

РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКОГО МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧЕТЫРЕХХЛОРИСТОГО УГЛЕРОДА ВО ФРЕОНАХ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В СОСТАВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ФОРМЕ АЭРОЗОЛЯ

О.А. Селютин¹, Д.О. Шаталов¹, Д.И. Писарев², О.О. Новиков², Е.Т. Жиликова³, В.В. Чичулина¹

¹ИТХТ имени М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Москва, Россия)

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

³ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (Белгород, Россия)

Для цитирования: Селютин О.А., Шаталов Д.О., Писарев Д.И., Новиков О.О., Жиликова Е.Т., Чичулина В.В. Разработка и апробация аналитического метода количественного определения четыреххлористого углерода во фреонах, использованных в составе лекарственных средств в форме аэрозоля. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):41-46. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.41-46

■ Сведения об авторах

Селютин О.А. – соискатель кафедры биотехнологии и промышленной фармации. ORCID: 0000-0001-5825-1337

E-mail: selutinoa@yandex.ru

Шаталов Д.О. – канд. фарм. наук, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации. ORCID: 0000-0003-4510-1721

E-mail: shat-05@mail.ru

Писарев Д.И. – д-р фарм. наук, доцент. ORCID: 0000-0002-2996-7712 E-mail: juniper05@mail.ru

Новиков О.О. – д-р фарм. наук, профессор, заместитель директора НОРИЦ «Фармация» по научно-образовательной работе.

ORCID: 0000-0002-7038-9803 E-mail: ole9222@yandex.ru

Жиликова Е.Т. – д-р фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии. ORCID: 0000-0002-8685-1601

E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Чичулина В.В. – студентка кафедр биотехнологии и промышленной фармации. ORCID: 0000-0002-2701-3309

E-mail: murzilka991@gmail.com

Рукопись получена: 19.10.2022

Рецензия получена: 28.01.2023

Решение о публикации: 05.02.2023

■ Аннотация

Цель – разработать и апробировать аналитический метод количественного определения четыреххлористого углерода во фреонах, использованных в составе лекарственных препаратов в форме аэрозоля.

Материал и методы. Четыреххлористый углерод (тетрахлорметан, хладон 10) – CCl_4 , М.м. = 153,81, тяжелая, бесцветная, легколетучая жидкость со сладковатым запахом, напоминающим хлороформ. Температура плавления – 22,96 °С, температура кипения – 76,75 °С, относительная плотность при 20° – $[d]_4^{20}$ 1,595. Плохо растворяется в воде (0,5 г/л), неограниченно смешивается со спиртом, эфиром, ацетоном, бензолом (квалификация «х.ч.»).

Для испытаний на присутствие и количественное определение четыреххлористого углерода в газах-пропеллентах, применяемых в составе лекарственных препаратов, использован препарат «Сальбутамол-Фармстандарт». Для идентификации и количественного определения четыреххлористого углерода в пропеллентах, используемых в составе готовых лекарственных форм, применен метод газожидкостной хроматографии с детекцией электронного захвата с капиллярной колонкой.

Результаты. Разработанную методику применяли для определения четыреххлористого углерода в исследуемом тест-препарате «Сальбутамол-Фармстандарт». Результаты были обработаны статистически и показали, что содержание четыреххлористого углерода в тест-препарате составило $0,0158 \pm 0,0007$ мг/л. Ошибка единичного эксперимента при доверительной вероятности $P = 95\%$, составила 4,42%.

Выводы. Предложена методика оценки содержания примеси четыреххлористого углерода в аэрозольных лекарственных формах методом газожидкостной хроматографии с электрозахватным детектором. Методика заключается в газохроматографическом разделении пробы, отобранной из аэрозольного баллончика, на капиллярной хроматографической колонке. Наиболее целесообразным детектором в данном случае оказался детектор электронного захвата.

■ **Ключевые слова:** газовая хроматография, четыреххлористый углерод, аэрозоли, канцероген.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ТМТД – тетраметилтиурамдисульфид, ЭЗ – электронный захват.

