

ВЛИЯНИЕ КОНФИГУРАЦИИ СИСТЕМЫ ВВОДА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ МЕТОДОМ ПАРОФАЗНОЙ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ (СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© А. А. Швець, М. А. Сумцов*

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, г. Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
* E-mail: sumtsov@expmed.ru

Поступила в Редакцию 26 июня 2024 г.
После доработки 12 сентября 2024 г.
Принята к публикации 16 сентября 2024 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Контроль содержания остаточных органических растворителей может быть осуществлен с применением статической парофазной газовой хроматографии. Испытательные лаборатории, проводящие испытания таким методом, оснащены различным по устройству оборудованием, в том числе системами ввода. В методическом описании проведения анализа, как правило, содержится указание только на те параметры, которые могут быть реализованы на любых системах ввода, детальное описание анализа на разных системах ввода не приводится. Таким образом, вопрос взаимозаменяемости парофазных систем ввода является открытым для специалистов, применяющих в своей деятельности метод статической парофазной газовой хроматографии. **Цель.** Оценка взаимозаменяемости систем ввода для статической парофазной газовой хроматографии в задачах по определению содержания остаточных органических растворителей. **Материалы и методы.** Для проведения исследований использовались статические парофазные системы ввода, различающиеся способом введения, материалом проводящих линий и устройством пневматической системы (модели G1888 и 7697A компании Agilent, модель HT2000H компании HTA). Остаточные органические растворители определяли методом газовой хроматографии с использованием пламенно-ионизационного детектора. В качестве растворителей проб были выбраны диметилсульфоксид (ДМСО) и вода деионизированная. В качестве определяемых аналитов использовались стандартные образцы: уксусная кислота ледяная, триэтиламин и N,N-диметилформамид. Концентрация определяемых компонентов была выбрана с учетом их предельно допустимого содержания в 0.1 г определяемого образца. **Результаты.** Проведена оценка соответствия формы хроматографических пиков, линейности, воспроизводимости и сходимости методики следующим критериям: фактор симметрии пика — 0.8–1.8, значение коэффициента корреляции — $r^2 \geq 0.99$, относительное стандартное отклонение площадей пиков — не более 10%, степень извлечения — 85–115% при использовании различных типов статических парофазных пробоотборников. При использовании в качестве растворителя ДМСО влияния различных типов пробоотборников на форму пиков выявлено не было. Во всех случаях фактор симметрии пиков не выходил за пределы

диапазона значений 0.8–1.8. При использовании в качестве растворителя воды фактор симметрии пика уксусной кислоты составил 4.15 в случае Agilent 7697A и 4.89 для Agilent G1888, при использовании пробоотборника HTA HT2000H — 1.70. Фактор симметрии пиков триэтиламина и N,N-диметилформамида не выходил за пределы диапазона 0.8–1.8 при любом типе пробоотборников. Наблюдалось нарушение линейности при использовании пробоотборника HTA HT2000H в случае определения N,N-диметилформамида (ДМСО, вода) и уксусной кислоты (вода). При использовании Agilent 7697A линейность соблюдалась для всех растворов, а в случае Agilent G1888 нарушение наблюдалось только для N,N-диметилформамида и уксусной кислоты в водных растворах. При оценке прецизионности при использовании Agilent G1888 для N,N-диметилформамида в растворах с использованием ДМСО и Agilent 7697A для уксусной кислоты в водных растворах наблюдался значительный разброс данных, линейность средних значений сохранялась. Практически все полученные значения отклонения результатов между двумя экспериментами (оценка извлечения из двух растворов остаточного органического растворителя, приготовленных в одинаковой концентрации) попали в ожидаемую область $\pm 15\%$. Выпадение значений фиксировалось в тех же случаях, когда наблюдался большой разброс площадей пиков и нарушалась линейная зависимость, а именно в случае раствора уксусной кислоты в воде при использовании пробоотборников HTA HT2000H и Agilent G1888 и растворов N,N-диметилформамида в ДМСО и воде при использовании пробоотборника HTA HT2000H. **Выводы.** Для образцов состава определяемый компонент/растворитель: триэтиламин/диметилсульфоксид, триэтиламин/вода и уксусная кислота/диметилсульфоксид — паровфазные пробоотборники оказались взаимозаменяемыми, а для образцов состава N,N-диметилформамид/диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид/вода и уксусная кислота/вода разница в конфигурации пробоотборников оказала значительное влияние на равновесие в системе, подтвердив неэквивалентность приборов. Продемонстрировано, что параметры воспроизводимости и сходимости методики зависят от типа используемого паровфазного пробоотборника, и в случае сложных по составу растворов может возникнуть необходимость исследования робастности с использованием нескольких типов систем ввода паровой фазы. Улучшение линейности отклика и прецизионности площадей пиков наблюдается в следующем ряду систем ввода: отбор и ввод пробы с помощью шприца → отбор пробы с помощью петли, металлическая линия переноса → отбор пробы с помощью петли, кварцевая линия переноса, контроль давления во флаконе.

