

# ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА НОВЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ.

Шацкая С.С., Глазырина Н.Ф., Деревягина И.А.

*Институт химии твёрдого тела и механохимии СО РАН (ИХТТМ СО РАН)  
shatskaya@solid.nsc.ru*

3-я Всероссийская конференция  
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТАВА И СТРУКТУРЫ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТЕРИАЛОВ

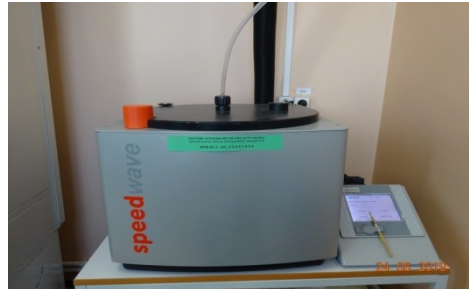
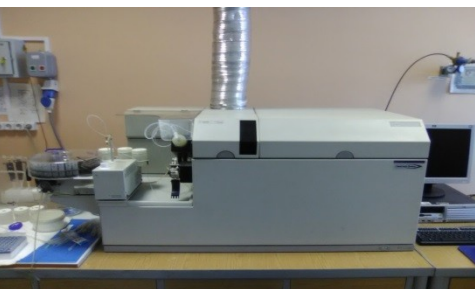
МИССФМ-3

1 сентября 2020 г.

## Цель работы

- Новые требования фармакопейных статей к чистоте лекарственных препаратов, пищевых добавок, продуктов питания, ароматических веществ и других функциональных материалов поставили задачи усовершенствования устаревших Гостов.
- Пробоподготовка является основным звеном при определении микроконцентраций вредных элементов в новых функциональных материалах. Определение неорганических примесей в сложных смесях органических соединений методами атомной абсорбции и масс-спектрометрии требует нового подхода как к условиям разложения, так и к составу раствора, который подаётся в распылительное устройство спектрометров.
- Использование новых высокочувствительных приборов даёт возможность исключать трудоёмкие операции, заложенные в старых Гостах. Это - концентрирования методами экстракции в органические разбавители, отделения мешающих элементов матрицы осаждением, сухим озолением, мокрым сжиганием органической основы проб длительными обработками концентрированными кислотами. В результате увеличивается время анализа, вероятность загрязнения проб, наблюдаются потери микроэлементов.
- В настоящем сообщении будут приведены методики определения примесных элементов As, Cd, Ni, Zn, Pb, Co, Fe, Ag, Cu и др. в лекарственных препаратах, пищевых добавках, ароматических веществах с использованием системы микроволнового разложения Speed wave SW-4 Bergof Production и спектрометров AA 280 FS и Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer Agilent 7500.
-

- Наша лаборатория оснащена следующими приборами: квадрупольный масс-спектрометр с индуктивно-связанной плазмой фирмы Agilent. Данный метод позволяет проводить одновременное определение до 60 элементов-примесей с очень низкими пределами обнаружения до 0,1 мкг/л ( $10^{-7}$  -  $10^{-6}$  %), исследовать содержание редкоземельных элементов и сверхчистые вещества. Прибор обладает высоким разрешением, позволяющий избежать возможных интерференций.
- Также в нашем распоряжении имеется атомно-абсорбционный спектрометр фирмы Varian, позволяющий определять до 50 различных элементов-примесей с пределами обнаружения  $10^{-4}$  -  $10^{-3}$  %. Прибор обладает высокой чувствительностью, точностью и избирательностью.
- Сочетание масс-спектрометрии с атомно-абсорбционной спектрометрией позволяют решать множество задач при исследовании новых лекарственных препаратов, сверхчистых веществ. Пробоподготовка является самой важной стадией анализа данными методами. Использование системы микроволнового разложения позволяет минимизировать загрязнение проб распространенными примесями.
- Лаборатория оснащена приборами для получения кислот высокой чистоты, воды особой чистоты и сопротивления, микроволновой системой разложения при давлении 40 атм и температуре до 260 °С, ультразвуковой ванной и центрифугами.