DEVELOPMENT AND APPROBATION OF AN ANALYTICAL METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF CARBON TETRACHLORIDE IN FREONS USED IN THE COMPOSITION OF MEDICINES IN THE FORM OF AN AEROSOL

Oleg A. Selyutin¹, Denis O. Shatalov¹, Dmitrii I. Pisarev², Oleg O. Novikov², Elena T. Zhilyakova³, Victoriya V. Chichulina¹

¹MIREA – Russian Technological University (Moscow, Russia)

²RUDN University (Moscow, Russia)

³Belgorod State National Research University (Belgorod, Russia)

Citation: Selyutin OA, Shatalov DO, Pisarev DI, Novikov OO, Zhilyakova ET, Chichulina VV. Development and approbation of an analytical method for the quantitative determination of carbon tetrachloride in freons used in the composition of medicines in the form of an aerosol. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2023;23(1):41-46. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.41-46

Information about authors

Oleg A. Selyutin – an external PhD student of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy. ORCID: 0000-0001-5825-1337

E-mail: selutinoa@yandex.ru

Denis O. Shatalov – PhD, Associate professor of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy. ORCID: 0000-0003-4510-1721

E-mail: shat-05@mail.ru

Dmitrii I. Pisarev – PhD, Associate professor. ORCID: 0000-0002-2996-7712 E-mail: juniper05@mail.ru

Oleg O. Novikov – PhD, Professor, Deputy Director of the RERC "Pharmacy" for scientific and educational work. ORCID: 0000-0002-7038-9803

E-mail: ole9222@yandex.ru

Elena T. Zhilyakova – PhD, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology. ORCID: 0000-0002-8685-1601

E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Victoriya V. Chichulina – a student of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy. ORCID: 0000-0002-2701-3309

E-mail: murzilka991@gmail.com

Received: 19.10.2022

Revision Received: 28.01.2023

Accepted: 05.02.2023

Abstract

Aim – to develop and test an analytical method for the quantitative determination of carbon tetrachloride in freons used in the composition of medicines in the form of an aerosol.

Material and methods. Carbon tetrachloride (tetrachloromethane, Freon-10) - CCl_4 , M.m. = 153.81, heavy, colorless, volatile liquid with a sweet smell reminiscent of chloroform. Melting point - 22.96 °C, boiling point - 76.75 °C, relative density at 20 ° - $[d]_4^{20}$ 1.595. Poorly soluble in water (0.5 g/l), unrestrictedly miscible with alcohol, ether, acetone, benzene (chemically pure grade).

To determine the tests for the presence and quantitative determination of carbon tetrachloride in propellant gases used in medicinal preparations, we chose the drug "Salbutamol-Pharmstandard". To identify and quantify carbon tetrachloride in propellants used in medicinal products, the gas-liquid chromatography method with electron capture detection with a capillary column was applied.

Results. The developed method was used to determine carbon tetrachloride in the test preparation "Salbutamol". The results were statistically processed and showed that the content of carbon tetrachloride in the test preparation was 0.0158 ± 0.0007 mg/l. The error of a single experiment with a confidence probability $P = 95\%$ was 4.42%

Conclusion. We proposed a method for estimating the content of carbon tetrachloride impurities in aerosol dosage forms by gas-liquid chromatography with an electron capture detector. The technique involved the gas chromatographic separation of a sample, taken from an aerosol can, on a capillary chromatographic column. The most appropriate detector in this case turned out to be an electron capture detector.

Keywords: gas chromatography, carbon tetrachloride, aerosols, carcinogen.

Conflict of interest: *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Жесткое нормирование любых примесей в лекарственных препаратах и исключение возможности попадания в макроорганизм токсичных примесей – важная задача современного фармацевтического анализа. К сожалению, существующий набор аннотированных методик не позволяет решать ряд определенных специфических задач. Применение фреонов в медицинских аэрозолях сопряжено с вероятностью ингаляционного внесения в организм пациента четыреххлористого углерода – исходного продукта получения ряда пропеллентов. Четыреххлористый углерод – канцероген [1], сильнейший гепатотоксический яд, вызывающий при регулярном попадании в организм человека и животных цирроз печени [2].

Таким образом, крайне важно разработать инструментарий, позволяющий идентифицировать и количественно определить примеси четыреххлористого углерода в соответствующих лекарственных формах. Газожидкостная хроматография остается перспективным методом фармацевтического анализа [3, 4]. Дополнительные преимущества данному физико-химическому методу добавляет детекция электронного захвата [5]. Первичные данные исследований были опубликованы нами ранее [6]. Материал, представленный в настоящей статье, отражает детальное описание и содержит конечные результаты по разработке и апробации

аналитического метода количественного определения четыреххлористого углерода во фреонах, использованных в составе лекарственных средств в форме аэрозоля.