Ключевые слова: статическая паровфазная, газовая хроматография; ГХ; *headspace*; органические растворители; остаточные органические растворители; контроль качества лекарственных средств; система ввода

DOI: 10.31857/S0044461824040017; EDN: FOSJED

Для цитирования: Швець А.А., Сумцов М.А. Влияние конфигурации системы ввода на результаты испытаний методом паровфазной газовой хроматографии (сравнительное исследование) // Журнал прикладной химии. 2024. Т. 97. № 4. С. 268–276. <https://doi.org/10.31857/S0044461824040017>

Введение

Органические растворители, используемые при производстве лекарственных средств, могут загрязнять конечный продукт, что представляет потенциальную опасность для здоровья пациентов. Контроль качества лекарственных средств по этому показателю проводят согласно рекомендациям раздела «Остаточные органические растворители»¹ нормативной документации. Разработка и валидация методик определения остаточных органических растворителей

осуществляется производителем в соответствии с указаниями фармакопейных статей² [1].

При выборе метода извлечения летучих компонентов производители лекарственных средств все чаще отдают предпочтение такому способу введения пробы,

¹ ОФС.1.1.0008. Остаточные органические растворители. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023.

2.4.24. Identification and control of residual solvents. European Pharmacopoeia. 11.0. Strasbourg: EDQM; 2020.

² ОФС.1.1.0008. Остаточные органические растворители. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023.

ОФС 2.3.2.0. Остаточные органические растворители. Фармакопея Евразийского экономического союза. 2020.

ОФС 2.1.4.19. Идентификация и контроль остаточных растворителей. Фармакопея Евразийского экономического союза. 2020.

2.4.24. Identification and control of residual solvents. European Pharmacopoeia. 11.0. Strasbourg: EDQM; 2020.

<467> Residual solvents. United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2024.

как статическая парофазная экстракция (headspace). Среди преимуществ такого способа можно выделить [2, 3]:

- совместимость практически с любой матрицей;
- значительное упрощение пробоподготовки, в том числе сокращение количества разведений;
- сокращение мешающего влияния растворителя за счет его введения в колонку в меньшем количестве;
- снижение загрязнения инжектора, колонки и детектора из-за введения более чистой паровой фазы;
- высокая чувствительность.

В подавляющем количестве методик, включенных в нормативную документацию на поступающие на регистрацию фармацевтические субстанции и лекарственные препараты, как правило, указаны только те хроматографические параметры анализа, которые являются критичными, универсальными и могут быть реализованы на любом оборудовании (температура уравнивания флакона, температура петли или шприца, время уравнивания, объем вводимой пробы, объем флаконов, газ-носитель). Между тем, наш опыт проведения экспертизы позволяет утверждать, что на ход проведения испытания могут также оказывать влияние параметры хроматографической системы, связанные с устройством узла ввода газобразной пробы, которые обычно не указываются в нормативной документации.