# Ведущие инженеры лаборатории Нина Фёдоровна Глазырина и Ирина Александровна Деревягина за работой



# Наш институт многопрофильный, имеет различные направления исследований, поэтому нам приходится анализировать следующие объекты:

- Угли и продукты их переработки.
- Зола, шлаки, золоотвалы.
- Торфы и продукты их переработки.
- Гуминовые кислоты.
- Почвы промышленных зон.
- Растения
- Подземные воды, родники, речные воды.
- Донные отложения.
- Биологические объекты: кровь,
- органы животных.
- Лекарственные препараты, синтезированные различными методами и с применением механохимии.



## Определение железа в образцах, подвергнутых механической активации

- Определению концентрации железа в продуктах механохимического синтеза уделяется особое внимание в связи с возможностью применения этих продуктов для целенаправленной разработки новых высокочистых композитов при производстве керамик различного назначения, лекарственных препаратов, прекурсоров в каталитических процессах.
- Натир железа менее  $10^{-1}$  % трудно определить недеструктивными физическими методами.
- Для определения содержания железа существуют различные методы. Многие из них не избирательны, трудоёмки, имеют большие случайные погрешности.
- Самый точный метод для определения натира железа – атомно-абсорбционная спектрометрия. При применении стальных барабанов и шаров, кроме железа, пробы могут загрязняться никелем, кобальтом, марганцем и прочими элементами, которые содержатся в основе сплава. При использовании мельниц, футерованных оксидами металлов, натир последних достигает сотых долей процента.
- Основной проблемой при определении железа в различных продуктах механохимического синтеза является его количественное извлечение в раствор.

## *Определение натива железа в алюмосодержащих образцах, подвергнутых механической активации*

- Для разложения проб, содержащих алюминий, использовали микроволновую систему пробоподготовки Speedwave four.
- Определено, что для мелкодисперстных, слоистых, мелкокристаллических соединений натив железа не превышал 10-1%. В абразивных соединениях натив достигает 5%
- **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**
- Разработана универсальная методика анализа для определения железа в заданных системах: в карбонате лития, в природном гибbsite ( $Al(OH)_3$ ), в алюмосодержащем продукте бёмите ( $AlO(OH)$ ), в оксиде алюминия гамма-модификации ( $\gamma-Al_2O_3$ ) и их смеси с карбонатом лития.
- Найдены оптимальная величина навески (0.05 г) и способ разложения – в термоблоке с соляной кислотой (1:1) в течение 1 часа. В случае проб, содержащих алюминий, необходима дополнительная обработка в ультразвуковой ванне в течение 2 часов и центрифугирование.
- Нативы проанализированы двумя различными методами – колориметрическим методом и методом ААС. В карбонате лития при содержании железа выше  $n \times 10^{-3}$  % мас. результаты совпадают. Поэтому в этом случае для карбоната лития можно использовать оба метода равноценно. При содержании железа ниже  $n \times 10^{-3}$  % мас., а также для алюмосодержащих проб необходимо использовать метод ААС.
- **Выводы**
- Экспериментальным путём нашли оптимальную величину навески (~0.05 г) и способ разложения – в термоблоке в течение 2 часов с дополнительной обработкой в ультразвуковой ванне в течение 2 часов. После исследования влияния лития на поглощение железа на длине волны железа 248.3 нм было обнаружено, что влияние лития до 1 г/л практически не влияет на определение 2-5 мкг/мл железа. Влияние наблюдается в области малых концентраций железа до 1 мкг/мл.
- Статья в печати: **Определение содержания железа в продуктах механохимического синтеза алюминатов лития**
- 
- С.С. ШАЦКАЯ, А.В. ГАПОНЬКО, И.А. ДЕРЕВЯГИНА, Н.Ф. ГЛАЗЫРИНА
- Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск (Россия)
- E-mail: shatskaya@solid.nsc.ru

## Определение растворимости мехактивированного карбоната лития в физиологическом растворе

Одной из актуальных проблем современной науки является проблема уничтожения раковых клеток. Соединения лития рассматриваются в качестве потенциальных агентов для целенаправленной терапии, которые могут повлиять на рост опухоли. Известно, что карбонат лития препятствует распространению клетки рака. Однако токсичность лития ограничивает его применение для лечения заболеваний. С другой стороны, развитие нанотехнологий позволяет получить новые характеристики наноразмерных структур.