ЦЕЛЬ

Разработать и апробировать аналитический метод количественного определения четыреххлористого углерода во фреонах, используемых в составе лекарственных препаратов в форме аэрозоля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект. Четыреххлористый углерод (тетрахлорметан, хладон 10) – CCl_4 , М.м. = 153,8, тяжелая, бесцветная, легколетучая жидкость со сладковатым запахом, напоминающим хлороформ. Температура плавления – 22,96 °C, температура кипения – 76,75 °C, относительная плотность при 20° – $[d]_4^{20}$ 1,595. Плохо растворяется в воде (0,5 г/л), неограниченно смешивается со спиртом, эфиром, бензолом, бензином [2]. Производитель – «Экос-1» (Россия).

Фреон-12 (дифтордихлорметан, хладон -12) – CCl_2F_2 , М.м. = 120,9, бесцветный негорючий газ с эфироподобным запахом при высоких концентрациях. Температура плавления – 155,95 °C, температура кипения – 29,74 °C. Растворим в воде (0,286 г/л) и в органических растворителях [7]. Производитель – «Холодпромсервис» (Россия).

Фреон Novek 7100 (метокси-нонафторбутан) – $C_4H_9OCHF_3$, М.м. = 88,1, прозрачная бесцветная жидкость, температура кипения – 61 °С. Производитель – «Платан» (Россия).

Фреон R141b (фтордихлорэтан) – $C_2FCl_2H_3$, М.м. = 116,9, легкокипящая, прозрачная и бесцветная горячая жидкость, температура кипения – 32 °С [8], температура плавления – 103,5 °С. Производитель – «Русский холод» (Россия).

Севофлуран (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2- (фторметокси) пропан) – $C_4H_3F_7O$, М.м. = 200,1, прозрачная, бесцветная летучая жидкость, температура кипения – 58,5 °С. Производитель – «Химмед» (Россия).

Для проведения испытаний на присутствие и количественное определение четыреххлористого углерода в газах-пропеллентах, применяемых в составе лекарственных препаратов, использован препарат «Сальбутамол-Фармстандарт» (Россия).

Подготовка установки и образца. Измерения проводили на газовом хроматографе Agilent 7890 с детектором ЭЗ. Были использованы капиллярные кварцевые колонки средней полярности (неподвижная фаза 6% цианопропилфенилсилоксан / 94 % диметилполисилоксан): DB-624 Agilent, ZB-624 zebron (G43) и полярная колонка (неподвижная фаза – полиэтиленгликоль): ZB-wax zebron (G16).

Условия хроматографирования. Температура колонки – температура термостата колонки начальная 70 °С – 1 мин, подъем температуры до 240 °С, 20 °С/мин; скорость газа-носителя (азот) – 1,5 мл/мин; скорость поддува детектора по захвату электронов – 35 мл/мин; температура инжектора – + 250 °С; температура детектора (ЭЗ) – + 200 °С; деление потока – 1 : 5; объем пробы – 1,0 мкл.

Анализируемый компонент – четыреххлористый углерод – является веществом летучим, следовательно, определение подобных соединений с указанными физическими свойствами обычно проводится в варианте парофазного инжектирования проб при помощи автосемплера. Поскольку анализируемый компонент является контаминантом газов-пропеллентов, находящихся под давлением в специальных газовых баллончиках, необходимо было оптимизировать способ отбора пробы из указанной тары и способ введения образца в колонку. Для этого нами разработан способ, изложенный ниже.

К баллону, содержащему испытуемый фреон, подсоединяли игольчатый кран (регулятор), соединенный стальной трубкой с внутренним диаметром 1,6 мм с насадкой с припаянным капилляром из нержавеющей стали длиной 25 мм и внутренним диаметром 0,3 мм.

В качестве резиновой прокладки (уплотнителя) использовали септу от блока-испарителя хроматографа GC-14B Shimadzu (кат. № 201-35584).

Насадку с капилляром с помощью силиконовой трубки подсоединяли к шприцу вместимостью 100 мл, открывали игольчатый кран и несколько раз (не менее 7) заполняли шприц испытуемым фреоном. Затем шприц с помощью той же самой силиконовой трубки подсоединяли к дозирующему устройству MGS-4 с дозирующей петлей 0,5 мм и пропускали через дозирующую петлю не менее 25 мл газообразной пробы.