В испытательных лабораториях газовые хроматографы могут комплектоваться пробоотборниками различных типов, пригодных для валидации и дальнейшего воспроизведения методики. При этом, как правило, их взаимозаменяемость может быть определена путем оценки устойчивости (робастности) аналитической методики.

При валидации такой характеристики, как «робастность», ГФ РФ не вводит четких критериев критического характера изменений.¹ Это означает, что, имея в распоряжении только один тип оборудования, производитель может отказаться от исследования робастности на нескольких типах систем и обобщить вывод о воспроизводимости методики независимо от приборного обеспечения.

Цель работы — оценить влияние типа парофазного пробоотборника на параметры воспроизводимости и сходимости методики определения остаточных растворителей методом газовой хроматографии, а также необходимость оценки робастности методики при использовании систем ввода паровой фазы различных типов.

¹ ОФС.1.1.0012. Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023.

Материалы и методы

Работа проводилась с использованием следующего оборудования и материалов:

— газовый хроматограф Agilent 7890A, оснащенный пламенно-ионизационным детектором и парофазным пробоотборником Agilent G1888 (Agilent Technologies);

— газовый хроматограф Agilent 7890A, оснащенный пламенно-ионизационным детектором и парофазным пробоотборником Agilent 7697A (Agilent Technologies);

— газовый хроматограф Маэстро 7820 («ИНТЕРЛАБ»), оснащенный пламенно-ионизационным детектором и парофазным пробоотборником НТА НТ2000Н (НТА);

— весы лабораторные электронные XPR205/A (Mettler Toledo);

— установка для получения воды очищенной Milli-Q IQ 7005 (Millipore);

— капиллярная колонка для газовой хроматографии 100% полиэтиленгликоль, DB-WAX, длиной 30 м, диаметром 0.53 мм, с толщиной слоя неподвижной фазы 1.00 мкм (Agilent Technologies, кат. № 125-7032);

— капиллярная колонка для газовой хроматографии 100% диметилполисилоксан, DB-1, длиной 30 м, диаметром 0.53 мм, с толщиной слоя неподвижной фазы 3.00 мкм (Agilent Technologies, кат. № 125-1034).

Парофазные пробоотборники Agilent моделей 7697A и G1888 имеют схожую конструкцию и способ введения паровой фазы. Отбор пробы осуществляется зондом, прокалывающим септу крышки и нагнетающим давление во флакон путем подачи газа-носителя. Далее происходит перенос пробы из флакона в подогреваемую петлю фиксированного объема. После поворота шестиходового клапана проба попадает по линии переноса в инжектор газового хроматографа. Принципиальным различием моделей 7697A и G1888 является использование в первой модели усовершенствованной пневматики, полностью инертной кварцевой линии переноса, установленной в инжектор (через септу в лайнер). Так, в модели пробоотборника предыдущего поколения G1888 сброс давления из флакона происходит за счет открытого выхода петли на атмосферу. А в модели 7697A реализовано встроенное электронное пневматическое управление, позволяющее контролировать конечное давление, поддерживаемое в петле во время ее заполнения. В данной модели для устранения эффектов, связанных с колебанием атмосферного давления,

используется активный контроль противодавления, что может способствовать получению более воспроизводимых результатов по сравнению с моделями, в которых предусмотрен только пассивный контроль противодавления при заполнении петли.¹

В отличие от паровых пробоотборников Agilent 7697A и G1888 в НТА HT2000H ввод пробы осуществляется при помощи нагретого комбинированного (стекло + металл) газоплотного шприца с переменным объемом. Данный способ ввода пробы не предполагает проведения сложных операций, таких как создание давления во флаконе, переключение клапана, заполнение петли и использование подогреваемой линии переноса.

При подборе значений хроматографических параметров и параметров HeadSpace руководствовались физико-химическими свойствами определяемых компонентов и рекомендациями производителя используемого хроматографического оборудования,² гарантирующими получение эффективной, селективной и воспроизводимой хроматографической картины (табл. 1, 2).

