

Наименование предложения: методики количественного определения ароматических карбоновых кислот и их производных в лекарственных средствах методом УФ-спектрофотометрии с пробоподготовкой твердофазной экстракцией на сорбентах из производных целлюлозы.

Кем предложено, адрес исполнителя: М.Н. Качалкиным, аспирантом кафедры химии Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, А.В. Ворониным, заведующим кафедрой химии Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, (846)3321634.

Место внедрения: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармации, г. Уфа, ул. Пушкина, 96/98, (347) 2726067.

Результаты внедрения: положительные.

Эффективность внедрения: разработанные методики количественного определения ароматических карбоновых кислот и их производных в лекарственных средствах методом УФ-спектрофотометрии с пробоподготовкой твердофазной экстракцией на сорбентах из производных целлюлозы используются в учебном процессе ординаторов по специальности «Фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Заведующий кафедрой фармации
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
д.фарм.н., профессор

В.А. Катаев

«22» апреля 2023 г.

| | |
|-------------------------------------------------|--|
| Подпись | |
| Заверяю | |
| Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России | |

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО ПФФА
Минздрава России,

В.Г. Лужанин

«15» декабря 2023 г.

Акт внедрения в учебный процесс

Наименование предложения: методики количественного определения ароматических карбоновых кислот и их производных в лекарственных средствах методом УФ-спектрофотометрии с пробоподготовкой твердофазной экстракцией на сорбентах из производных целлюлозы.

Кем предложено, адрес исполнителя: М.Н. Качалкиным, аспирантом кафедры химии Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, А.В. Ворониным, заведующим кафедрой химии Института фармации ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, (846)3321634.

Место внедрения: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии, г. Пермь, ул. Крупской, 46, (342)2825867.

Результаты внедрения: положительные.

Эффективность внедрения: разработанные методики количественного определения ароматических карбоновых кислот и их производных в лекарственных средствах методом УФ-спектрофотометрии с пробоподготовкой твердофазной экстракцией на сорбентах из производных целлюлозы используются в учебном процессе студентов по дисциплине «Фармацевтическая химия».

Заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО ПФФА Минздрава России
д.х.н., доцент



Т.М. Замаараева

«15» декабря 2023 г.

Подпись *Замаараева Т.М.*
заверяю *Воронин А.В.*
(полным именем)

15.12.2023

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2765188

Способ получения селективного сорбента для
твердофазной экстракции

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Автор(ы): *Качалкин Максим Николаевич (RU)*

Заявка № 2020136335

Приоритет изобретения 03 ноября 2020 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 26 января 2022 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 03 ноября 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиева



ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Результаты корреляционного анализа связи «молекулярный дескриптор – сорбционная емкость» для гипромеллозных сорбентов

| № п/п | Молекулярный дескриптор | f | r |
|-------|-------------------------|-----|------|
| 1 | SlogP | 23 | 0,72 |
| 2 | LabuteASA | | 0,54 |
| 3 | SMR | | 0,52 |
| 4 | NumAtoms | | 0,48 |
| 5 | Mr | | 0,46 |
| 6 | NumHBD | | 0,44 |
| 7 | NumRotatableBonds | | 0,43 |
| 8 | TPSA | | 0,24 |
| 9 | NumAmideBonds | | 0,20 |
| 10 | NumHeteroAtoms | | 0,12 |
| 11 | NumHBA | | 0,03 |

Результаты корреляционного анализа связи «молекулярный дескриптор – сорбционная емкость» для этилцеллюлозных сорбентов

| № п/п | Молекулярный дескриптор | f | r |
|-------|-------------------------|-----|------|
| 1 | NumHBD | 9 | 0,58 |
| 2 | SlogP | | 0,49 |
| 3 | TPSA | | 0,17 |
| 4 | SMR | | 0,16 |
| 5 | NumHBA | | 0,15 |
| 6 | NumRotatableBonds | | 0,12 |
| 7 | LabuteASA | | 0,10 |
| 8 | NumAtoms | | 0,10 |
| 9 | Mr | | 0,06 |

| | | | |
|----|----------------|--|------|
| 10 | NumHeteroAtoms | | 0,04 |
| 11 | NumAmideBonds | | 0,58 |

Примечание:

SlogP – коэффициент липофильности;

SMR – молекулярный коэффициент рефракции;

LabuteASA – общая площадь поверхности молекулы;

TPSA – полярная площадь поверхности молекулы;

Mr – молекулярная масса;

NumRotatableBonds – количество подвижных (вращающихся) связей;

NumHBD – количество атомов-доноров водородной связи;

NumHBA – количество атомов-акцепторов водородной связи;

NumAmideBonds – количество амидных связей;

NumHeteroAtoms – количество гетероатомов;

NumAtoms – общее количество атомов.