Образцы вводили в хроматографическую колонку, заполняя промежуточный газоплотный шприц вместимостью 100 мл.

При проведении оптимизации условий хроматографического разделения четыреххлористого углерода с фреонами изучали влияние скорости газа-носителя и температурных режимов термостата на их разделение. Подобран градиент хроматографического разделения для оптимизации и ускорения процесса анализа единичного образца.

Поскольку анализируемая система представляет собой смесь компонентов с разной температурой испарения, то для разделения использовали режим программируемых температур. Температура кипения четыреххлористого углерода составляет 77 °С, поэтому начальную температуру колонки устанавливали при 70 °С в течение 1 мин. Для интенсификации процесса разделения подъем температуры задавали в режиме 20 °С/мин. Конечную температуру разделения устанавливали до 240 °С, руководствуясь температурой кипения определяемых фреонов. Остальные параметры разделения устанавливались в рутинном варианте (указаны выше).

После подготовки установки хроматографировали стандартный раствор, получая не менее 6 хроматограмм, измеряя площади пика четыреххлористого углерода.

Содержание четыреххлористого углерода в фреоне (X) в ppm рассчитывали по формуле 1:

$$X = \frac{S \times a_0 \times P}{S_0 \times a \times 100}; \quad (1)$$

где: S – площадь пика четыреххлористого углерода на хроматограмме испытуемого раствора; S_0 – средняя площадь пика четыреххлористого углерода на хроматограмме стандартного раствора; a – навеска испытуемого образца, мг; a_0 – навеска стандартного образца четыреххлористого углерода, мг; P – содержание основного вещества в стандартном образце четыреххлористого углерода, %.

Проверка пригодности хроматографической системы для определения четыреххлористого углерода. Хроматографическая система считалась пригодной, если эффективность хроматографической колонки, рассчитанная для четыреххлористого углерода, на хроматограмме составляла не менее 10 000 теоретических тарелок; разрешение между пиком четыреххлористого углерода и ближайшими

пиками на хроматограмме – не менее 2,0; относительное стандартное отклонение площади пика четыреххлористого углерода на хроматограммах стандартного раствора – не более 2,0%; фактор асимметрии пика четыреххлористого углерода – не менее 0,8 и не более 2,0.

Приготовление исходного раствора (образца) для приготовления калибровочных образцов. В предварительно взвешенный на аналитических весах стеклянный флакон вместимостью 100 мл с клапанным устройством помещали 50 мг (точная навеска) четыреххлористого углерода. Клапанную систему сразу запрессовывали на баллоне, баллон охлаждали до температуры – 35 °С и заполняли фреоном, до прироста массы около 100 г. Концентрация четыреххлористого углерода в исходном растворе составила около 0,05% (м/м) (около 500 ppm).

Приготовление калибровочных образцов четыреххлористого углерода. В 8 предварительно взвешенных флаконов для аэрозольных препаратов вместимостью 60 мл помещали около 0,1 г, 0,4 г, 0,8 г, 1,6 г, 3,2 г, 6,4 г, 12,8 г, 25,6 г исходного раствора четыреххлористого углерода и доводили массу раствора фреоном до 50 г. Концентрацию четыреххлористого углерода в растворах рассчитывали по разнице масс пустого флакона, флакона с исходным раствором четыреххлористого углерода и флакона после введения фреона. Концентрации четыреххлористого углерода в калибровочных образцах близки к значениям 1, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256 и 512 ppm. В качестве калибровочного образца с концентрацией четыреххлористого углерода около 512 ppm применяли исходный раствор четыреххлористого углерода.

Измерения. Калибровочные образцы вводили в хроматографическую колонку, аналогично испытуемой пробе, заполняя промежуточный газоплотный шприц вместимостью 100 мл.

Приготовление стандартного раствора. В мерную колбу вместимостью 100,0 мл помещали около 20,0 мг (точная навеска) четыреххлористого углерода, доводили объем раствора матричным раствором до метки и перемешивали (концентрация четыреххлористого углерода – около 0,2 мг/мл).

1,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, доводили объем раствора матричным раствором до метки и перемешивали (концентрация четыреххлористого углерода – около 0,004 мг/мл).

1,0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, доводили объем раствора матричным раствором до метки и перемешивали (концентрация четыреххлористого углерода – около 0,0004 мг/мл). Раствор использовали свежеприготовленным.