В качестве растворителей проб были выбраны диметилсульфоксид (ДМСО) (ACS reagent, $\geq 99.9\%$, Sigma-Aldrich, кат. № 317275) и вода деионизованная, очищенная на установке Milli-Q IQ. Опыт работы с нормативной документацией фармацевтических производителей показал, что оба этих варианта использовались в методиках определения остаточных органических растворителей. Выбор ДМСО согласуется с рекомендациями Фармакопеи США для данного способа ввода при анализе водорастворимых и нерастворимых в воде образцов,³ являясь, с учетом основных закономерностей статической паровой экстракции [4], приемлемым, по способности установления фазового равновесия, вариантом растворителя. Вода была выбрана в качестве

Таблица 1

Параметры режима работы газового хроматографа

Параметр	Значение
Колонка	DB-WAX, 30 м × 0.530 мм, 1.00 мкм
Линейная скорость газоносителя, см·с ⁻¹ (азот)	34
Коэффициент деления потока газоносителя	1:10
Программа термостатирования колонки	40°C, 5 мин, до 230°C со скоростью 10 град·мин ⁻¹ , выдержка 7 мин
Температура детектора	300
Поток воздуха, мл·мин ⁻¹	300
Поток водорода, мл·мин ⁻¹	30
Поток поддувочного газа, мл·мин ⁻¹ (азот)	25
Температура инжектора	250

растворителя в рамках моделирования специальных условий потенциально низкой повторяемости результатов — при хроматографировании водных растворов должны наблюдаться негативные эффекты (например, сольватация), связанные с нарушением равновесия в системе, где все компоненты очень хорошо растворимы в растворителе, и их доля в паровой фазе мала.

В качестве определяемых компонентов использовали стандартные образцы: уксусную кислоту ледяную (for analysis, ACS, ISO, BioChemica, $\geq 99.7\%$, PanReac AppliChem, кат. № 131008), триэтиламин (for synthesis, $\geq 99.0\%$, Merck, кат. № 8083521000) и N,N-диметилформамид (HPLC Grade, $\geq 99.9\%$, Concord Technology, кат. № 8059LC2500). Данные органические растворители были выбраны в связи с тем, что некоторыми нормативными документами предусмотрены процедуры определения их в паровой фазе. Указанные вещества являются полярными, имеют высокую температуру кипения (кроме триэтиламина) и способны адсорбироваться в системе, что может приводить к трудновываемым систематическим погрешностям. Согласно Фармакопее США,⁴

¹ System parameter and performance comparison between Agilent 7697A and Agilent G1888 headspace samplers for USP <467>. Agilent Technologies. 2014; 5991-5182EN.

² Firor R. L. Optimizing vial pressurization parameters for the analysis of USP <467> Residual solvents using the 7697A headspace sampler. Agilent Technologies. 2011; 5990-9106EN.

³ GC column solvent retention table. Agilent Technologies. 2014; 5991-5017EN.

⁴ Jones S. Head in the right direction with headspace analysis. Method development, method optimization, and troubleshooting. Agilent Technologies. 2020; DE.4178703704.

⁵ <467> Residual solvents. United States Pharmacopeia. USP-NF. Rockville, MD; 2024.

⁶ Там же.