В лаборатории интеркаляционных и механохимических реакций ИХТТМ совместно с институтом Иммунологии под руководством В.П. Исупова и Н.П.Бгатовой проводятся работы по изучению влияния мехактивированного карбоната лития на рост раковых клеток. В связи с этим требовалось изучить кинетику растворимости мехактивированного карбоната лития в физиологическом растворе хлористого натрия и сравнить с растворимостью неактивированного карбоната лития в течение месяца в условиях хранения суспензий при температуре 4 °С.

Была разработана методика определения макроконцентраций лития в физрастворе с требуемой точностью. В результате исследований было показано, что растворимость активированного карбоната лития превышает в 1,2 раза растворимость неактивированного продукта и при заданных условиях остаётся постоянной.





## Определения лития и других элементов в органах мышей

- Оборудование.
- Квадрупольный Масс-спектрометр с индуктивно связанной плазмой производства Japan Agilent 7500a., обладающий следующими характеристиками: диапазон сканирования масс, а.е.м.: 2-270, имеющий сертификат Госстандарта России, зарегистрированный в Государственном реестре средств измерений.
- Весы аналитические электронные с пределом допускаемой погрешности  $\pm 0.0005$ . Установка для получения деионизованной воды, обеспечивающая получение воды с удельным сопротивлением 18.2 Мом x см<sup>2</sup> Direct Q 3. Дозаторы жидкости ручные с одноразовыми наконечниками, обеспечивающие суммарную погрешность на уровне  $\pm 1$  %. Термоблок для фторопластовых цилиндров с возможностью нагрева до 120°C и автоматического поддержания при этой температуре. Система микроволнового разложения с контролем температуры и давления. Фторопластовые автоклавы ёмкостью 20-50 мл для микроволнового разложения. Одноразовые полипропиленовые градуированные центрифужные пробирки с крышками, ёмкостью 2 мл. Стеклоаные пробирки с притёртыми пробками, ёмкостью 10-20 мл. Одноразовые полипропиленовые градуированные центрифужные пробирки с винтовыми крышками, ёмкостью 10-50 мл, для хранения рабочих стандартов. Ультразвуковая ванна УЗВ- 2л.
- Азотная кислота концентрированная, ос.ч. ГОСТ 11125. Аргон высокой чистоты ГОСТ 10157. Вода деионизованная, удельным сопротивлением 18,2 Мом x см<sup>2</sup>. Стандартные образцы состава растворов одно и многоэлементные для масс-спектрометрии производства Agilent Technology, сертифицированные.
- Образцы крови, органов животных хранили в замороженном виде при -18 °С в холодильнике в полипропиленовых пробирках с герметичными пробками объёмом 1.5-2.0 мл. На аналитических весах брали навески массой от 0.01- 1 грамма и помещали в стеклянные пробирки с герметичными крышками., приливали по 0.1-1 мл концентрированной азотной кислоты и помещали в термоблок до температуры 115°C, выдерживали в течение 0.5-1.0 часа до полного растворения пробы. После разложения пробы добавляли 5 мл воды деионизованной. В виалы для анализа отбирали по 0.05- 1 мл и разбавляли 0.1 % азотной кислотой.