Приготовление испытуемого раствора. Образцы фреонов (Novek 7100, R141b, Севофлуран) смешивали в эквимольных количествах. Раствор

испытуемого образца фреона помещали в вialу для хроматографии объемом 2,0 мл. Раствор использовали свежеприготовленным.

Статистическую обработку полученных данных проводили, учитывая вероятность 95%. Значение критерия Стьюдента выбиралось в соответствии с таблицами. В расчетах использовались следующие формулы 2–5:

$$S = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n}} \quad (2)$$

$$RSD = \frac{\sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n}}}{\bar{x}} \cdot 100\% \quad (3)$$

$$\Delta x = x_{\text{изм}} - x_{\text{д}} \quad (4)$$

$$\varepsilon = \frac{x - x_{\text{д}}}{x_{\text{д}}} \cdot 100\% \quad (5)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для идентификации и количественного определения четыреххлористого углерода в пропеллентах, используемых в составе готовых лекарственных средств, применяли метод газожидкостной хроматографии с детекцией электронного захвата в режиме программируемых температур, скорость газа-носителя 1,5 мл/мин, скорость поддува детектора по захвату электронов 35 мл/мин, температура инжектора + 250 °С, температура детектора (ЭЗ) +200 °С, деление потока 1 : 5, объем пробы 1,0 мкл.

По результатам предварительных исследований в качестве оптимальной колонки было решено использовать капиллярную кварцевую колонку DB-624 Agilent с параметрами 30 м × 0,32 мм, толщина пленки 1,8 мкм.

Достоверность полученных данных была подтверждена в ходе определения содержания четыреххлористого углерода в модельных смесях и в лекарственном препарате «Сальбутамол-Фармстандарт».

ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения четыреххлористого углерода в составе испытуемых фреонов была изучена его хроматографическая подвижность на трех разных колонках. Все колонки показали надлежащую способность разделения, однако наилучшее разделение четыреххлористого углерода с фреонами обеспечивала колонка DB-624 Agilent, 30 м × 0,32 мм, толщина пленки 1,8 мкм, которую в дальнейшем и использовали.

Условия определения четыреххлористого углерода и пробоподготовка были изложены выше. Для подтверждения отсутствия в стандартном образце пропелленте – фреоне 12 четыреххлористого углерода – получена хроматограмма, на которой должен присутствовать только пик фреона 12

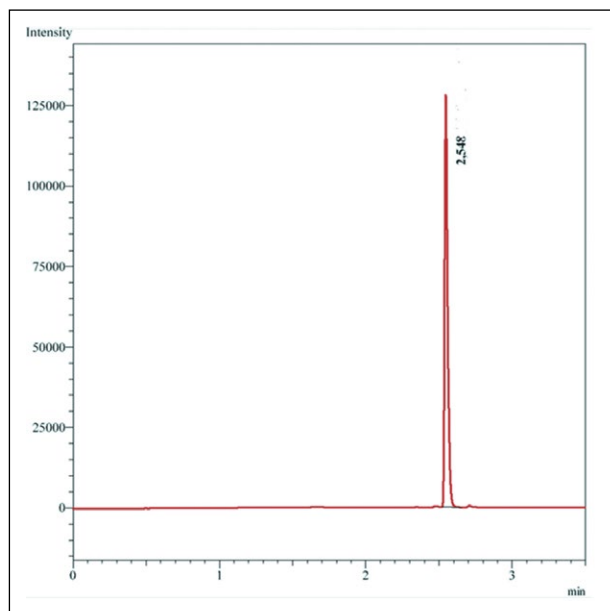


Рисунок 1. Хроматограмма стандартного образца фреона 12.

Figure 1. A chromatogram of the Freon-12 reference sample.

и отсутствовать пики, совпадающие со временем удерживания с четыреххлористым углеродом (**рисунок 1**).

На хроматограмме видно, что присутствует один пик со временем удерживания 2,548 мин, принадлежащий фреону 12.

Для демонстрации разделяющей способности используемой хроматографической системы было проведено хроматографическое исследование стандартного образца фреона 12 с добавлением четыреххлористого углерода (**рисунок 2**).