Таблица 2
Параметры режима работы статических парофазных пробоотборников

Рабочие параметры	Значение
Время уравнивания, мин	30
Температура уравнивания флаконов, °C	150
Температура петли/шприца, °C	150
Температура линии переноса (если предусмотрено), °C	170
Газ-носитель	Азот
Объем пробы, мл	1.0
Объем флаконов, мл	20
Время хроматографического цикла, мин	55
Особые рабочие параметры	
Agilent 7697A	
Длительность ввода, мин	0.2
Режим заполнения флакона	Поток к давлению
Давление заполнения, psi	15
Время уравнивания давления, мин	0.25
Конечное давление петли, psi	5
Скорость программирования петли, psi·мин ⁻¹	20
Время уравнивания петли, мин	0.05
Agilent G1888	
Длительность ввода, мин	0.2
Режим заполнения флакона	Постоянный объем
Давление во флаконе, psi	15
Время заполнения петли, мин	0.2
Время нагнетания давления во флаконе, мин	0.25
Время уравнивания петли, мин	0.05
Давление газа-носителя, psi	5
HTA HT2000H	
Длительность ввода, мин	0.1
Тип метода	Постоянный режим
Количество циклов обогащения	1
Задержка уравнивания, с	3
Скорость отбора пробы, мл·мин ⁻¹	30
Объем шприца, мл	2.5
Скорость ввода пробы, мл·мин ⁻¹	30
Ожидание перед вводом, с	3
Ожидание после ввода, с	3

Таблица 3

Количество определяемых органических растворителей, помещенных во флакон Headspace, при проведении эксперимента

Определяемый компонент	Концентрация. Уровень 1 (мг/флакон)	Концентрация. Уровень 2 (мг/флакон)	Концентрация. Уровень 3 (мг/флакон)	Уровень 2. 2-я повторность (мг/флакон)	Растворитель
Триэтиламин	0.250	0.501	0.601	0.501	Диметилсульфоксид
Уксусная кислота	0.252	0.503	0.604	0.504	
N,N-Диметилформамид	0.045	0.090	0.107	0.085	
Триэтиламин	0.250	0.500	0.600	0.501	Вода
Уксусная кислота	0.252	0.504	0.605	0.501	
N,N-Диметилформамид	0.044	0.089	0.107	0.087	

Примечание. Размерность «мг/флакон» указана с учетом помещения во флакон Headspace общим объемом 20 мл анализируемого раствора остаточного растворителя в количестве 5 мл.

для данных компонентов рекомендуется способ ввода в испаритель в виде жидкой пробы.

Концентрации были подобраны в соответствии с фармакопейными требованиями¹ исходя из предельно допустимого содержания уксусной кислоты, триэтиламина и N,N-диметилформамида, равного 5000, 5000 и 880 ppm соответственно (относительно массы контролируемой пробы, равной 100 мг) (табл. 3).

Обсуждение результатов

По результатам сбора хроматографических данных были выделены параметры, позволяющие оценить сходства и различия используемых типов проб-отборников. Для оценки формы пиков и линейности методики были выбраны критерии в соответствии с рекомендациями ведущих фармакопей:² «фактор

симметрии пика — от 0.8 до 1.8» (определен по хроматограмме раствора с концентрацией «Уровень 2») и «значение коэффициента корреляции при определении линейной зависимости — $r^2 \geq 0.99$ (рассчитан по 6 последовательным вводам для растворов каждой концентрации)» соответственно.

Для оценки воспроизводимости и сходимости были выбраны критерии на основании наиболее часто встречающихся требований к пригодности хроматографической системы, зафиксированных в нормативных документах производителей лекарственных средств по показателю «Остаточные органические растворители»: «относительное стандартное отклонение площадей пиков — не более 10%» (рассчитано по 6 вводам для растворов с концентрацией «Уровень 2») и «степень извлечения одного раствора органического растворителя относительно другого раствора того же растворителя, приготовленного в той же концентрации, — от 85 до 115%» (рассчитано по средним значениям площадей пиков 1-й и 2-й повторностей для растворов с концентрацией «Уровень 2»).

¹ ОФС.1.1.0008. Остаточные органические растворители. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023.

2.4.24. Identification and control of residual solvents. European Pharmacopoeia. 11.0. Strasbourg: EDQM; 2020.

ОФС 2.3.2.0. Остаточные органические растворители. Фармакопея Евразийского экономического союза. 2020.

ОФС 2.1.4.19. Идентификация и контроль остаточных растворителей. Фармакопея Евразийского экономического союза. 2020.

