

# Анализ содержания фармацевтических препаратов в природных водах с применением онлайн-ТФЭ

Система для онлайн-ТФЭ Agilent 1200 Infinity

## Методическая информация

Экологический контроль

### Авторы

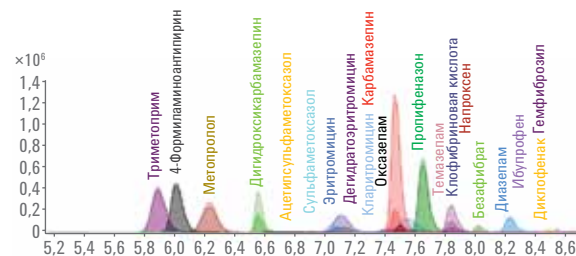
Беттина Шун (Bettina Schuh),  
Томас Глаунер (Thomas Glauner)  
Agilent Technologies, Inc.  
Вальдброн, Германия

### Краткое содержание

Загрязнение природных вод фармацевтическими препаратами происходит по всему миру. Существует много причин такого загрязнения, например неполное удаление примесей при очистке воды или загрязнение стоков с городских территорий.

В данных методических указаниях было измерено содержание фармацевтических препаратов в различных природных водах (питьевая вода, поверхностные воды и сточные воды от водоочистой станции) с применением системы онлайн твердофазной экстракции Agilent 1200 Infinity, совмещенной с трехквadrупольным ВЭЖХ-МС Agilent 6400.

Полученные значения линейности, точности площади и времени удерживания пика, эффекта переноса пробы и надежности измерений позволяют считать анализ успешным, достоверным и подходящим для широкого круга фармацевтических препаратов в пробах природных вод.



Agilent Technologies

## Введение

Растущее потребление фармацевтических препаратов по всему миру привело к их повсеместному распространению в водной среде, включая сточные воды, поверхностные воды, грунтовые воды и питьевую воду. Некоторые из этих фармацевтических препаратов представляют потенциальный риск и проблему для людей и окружающей среды, поскольку даже низкие концентрации могут приводить к нежелательным биологическим воздействиям. Особое беспокойство вызывает загрязненная вода, используемая в качестве источника для производства питьевой воды<sup>1</sup>. В Берлине (Германия) сообщалось об одном случае повторной переработки сточной воды до питьевой, что приводило к постоянному воздействию фармацевтических препаратов на людей. Согласно исследованию, проведенному в 1996 году, в водопроводной и грунтовой воде была обнаружена клофибриновая кислота в концентрации до нескольких нг/л.<sup>2</sup>

Для количественного определения и мониторинга фармацевтических препаратов в низких концентрациях (нг/л) в различных пробах природных вод необходимы мощные, высокочувствительные контрольно-измерительные приборы и методы.

Данные методические указания описывают метод автоматизированной онлайн твердофазной экстракции (ТФЭ) ВЭЖХ/МС/МС, разработанный для определения 20 фармацевтических препаратов в различных пробах природных вод. Хотя некоторые пробы уже были загрязнены целевыми фармацевтическими препаратами, во все пробы дополнительно добавили аналиты в соответствующих концентрациях, после чего измерили показатели степени извлечения, линейности, эффекта переноса пробы, точности площади и времени удерживания пика (RT).

В целом онлайн-ТФЭ является безвредной для окружающей среды альтернативой обычной офлайн-ТФЭ благодаря снижению расхода растворителей и уровня опасных отходов. К тому же методики онлайн-ТФЭ менее дорогостоящие по сравнению с офлайн-ТФЭ<sup>3</sup>. Возможность работы с объемом пробы всего в несколько миллилитров и одновременное обогащение и обессоливание проб позволяют проводить точный количественный анализ веществ и обуславливают эффективность системы онлайн-ТФЭ. Более того, методики онлайн-ТФЭ позволяют сэкономить время и трудозатраты, поскольку необходимость пробоподготовки минимальна, а иногда просто отсутствует.

## Конфигурация системы

Agilent 1290 Infinity Flexible Cube является основой системы для онлайн-ТФЭ Infinity 1200. Данная конфигурация содержит один двухпозиционный 10-портовый кран с двумя картриджами, а также поршневой насос и кран-переключатель, способный отбирать до трех растворителей. Два картриджа с сорбентом Agilent PLRP-S используются попеременно, каждый картридж обеспечивает более чем 300 циклов обогащения и элюирования<sup>4</sup>.