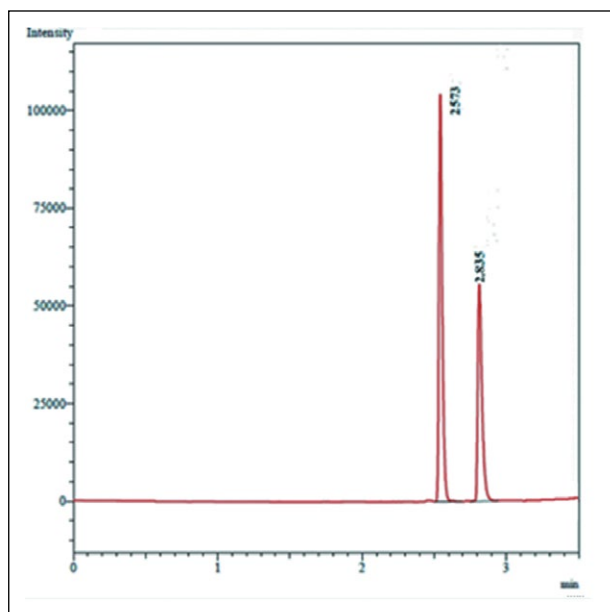


Рисунок 2. Хроматограмма стандартного образца фреона 12 с добавлением четыреххлористого углерода.

Figure 2. A chromatogram of the reference sample of Freon-12 with the addition of carbon tetrachloride.

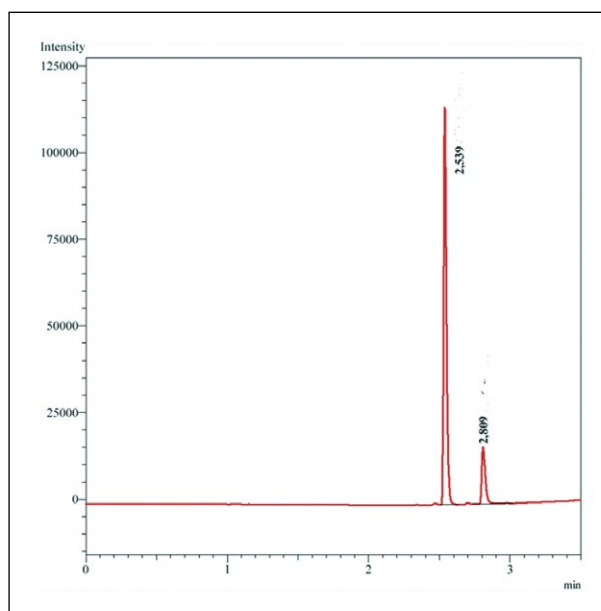


Рисунок 3. Хроматограмма испытуемого образца фреона 12.

Figure 3. Chromatogram of the test sample of Freon-12.

Полученные хроматографические параметры свидетельствуют, что предложенные нами условия хроматографирования позволяют разделять фреон 12 с четыреххлористым углеродом, время удерживания 2,573 мин для фреона 12 и 2,835 мин для четыреххлористого углерода.

Хроматограмма испытуемого образца фреона 12 представлена на **рисушке 3**.

Как видно на представленной хроматограмме, в испытуемом образце фреона 12 присутствует примесь четыреххлористого углерода (время удерживания 2,809 мин). Разработанную методику применяли для определения четыреххлористого углерода в тест-препарате «Сальбутамол-Фармстандарт» (Россия). Результаты анализа в рамках данного метода обработки статистически и приведены в **таблице 1**.

Как свидетельствуют результаты, приведенные в таблице 1, содержание четыреххлористого углерода в тест-препарате составило $0,0158 \pm 0,0007$ мг/л. Ошибка единичного эксперимента при доверительной вероятности $P = 95\%$ составила $\pm 4,42\%$.

ВЫВОДЫ

Обоснована актуальность контроля примесей в пропеллентах, применяемых в таких лекарственных формах, как аэрозоли. Обозначено, что целесообразно применять газожидкостную хроматографию с детекцией электронного захвата в варианте с капиллярной колонкой. В качестве наиболее оптимальных условий выбран режим программируемых температур, скорость газа-носителя составляла 1,5 мл/мин, скорость поддува детектора по захвату электронов 35 мл/мин, температура инжектора $+250$ °C, температура детектора $+200$ °C, деление потока 1 : 5, объем пробы 1,0 мкл. Для хроматографического

Таблица 1 / Table 1

Результаты статистической обработки определения содержания четыреххлористого углерода в тест-препарате «Сальбутамол-Фармстандарт» (Россия)