2.4.24. Identification and control of residual solvents. European Pharmacopoeia. 11.0. Strasbourg: EDQM; 2020.

² ОФС.1.1.0012. Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023.

ОФС 2.1.2.36. Хроматографические методы разделения. Фармакопея Евразийского экономического союза. 2020.

ОФС.1.2.1.2.0001. Хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. 2023.

<621> Chromatography. United States Pharmacopoeia. USP-NF. Rockville, MD; 2024.

2.4.46. Chromatographic separation techniques. European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

ОФС 2.1.2.36. Хроматографические методы разделения. Фармакопея Евразийского экономического союза. 2020.

2.4.46. Chromatographic separation techniques. European Pharmacopoeia. 11.3. Strasbourg: EDQM; 2024.

ОФС 2.1.2.36. Хроматографические методы разделения. Фармакопея Евразийского экономического союза. 2020.

При использовании в качестве растворителя ДМСО влияния различных типов пробоотборников на форму пиков выявлено не было. Во всех вариантах фактор симметрии пиков не выходил за пределы диапазона значений 0.8–1.8 (табл. 4). При использовании в качестве растворителя воды факторы симметрии пика уксусной кислоты составляли 4.15 в случае Agilent 7697A, 4.89 — Agilent G1888, 1.70 — при использовании пробоотборника НТА НТ2000Н (табл. 4). Значительно лучшая симметрия в последнем случае, очевидно, является следствием отсутствия линии переноса. Фактор симметрии пиков триэтиламина и N,N-диметилформамида находился в пределах значений 0.8–1.8 при использовании пробоотборника любой модели (табл. 4). Следует отметить, что использование более современной модели Agilent 7697A не позволило достичь значительных улучшений формы пиков.

Наблюдалось нарушение линейности при использовании пробоотборника НТА НТ2000Н в случае определения N,N-диметилформамида (ДМСО, вода) и уксусной кислоты (вода) (табл. 4). Полученные ре-

зультаты согласовывались с данными, полученными в процессе оценки прецизионности (табл. 4). Это может свидетельствовать о том, что нарушение линейности было связано с большим разбросом получаемых данных, возникающим вследствие накопления в пробоотборнике органического растворителя и переноса его на последующие циклы хроматографирования.

При использовании Agilent 7697A линейность соблюдалась для всех растворов, а в случае Agilent G1888 нарушение наблюдалось только для N,N-диметилформамида и уксусной кислоты в водных растворах (табл. 4). Однако при оценке прецизионности при использовании Agilent G1888 для анализа N,N-диметилформамида в ДМСО и Agilent 7697A для анализа водного раствора уксусной кислоты наблюдался значительный разброс данных (табл. 4), среднее значение для каждого уровня калибровки при этом обеспечивало соблюдение линейности.