# Исследование органов мышей

- Экспериментальная часть.
- Материалы и методы
- Кислота азотная марки ос.ч., перегнанная во фторопластовом аппарате, вода деионизованная из установки Millipore Q 3 с удельным сопротивлением (18,2МΩсм2).( МОм × см2), вода бидистиллированная.
- Проведение эксперимента.
- Методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой (МС-ИСП) (inductively coupled plasma mass-spectral analysis) (ISP-MS) определялись уровни лития в 5 различных биосубстратах: цельная кровь, плазма крови,мозг,печень, почки,опухоли,бедренная часть.
- Образцы биосубстратов отбирались в пластиковые пробирки объёмом 1.5-2.0 мл. с герметичными крышками. До выполнения анализов все биосубстраты хранили в морозильной камере при температуре -18°C.
- Определение уровней лития.
- Получение гомогенатов биосубстратов.
- Кровь и плазма крови. В полипропиленовые пробирки, объёмом 2 мл с пробками отбирали 0.1 мл крови мерной пипеткой EPENDORF и приливали 0.1 мл азотной кислоты концентрированной. Закрывали крышкой и ставили в термоблок при температуре 95-100°C на 20-30 минут для получения гомогенного, бесцветного раствора. После охлаждения раствора приливали 2 мл воды. В виалы масс-спектрометра дополнительно отбирали по 0.5-1.5 мл раствора и разбавляли 0.1 % раствором HNO<sub>3</sub> до 4-5 мл.
- Опухоли,органы.
- Способ разложения 1. Навески анализируемых проб массой 0.01-1.0г. помещали в стеклянные пробирки с притёртыми пробками, приливали 1 мл азотной кислоты конц. и ставили в хот. блок при температуре 95,5°C. В первые минуты начинается интенсивное разложение и сильное вспенивание. Необходимо наблюдение. Чтобы уменьшить вспенивание добавляли по 1 мл этилового спирта. После гомогенизации добавляли 5 мл воды и оставляли в хот блоке на 2-3 часа. Для улучшения растворения пробирки ставили в ультразвуковую ванну на 10 минут, с нагревом. После охлаждения и отстаивания на анализ в виалы отбирали по 0.02- 0.1 мл раствора и разбавляли в зависимости от содержания лития 0.1 % раствором азотной кислоты.
- Способ разложения 2.Микроволновая пробоподготовка. Навеску анализируемой пробы массой 0.05-0.5 г помещают во фторопластовый вкладыш микроволновой печи, добавляют 5мл концентрированной азотной кислоты. Автоклав с пробой во вкладыше помещают в микроволновую печь и разлагают пробу, используя программу разложения, рекомендованную производителем печи. В общем для мягких тканей,волос и жидкостей можно применять следующий режим нагрева: подъём температуры до 200°C в течение 5 мин,выдерживание в течение 5 мин при 200°C ,охлаждение до 45°C. Охлаждённый автоклав встряхивают для перемешивания содержимого и приоткрывают крышку для уравнивания давления. Качественно разложенная проба должна представлять собой бесцветный или желтоватый прозрачный продукт. Растворённую пробу количественно переносят в пробирку объёмом 15 мл, троекратно встряхивая вкладыш с 1 мл деионизованной водой и перенося каждый смыв в пробирку, доводят объём до 10 мл деионизованной водой, закрывают и перемешивают. Автоматическим дозатором со сменным наконечником отбирают аликвотную часть 1 мл и и доводят до 10 мл 0.5%-ной азотной кислотой, закрывают защитной лабораторной плёнкой, передают на анализ. Данные об объёме аликвотной части и объёме разведения вводят в программное обеспечение спектрометра с названием и навеской образца.[ Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами эмиссионной спектрометрии с индуктивносвязанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.Методические указания МУК 4.1.1482-03 МУК 4.1.1483-03 Издание официальное.Минздрав России.Москва .2003.]
- Для измерений концентраций элементов в биосубстратах использовался квадрупольный масс-спектрометр индуктивно-связанной плазмы марки Agilent 7500a, производства ( Япония ) ;условия съёмки: мощность плазмы 1300 Вт, расход газа аргона 1,22 л/мин. Распылитель Бабингтона, стеклянная распылительная камера, температура камеры распыления 2°C, кварцевый распылитель 2,5 мм, скорость подачи раствора 0,4 мл/мин, никелевые конуса, глубина подачи образца 6,1 мм, время интегрирования 1- 2 сек.
- Масс-спектрометр настраивали по Tuning Solution 10 ppb Li,Y,Co,Ce,Tl в 2 %HNO<sub>3</sub> Agilent Part Number 5184-3566, в качестве стандартных растворов использовали Multi-Element Calibration Standard- 2A Agilent Part Number 8500-6940 фирмы Agilent Technologies. В качестве внутреннего стандарта использовали раствор эрбия 50 PPb, производства фирмы Agilent Technologies.
- Эталонные растворы и пробы разбавлялись так, чтобы попасть в интервал концентраций по литию 1-10ppb. Предел обнаружения лития в выше перечисленных условиях работы прибора составлял 0.7 pbb.(7.10<sup>-4</sup>мкг/мл) или 1<sup>-4</sup>ммоль/л по литию. Точность определения лития не превышала 5-7% относительных. Правильность результатов анализа подтверждали методом добавок и независимым атомно-абсорбционным методом, прибор: атомно-абсорбционный спектрометр AA280FS, производства Австралия (фирмы Varian) для образцов навески, которых находились в пределах 0.7-1 г. Рабочая область концентраций на самой высокочувствительной волне 670,8 nm составляет 0.02-5 мкг/мл (2-5000PPb). Предел обнаружения 0.005мкг/мл или 5 PPb. В качестве эталонных растворов использовали приготовленные из высокочистого карбоната лития по общепринятой методике приготовления эталонных растворов для метода атомной абсорбции. Растворяли 5.324 г карбоната лития высокой чистоты, высушенного при 110°C до постоянного веса в минимальном объёме 1:5 азотной кислоты и разбавляли до 1 литра , чтобы получить раствор с концентрацией по литию 1000мкг/мл или 1г/л.
- Металлы калий, натрий, магний, кальций определяли также методом атомной абсорбции по методикам, заложенным в программном обеспечении прибора с использованием государственных стандартных образцов по ГОСТ 8.315 (ГСО) водных растворов ионов определяемых элементов с погрешностью аттестованного значения не более 2%.
- 
-

