**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Автоматический элементный анализ** |  | **ОФС.1.2.1.0024** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.2.1.0024.15** |

|  |
| --- |
|  |

Автоматический элементный анализ основан на высокотемпературном (от 1100 ºС до 1800 ºС) окислительном разложении с последующим хроматографическим определением компонентов образовавшейся газовой смеси.

Для определения содержания элементов C, H, N и S в фармацевтических субстанциях проводят высокотемпературное окислительное разложение в потоке гелия, либо его смеси с кислородом в присутствии катализатора окисления. Последующее восстановление, как правило, протекает в присутствии катализатора и определение образующихся продуктов: углерода в виде CO2, водорода в виде H2O, азота в виде N2, серы в виде SO2, кислорода в видеСО, соответствующих определяемым элементам, проводят методом газовой хроматографии.

**Область применения**

Метод автоматического элементного анализа может быть использован:

- для установления эмпирических формул вещества, в состав молекул которого входят: углерод (С), водород (Н), азот (N), сера (S), а в ряде случаев и кислород (О) на основании данных элементного анализа на любой из этих элементов;

- с целью идентификации активной фармацевтической субстанции по молекулярной формуле вещества на этапе фармацевтической разработки.

**Оборудование**

Определение проводят на приборе – элементном анализаторе, основными составными частями которого являются:

- электронные микровесы или ультрамикровесы;

- узел (или блок) ввода пробы – автодозатор капсулированных (запечатанных в контейнеры из оловянной фольги) проб испытуемых образцов;

- окислительный и восстановительный реакторы, помещённые в электропечь;

- ловушки (поглотители);

- хроматографическая колонка;

- детектор по теплопроводности (входящий в стандартную комплектацию) или пламенно-фотометрический, или изотопный масс-спектрометр, или катарометрический;

- система для обработки данных и управления прибором.

**Условия измерения**

Вследствие присутствия наполнителей при окислительном разложении фармацевтических субстанций образуется большое количество углерода диоксида (СО2), мешающего определению азота. В связи с этим газохроматографическое определение азота проводится после предварительного поглощения углерода диоксида (вместе с серы диоксидом) и воды.

В качестве катализатора окисления обычно используют меди(II) оксид (CuO) с добавкой ванадия(V) оксида (V2O5) или кобальта(II,III) оксид (Со3О4) посеребрённый. В качестве катализатора восстановления используют электролитическую медь.

Для поглощения углерода диоксида и серы диоксида (CO2 и SO2) используют ловушки с натронной известью, воды – с магния перхлоратом или освобождаются от воды в соединительных трубках, стенки которых селективно проницаемы для воды.

Метод применим как для твёрдых, так и для жидких фармацевтических субстанций.

**Методика**

***Используемые реактивы***:

*Меди(II) оксид (CuO).* Кусочки проволоки длиной 1–3 мм, толщиной около 1 мм, серого цвета. Поставляется фирмой-производителем элементного анализатора.

*Кобальта(II,III) оксид (Со3О4) посеребрённый*. Гранулы чёрного цвета диаметром около 1 мм. Поставляется фирмой-производителем элементного анализатора.

# При анализе испытуемых образцов в твёрдом или жидком состоянии используют дозаторы для твёрдых или жидких проб. Испытуемые образцы

твёрдых фармацевтических субстанций тщательно растирают в агатовой ступке.

В качестве стандартных образцов используют ацетанилид, цистеин, метионин с установленным содержанием элементов – стандартные образцы для микроанализа.

Точные навески (от 0,5 до 1,5 мг стандартного образца или фармацевтических субстанции, или от 1,0 до 5,0 мг лекарственного препарата), взятые на ультрамикровесах с точностью до 0,001 мг, помещают в предварительно взвешенные пустые оловянные контейнеры. Запечатывают контейнеры с помощью специального устройства, взвешивают капсулированные образцы и помещают в кассету автодозатора. При увеличении количества катализаторов окисления и восстановления навеска может быть увеличена в 5–10 раз, при этом точность взвешивания может составлять 0,01 мг.

Проводят контрольный опыт, для чего с помощью автодозатора в реактор помещают пустые оловянные контейнеры (количество проб не больше трёх); при этом регистрируется содержание определяемого элемента для каждой из них.

Затем последовательно сжигают по 3–4 навески капсулированных образцов (стандартного и испытуемого).

По полученным значениям площадей пиков стандартных образцов с учётом значения контрольного опыта автоматически строится калибровочный график и рассчитывается поправочный коэффициент (*K)* к площади пика определяемого элемента по формуле:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | $$K= \frac{y·a\_{0}}{(S\_{0}-S\_{k})·100} ,$$ | (1) |
| где | $$y$$ | – | содержание определяемого элемента в стандартном образце для микроанализа, %; |
|  | $$a\_{0}$$ | – | навеска стандартного образца для микроанализа, мг; |
|  | $$S\_{0}$$ | – | площадь пика на хроматограмме стандартного образца; |
|  | $$S\_{k}$$ | – | площадь пика на хроматограмме контрольного образца. |

Содержание определяемого элемента в испытуемом образце действующего вещества (субстанции) в процентах (Хэ) автоматически вычисляют по формуле:

|  |  |
| --- | --- |
| $$X\_{э}=\frac{(S – S\_{κ})· K·100}{a},$$ | (2) |
| где | $$S$$ | − | площадь пика на хроматограмме испытуемого образца; |  |
|  | $$a$$ | − | навеска фармацевтической субстанции (в пересчёте на сухое или безводное вещество), мг. |  |

Содержание действующего вещества в субстанции в процентах (Х) вычисляют по формуле:

|  |  |
| --- | --- |
| $$X=\frac{ X\_{э}·M.м.}{А.м.·n},$$ | (3) |
| где | $$M.м$$ | − | молекулярная масса фармацевтической субстанции; |  |
|  | $$А.м.$$ | − | атомная масса определяемого элемента; |  |
|  | $$n$$ | − | число атомов определяемого элемента в молекуле фармацевтической субстанции. |  |

\*Навеску испытуемой фармацевтической субстанции выбирают такой, чтобы количество определяемого элемента, образовавшееся в результате сжигания навески испытуемого образца, было близко к количеству, образующемуся при сжигании навески стандартного образца.