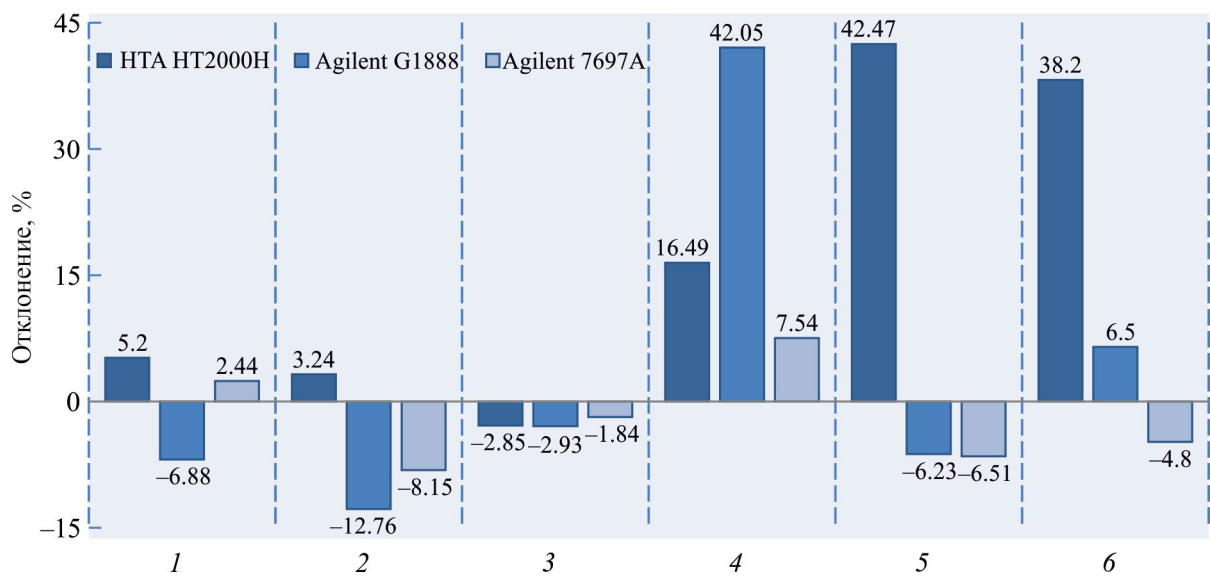
В рамках проведения сравнительных исследований пробоотборников также было рассчитано отклонение результатов между двумя экспериментами (оценка извлечения из двух растворов остаточного

Таблица 4

Критерии оценки воспроизводимости и сходимости результатов методики определения содержания остаточных органических растворителей

Критерий	Определяемый компонент	НТА НТ2000Н	Agilent G1888	Agilent 7697A	Растворитель
Фактор симметрии пика	Триэтиламин	1.03	1.01	1.02	Диметилсульфоксид
	Уксусная кислота	1.01	1.01	1.01	
	N,N-Диметилформамид	1.00	0.95	1.02	
	Триэтиламин	1.03	1.15	1.06	Вода
	Уксусная кислота	1.70	4.89	4.15	
	N,N-Диметилформамид	1.04	1.50	1.43	
Коэффициент корреляции кривой (r^2) зависимости площади пиков органических растворителей от их концентрации в растворе	Триэтиламин	0.9969	0.9987	0.9983	Диметилсульфоксид
	Уксусная кислота	0.9998	0.9995	0.9999	
	N,N-Диметилформамид	—	0.9945	0.9984	
	Триэтиламин	0.9988	0.9994	0.9926	Вода
	Уксусная кислота	—	—	0.9948	
	N,N-Диметилформамид	—	—	0.9995	
Относительное стандартное отклонение (%) площади пиков	Триэтиламин	4.8	2.6	0.4	Диметилсульфоксид
	Уксусная кислота	4.5	2.7	3.1	
	N,N-Диметилформамид	37.0	18.7	4.2	
	Триэтиламин	4.9	4.6	1.9	Вода
	Уксусная кислота	79.5	22.9	21.1	
	N,N-Диметилформамид	85.8	22.4	4.9	

Примечание. «—» — линейная зависимость не наблюдалась.



Отклонение при оценке извлечения из двух растворов остаточного органического растворителя, приготовленных в одинаковой концентрации.

1 — раствор триэтиламина в диметилсульфоксиде, 2 — раствор триэтиламина в воде, 3 — раствор уксусной кислоты в диметилсульфоксиде, 4 — раствор уксусной кислоты в воде, 5 — раствор N,N-диметилформамида в диметилсульфоксиде, 6 — раствор N,N-диметилформамида в воде.

органического растворителя, приготовленных в одинаковой концентрации). Практически все полученные значения попали в ожидаемую область $\pm 15\%$ (см. рисунок). Выпадение значений фиксировалось в тех же случаях, когда наблюдался большой разброс площадей пиков и нарушалась линейная зависимость, а именно в случае водного раствора уксусной кислоты при использовании пробоотборников HTA NT2000H и Agilent G1888 и растворов N,N-диметилформамида в ДМСО и воде при использовании пробоотборника HTA NT2000H.