## Содержание лития в крови мышей

Группы животных	Маркировка крови	Содержание лития ммоль/л ( миллимоль)					Среднее значение, миллимоль/литр
		1 - 1	1 - 2	1 - 3	1 - 4	1 - 5	
1 группа интактный контроль	1 - 1	1 - 2	1 - 3	1 - 4	1 - 5	0.0037±0.0010 (3.7±1.0) E - 3	
	0.0045	0.0048	0.0048	0.0035	0.001		
2 группа опухоль без лечения	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	0.0031±0.0003 (3.1±0.3)E-3	
	0.0034	0.0029	0.0031	0.0033	0.0028		
3 группа Опухоль + карбонат лития	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	0.0078±0.0005 (7.8±0.5)E - 3	
	0.0084	0.0076	0.0076	0.0080	0.0075		
4 группа карбонат лития нано	4-1	4-2	4-3	4-4	4-5	0.0354±0.006 (3.54±0.6)E - 2	
	0.0354	0.0360	0.039	0.0360	0.0308		
5 группа Опухоль + карбонат лития нано	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	0.0614±0.010 (6.16±1.0) E-2	
	0.064	0.067	0.052	0.053	0.071		
6 группа Опухоль + физраствор	6-1	6-2	6-3	6-4	6-5	0.0034±0.002 (3.34±2)E - 3	
	0.0018	0.0036	0.0020	0.0083	0.001		