The statistical results of determining the content of tetrachlormethane in the preparation "Salbutamol-Pharmstandart" (Russia)

\bar{X} мг/л	f	S ²	S	RSD	P	ΔX	t(P,f)	ϵ
0,0158	5	$7,4 \times 10^{-8}$	$2,72 \times 10^{-4}$	1,72	95	$6,9 \times 10^{-4}$	2,57	$\pm 4,42$

исследования была использована капиллярная кварцевая колонка DB-624 Agilent с параметрами 30 м × 0,32 мм, толщина пленки 1,8 мкм. Достоверность полученных данных подтверждена анализом модельных смесей и лекарственного препарата «Сальбутамол-Фармстандарт» (Россия), в котором идентифицировано присутствие четыреххлористого углерода.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bogdanova VD. The problem of the formation of organochlorine compounds during the disinfection of water from unprotected underground sources. In: Hygienic science – the path to public health. 2020:23-34. (In Russ.). [Богданова В.Д. Проблема образования хлорорганических соединений при обеззараживании воды незащищенных подземных источников. В кн.: Гигиеническая наука – путь к здоровью населения. 2020:23-34].
2. Kozvonin VA, Sazanov AV, Syrchina NV. Experimental confirmation of the hepatotoxic properties of carbon tetrachloride. *Modern Science*. 2019;10-2:27-32. (In Russ.). [Козвонин В.А., Сазанов А.В., Сырчина Н.В. Экспериментальное подтверждение гепатотоксических свойств четыреххлористого углерода. *Modern Science*. 2019;10-2:27-32].
3. Ioutsi AN, Sumtsov MA, Artyushenko DA, et al. Applicability of Capillary Gas-Liquid Chromatography for Determination of Parabens in Pharmaceutical Analysis. *The bulletin of the scientific centre for expert evaluation of medicinal products*. 2019;9(2):123-130. (In Russ.). [Иютси А.Н., Сумцов М.А., Артюшенко Д.А., и др. Возможность применения капиллярной газожидкостной хроматографии в фармацевтическом анализе при определении парабенов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(2):123-130]. doi: 10.30895/1991-2919-2019-9-2-123-130
4. Zabolotnaya E, Trokhin VE. Optimization of the process of performing chromatographic analysis of chemical reagents and highly pure substances based on the differentiation of effective analysis methods. In: Chemical technology and biotechnology of new materials and products. 2018:31-33. (In Russ.). [Заболотная Е., Трохин В.Е. Оптимизация процесса выполнения хроматографического анализа химических реактивов и особо чистых веществ на основе дифференцированности эффективных методик анализа. В кн.: Химическая технология и биотехнология новых материалов и продуктов. 2018:31-33].
5. Saraji M, Javadian S. Single-drop microextraction combined with gas chromatography-electron capture detection for the determination of acrylamide in food samples. *Food chemistry*. 2019;274:55-60. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.08.108
6. Selyutin OA, Novikov OO, Pisarev DI. Development of methods for detecting and quantifying carbon tetrachloride in propellants used in finished dosage forms. In: Harmonization of Approaches to Pharmaceutical Development. 2020:60-62. (In Russ.). [Селютин О.А., Новиков О.О., Писарев Д.И. Разработка методик обнаружения и количественного определения четыреххлористого углерода в пропеллентах, используемых в составе готовых лекарственных форм. В кн.: Гармонизация подходов к фармацевтической разработке. 2020:60-62].
7. Tomanovskaya VF, Kolotova BE. *Freons. Properties and application*. L., 1970. (In Russ.). [Томановская В.Ф., Колотова Б.Е. *Фреоны. Свойства и применение*. Л., 1970].
8. Peters AN, Temnikova EYu, Bogomolov AR. Direction of research on the intensification of heat transfer processes in thermosyphons. In: Young Russia 2021;21111.1-21111.5. (In Russ.). [Петерс А.Н., Темникова Е.Ю., Богомолов А.Р. Направление исследований по интенсификации процессов переноса теплоты в термосифонах. В кн.: Россия молодая. 2021:21111.1-21111.5].

■ Автор для переписки

Селютин Олег Анатольевич
Адрес: Российский технологический университет,
пр-кт Вернадского, 86, г. Москва, Россия, 119571.

■ Corresponding Author

Oleg A. Selyutin
Address: Russian Technological University,
86 Vernadsky ave., Moscow, Russia, 119571.

E-mail: selutinoa@yandex.ru