Таким образом, установлено, что в ряде случаев паровые пробоотборники различной конфигурации являются взаимозаменяемыми, не оказывая значимого влияния на результат. При этом установлено, что

линейность отклика и прецизионность вводов улучшается в ряду пробоотборников HTA NT2000H → Agilent G1888 → Agilent 7697A, демонстрируя влияние степени контроля давления во флаконе и контуре на получаемые результаты (табл. 5). Однако способ ввода пробы и особенности устройства оборудования становятся особенно значимыми в случаях определения компонентов с высокой температурой кипения или аминов в воде, делая их использование практически безальтернативными. Например, в случае водного раствора N,N-диметилформамида, когда значительные различия температур кипения растворителя и определяемого вещества влияют на достижение равновесия в системе, или в случае раствора N,N-диметилформамида в диметилсульфок-

Таблица 5

Соответствие полученных результатов заявленным критическим параметрам методики анализа

Определяемый компонент	Растворитель	Пробоотборник		
		HTA NT2000H	Agilent G1888	Agilent 7697A
Триэтиламин	Диметилсульфоксид	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Уксусная кислота		Соответствует	Соответствует	Соответствует
N,N-Диметилформамид		Не соответствует	Не соответствует	Соответствует
Триэтиламин	Вода	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Уксусная кислота		Не соответствует	Не соответствует	Не соответствует
N,N-Диметилформамид		Не соответствует	Не соответствует	Соответствует

сиде, когда играет роль инертность линии переноса, позволяющая избежать адсорбции определяемого компонента.

Заключение

В результате проведенного эксперимента установлено, что параметры воспроизводимости и сходимости методики зависят от типа используемого парофазного пробоотборника. Продемонстрировано преимущество пробоотборника, оснащенного петлей, кварцевой линией переноса и контролем давления во флаконе, в части линейности отклика и прецизионности площадей пиков в некоторых случаях перед пробоотборниками, оснащенными шприцом или только петлей с металлической линией переноса. Установлено, что в случае сложных по составу растворов может возникнуть необходимость исследования робастности в зависимости от типа системы ввода паровой фазы.

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022300127-0).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Информация о вкладе авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: А. А. Швець — работа с источниками литературы, проведение эксперимента, написание текста рукописи; М. А. Сумцов — раз-

работка концепции исследования, критический просмотр текста рукописи, участие в формулировании выводов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Информация об авторах

Швец Анастасия Андреевна

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9766-9973>

Сумцов Михаил Александрович, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8483-8788>

Список литературы

- [1] *Матвеева О. А.* Контроль остаточных количеств органических растворителей в фармацевтических субстанциях // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2022. Т. 12. № 3. С. 241–243.
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-3-241-243>
- [2] *Родинков О. В., Бугайченко А. С., Москвин Л. Н.* Статический парофазный анализ и его современное состояние // Журн. аналит. химии. 2020. Т. 75. № 1. С. 3–23. <https://doi.org/10.31857/S0044450220010132> [*Rodinkov O. V., Bugaichenko A. S., Moskvina L. N.* Static headspace analysis and its current status // J. Anal. Chem. 2020. V. 75. N 1. P. 1–17.
<https://doi.org/10.1134/S106193482001013X>].
- [3] *Родинков О. В.* Современные тенденции развития парофазного газохроматографического анализа // Аналитика. 2021. Т. 11. № 1. С. 30–39.
<https://doi.org/10.22184/2227-572X.2021.11.1.30.39>
- [4] *Витенберг А. Г., Конопелько Л. А.* Парофазный газохроматографический анализ: метрологические приложения // Журн. аналит. химии. 2011. Т. 66. № 5. С. 452–472. <https://www.elibrary.ru/nwcpuh> [*Vitenberg A. G., Konopel'ko L. A.* Gas-chromatographic headspace analysis: Metrological aspects // J. Anal. Chem. 2011. V. 66. N 5. P. 438–57.
<https://doi.org/10.1134/S106193481103018X>].