## Содержание лития в мозге мышей

Группа животных	n	№пробы	Название	Содержание лития ммоль/кг	Мозг
1 группа интактный контроль	1	10	КМ- 3	<0.00014	
	2	11	КМ-4	<0.00014	
	3	9	КМ-5	<0.00014	
2 группа Опухоль без лечения		49	ОМ -3	<<0.0014	
		50	ОМ-4	<<0.0014	
		51	ОМ-5	<<0.0014	
4 группа карбонат лития_нано		18	КЛн М-1	0.0345	
		17	КЛн М-2	0.0513	0.04±0.013
		15	КЛн М-4	0.0350	
5 группа Опухоль+ карбонат лития_нано		33	ОКЛнМ- 2	0.0711	
		31	ОКЛнМ- 1	0.0527	0.0660±0.01
			ОКЛнМ- 5		
			ОКЛнМ- 3		
		32	ОКЛнМ- 4	0.0770	
		60	ОКЛМ -2	0.0380	
		№2новая	ОКЛМ - 4	0.0418	0.0307±0.0100
		№ 3 новая	ОКЛМ - 5	0.0355	
		62	ОКЛМ-3	0.0200	
		№ 1	ОКЛ М 2	0.0184	

## Содержание лития в опухоли мышей

	n	№ пробы	Группа	Содержание лития ммоль/кг	Среднее значение
2 группа Опухоль без лечения	1	39	ОО-4	<0.000424	<0.00042
	2	41	ОО-5	<0.000424	
	3	40	ОО-3	<0.000424	
3 группа + карбонат лития	1	57	ОКЛ О - 2	0.0036	0.0045±0.002
	2	58	ОКЛО-1	0.0054	
5 группа опухоль + карбонат лития нано	1	38	ОКЛНО-4	0.0124	0.0222±0.01
		11 новая	ОКЛн О- 5	0.05157	
		12 новая	ОКЛн О-1	0.00728	
	2	37	ОКЛНО-2	0.0138	
	3	45	ОКЛНО-5	0.0255	

	n	№ пробы	Группа	Содержание лития ммоль/кг	Среднее значение
2 группа Опухоль без лечения	1	39	ОО-4	<0.000424	<0.00042
	2	41	ОО-5	<0.000424	
	3	40	ОО-3	<0.000424	
3 группа + карбонат лития	1	57	ОКЛ О - 2	0.0036	0.0045±0.002
	2	58	ОКЛО-1	0.0054	
5 группа опухоль + карбонат лития нано	1	38	ОКЛНО-4	0.0124	0.0222±0.01
		11 новая	ОКЛн О- 5	0.05157	
		12 новая	ОКЛн О-1	0.00728	
	2	37	ОКЛНО-2	0.0138	
	3	45	ОКЛНО-5	0.0255	

## Содержание лития в почках мышей

Группы животных		№ пробы		Содержание лития ммоль/кг	Среднее содержание Ммоль/кг
1 группа интактный контроль	1	13	КПо 1	<0.00085	Не обнаружено-содержание на уровне предела обнаружения < 0.001 ммоль/кг
	2		2 почка 1	<0.00085	
			2 почка 2	<0.001	
			2 почка 3	<0.0028	
			Кпо	<0.0008	
3	5	КПо- 5	<0.0009		
2 опухоль без лечения		47	ОПо1	<0.0028	0.0200±0.005
		46	ОПо2	<0.00014	
		48	ОПо4	<0.0018	
3 опухоль + карбонат лития	1	59	ОКЛПо	0.0209	0.0242±0.0001
	2	67	ОКЛПо 5	0.0250	
	3	68	ОКЛПо 1	0.0158	
4 группа карбонат лития нано	1	14	КЛнПо	0.02414	0.0960±0.03
	2	19	КЛнПо	0.0244	
	3	12			
5 группа опухоль + карбонат лития нано	1	26	ОКЛнПо	0.07527	0.0850
	2	27	ОКЛнПо 5	0.1285	
	3	28	ОКЛнПо 1	0.0850	

## Содержание лития в бедре мышей

		№ пробы	Группа	Содержание лития, ммоль/кг	Среднее содержание, ммоль/кг
<b>1 группа контроль</b>	1	1	КБ - 2	0.00071	0.000682±0.0006
	2	2	КБ - 3	0.00057	
	3	3	КБ - 4	0.00085	
	4	4	КБ - 5	0.00128	
<b>2 группа Опухоль без лечения</b>	1	44	ОБ - 3	0.00057	0.00043±0.0002
	2	43	ОБ - 4	0.00029	
	3	42	ОБ - 5	0.00043	
<b>3 группа опухоль + карбонат лития</b>	1	61	ОКЛБ	0.0344	0.0306±0.0050
	2	56	ОКЛБ 3	0.0309	
	3	61	ОКЛБ 4	0.0344	
	4	45	ОКЛБ 5	0.0255	
	5	55	ОКЛБ 5	0.0280	
<b>4 группа карбонат лития нано</b>	1	29	КЛн Б- 1	0.0428	0.0472±0.0100
	2		КЛн Б- 2		
	3	16	КЛн Б- 3	0.0510	
	4	20	КЛн Б- 4	0.0478	
<b>5 группа опухоль + карбонат лития нано</b>	1	25	ОКЛн Б 2	0.0650	0.0787±0.02
	2	24	ОКЛн Б 4	0.1000	
	3	23	ОКЛн Б 5	0.0710	

## Определение кальция, магния, железа, хрома, меди, никеля в биологических тканях

- Зав.лаб. а Laboratory of Biological Prostheses, E. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation Ирина Юрьевна Журалёва поставила нам задачу по разработке точного метода определения кальция, магния и др. эл. в тканях животных и биопротезных материалов.
- Разработка устойчивых к кальцификации биопротезных материалов является очень важной задачей для детской хирургии. Подкожная имплантация у крыс является хорошо известной моделью первой стадии для такого рода исследований. Используя эту модель, стремились сравнить кальцификации стенки аорты свиньи и перикарда крупного рогатого скота, а также стенки яремной вены, сшитой глутаровым альдегидом (га) и этиленом гликолевый диглицидиловый эфир (Дэ). Мы также определили эффективность модификации де-консервированных тканей 2-(2-карбоксииэтиламино)этилиденом-1,1-бисфосфоновая кислота (СЕАБА).
- Оказалось, что Гостированные методики по определению кальция, магния и др. эл. в биологических материалах были не пригодны для этих исследований, т.к. в основе их лежали методы анализа с использованием буферных растворов с исходным содержанием определяемых элементов, холостой опыт которых перекрывал требуемые концентрации в реальных образцах.
- Мы разработали методику атомно-абсорбционного определения Ca, Mg и др. элементов для нового прибора AA280FS, в которую входил способ разложения с оптимальным расходом реагентов, чтобы уменьшить величину холостого опыта. Буферирующие добавки азотнокислого лантана, в концентрациях устраняющих влияние основы проб, интервалы определения элементов с заданным интервалом ошибок определения не более 2-3 % относительных.



## Анализ лекарственных препаратов

- Методы атомной абсорбции и масс-спектрометрии не заменимы для анализа лекарственных препаратов на редкие, редкоземельные, тяжёлые металлы, опасные вредные элементы, типа мышьяка, свинца по современным требованиям фармакопеи , которые применяются к анализу высокочистых веществ.
- Исследован процесс осаждения оксалатов висмута (III) из промышленных азотнокислых растворов в зависимости от мольного соотношения оксалат-ионов к висмуту ( $n$ ), температуры и кислотности растворов при добавлении к ним щавелевой кислоты. Методами рентгеновской дифракции ,ИК спектроскопии в сочетании с химическим анализом твёрдой фазы было подтверждено существование в продуктах осаждения четырёх различных кристаллических форм. Соединение состава  $\text{Bi}(\text{C}_2\text{O}_4)\text{OH}$  количественно осаждается из азотнокислых растворов в широком интервале температур при  $n = 1$ . Увеличение  $n$  до 1,5 при комнатной температуре приводит к образованию соединения  $\text{Bi}_2(\text{C}_2\text{O}_4)3.7 \text{H}_2\text{O}$ . Осаждение октагидрата оксалата висмута, имеющего состав  $\text{Bi}(\text{C}_2\text{O}_4)3.8 \text{H}_2\text{O}$  происходит при  $n = 2$ , температуре процесса 800 С и времени перемешивания 1 ч. Дальнейшее увеличение времени перемешивания  $> 2$  ч приводит к его перекристаллизации и образованию гексагидрата состава  $\text{Bi}_2(\text{C}_2\text{O}_4)3.6 \text{H}_2\text{O}$ . Последнее соединение может быть также получено при увеличении  $n$  до 4. Были исследованы морфология полученных соединений и степень их очистки от сопутствующих металлов, таких как Pb, Ag, Zn, Cu.
- Проведение укрупнённых исследований показало, что при использовании промышленных азотнокислых растворов висмута максимальная степень очистки целевого продукта от примесей достигается при осаждении в виде соединения состава  $\text{Bi}(\text{C}_2\text{O}_4)3.8 \text{H}_2\text{O}$  , что объясняется условиями получения и его морфологическими особенностями.
- Оксалаты висмута составов  $\text{Bi}(\text{C}_2\text{O}_4)\text{OH}$  и  $\text{Bi}_2(\text{C}_2\text{O}_4)3.7 \text{H}_2\text{O}$  , представляющие собой порошки с размерами кристаллов от 0,2 до 5 мкм , целесообразно использовать в качестве прекурсоров для синтеза мелкокристаллического висмута.

## Публикации

- 1. Bgatova N., Taskaeva Yi., Makarova. V., Solovjeva O., Khotskin N., Docenko A., Zav,yalov E., Shatskaya S., Isupov V., Borodin Yu. Neuroprotective Effects of Lithium Carbonate in Conditions of Tumor Growth. Symposium Systems Biology and Biomedicine (SBioMed-2018). Abstracts. 2018. C. 24.
- 2. Bgatova N., Taskaeva Yi., Makarova. V., Solovjeva O., Khotskin N., Docenko A., Zav,yalov E., Shatskaya S., Isupov V., Borodin Yu. Neuroprotective Effects of Lithium Carbonate in Conditions of Tumor Growth. IEEE. 2018. DOI: 10.1109/CSGB.2018.8544772.
- 3. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery (2018) 1–7 ORIGINAL ARTICLE
- doi:10.1093/icvts/ivx445
- Zhuravleva IY, Nichay NR, Kulyabin YY, Timchenko TP, Korobeinikov AA, Polienko YF et al. In search of the best xenogeneic material for a paediatric
- an experimental study†Irina Y. Zhuravlevaa, Nataliya R. Nichayb,\* , Yuriy Y. Kulyabinb, Tatyana P. Timchenkoa,
- Alexander A. Korobeinikova, Yuliya F. Polienkoc, Svetlana S. Shatskayad, Elena V. Kuznetsovaa,
- Alexey V. Voitovb, Alexander V. Bogachev-Prokophieve and AlexanderM. Karaskove
- a Laboratory of Biological Prostheses, E. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation
- b Department of Congenital Heart Disease, E. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation
- c Laboratory of Nitrogen Compounds, N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation
- d Laboratory of Intercalation and Mechanochemical Reactions, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation
- e Heart Valve Surgery Department, E. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation
- 4. Evgeniya V. Timakova, Lubov I.Afonina, Natalya V. Bulina, Svetlana St.Shatskaya, Yuri M. Yukhin Получение оксалатов висмута(III) осаждением из азотнокислых растворов.DOI: <http://dx.doi.org/10.6060/tcct.2017603.5502>
- Изв. Вузов. Химия и хим.технология.2017.Т.60.Вып.3.С.55-60
- 5. Е.В. Тимакова,Л.И.Афонина,Н.В.Булина,С.С.Шацкая,Ю.М.Юхин,В.А.Володин Получение Основного оксалата висмута (III) осаждением из нитратных растворов.Журнал прикладной химии,2017,т.90,вып.7,с.826



**Спасибо за внимание!**