PLRP-S (поперечно сшитый полимер стирола-дивинилбензола) представляет собой материал с высокой степенью однородности, свободный от силанольных групп и ионов тяжелых металлов, который идеально подходит для обогащения среднеполярных и неполярных фармацевтических препаратов.

## Экспериментальная часть

### Оборудование

Все эксперименты были выполнены с применением системы онлайн-ТФЭ Agilent 1200 Infinity, в состав которой входили следующие компоненты:

- Agilent 1290 Infinity Flexible Cube (G4227A) с набором для онлайн-ТФЭ Online SPE Starter Kit (G4742A), включающий один двухпозиционный/10-портовый кран, 600 бар, капилляры, штатив для картриджа и картриджи
- Двухканальный насос Agilent 1260 (G1312B) и LAN-карта (G1369C)
- Стандартный автосамплер Agilent 1260 Infinity (G1329B) с петлей на 900 мкл (G1313-60007) и термостат автосамплера Agilent 1290 Infinity (G1330B)
- Термостат колоночного отделения Agilent 1260 Infinity (G1316A)
- Трехквadrупольный ВЭЖХ-МС Agilent 6400 (G6460A) с технологией Agilent Jet Stream

### Программное обеспечение

- Agilent MassHunter Data Acquisition для трехквadrупольного масс-спектрометра, версия 06.00
- Agilent MassHunter Optimizer, версия 06.00
- Agilent MassHunter Source и iFunnel Optimizer, версия 06.00
- Agilent MassHunter Qualitative, версия 06.00
- Agilent MassHunter Quantitative, версия 06.00

## Хроматографические условия

Условия ВЭЖХ	
Колонка	Agilent ZORBAX SB-Aq, 2,1 × 100, 3,5 мкм (кат. № 861753-914)
Картридж ТФЭ	PLRP-S, 2,1 × 12,5 мм, 15–20 мкм (кат. № 5982-1271)
Температура колонки	35 °С
Скорость потока	0,4 мл/мин
Подвижная фаза	А) 0,1% уксусная кислота + 0,1 мМ ацетат аммония В) 0,1% уксусная кислота в ацетонитриле
Градиент	0–2 мин 3% В, 2–8 мин 2–90% В, 8–15 мин 100% В, 15–16 мин 100% В
Время промывания колонки после анализа	14 мин
Объем ввода	900 мкл
Температура в автосамплере	5 °С

Алгоритм работы Agilent Flexible Cube		
Время (мин)	Функция	Параметр
0	Объем насоса	Насос 2,5 мл, 1,5 мл/мин вода, 0,1% уксусная кислота
2	Переключение крана в левую позицию	Верхняя позиция крана
2,1	Объем насоса	Насос 5 мл, 1,5 мл/мин ацетонитрил
6	Объем насоса	Насос 8 мл, 1,5 мл/мин вода, 0,1% уксусная кислота

Условия МС, Agilent Jet Stream ESI, А	
Ионизация электроспреем Agilent Jet Stream	
Температура газа	300 °С
Расход газа	10 л/мин
Распылитель	40 psi
Температура защитного газа	400 °С
Расход защитного газа	12 л/мин
Капилляры	+3000 В, –4000 В
Напряжение насадки	+0 В, –1800 В
Напряжение умножителя	+400 В, –600 В

Пробы были взяты из водопроводной воды, рек и ручьев в районе Кельна. Смешанный стандартный раствор предоставила лаборатория водного контроля. Пробы хранились при 5 °С и перед инъекцией были центрифугированы в течение 5 минут при 5 000 об/мин.

Помимо загрязняющих примесей, уже присутствующих в пробах, в три пробы воды были добавлены фармацевтические препараты в различных концентрациях. Пробы с высоким содержанием сточной воды были разбавлены питьевой водой (1:5).

Использовались следующие три пробы:

- Загрязненная питьевая вода (остаточное водное дезинфицирующее средство было замаскировано раствором 100 мг/л тиосульфата натрия)
- Исходная (2а) и загрязненная (2b) поверхностные воды
- Исходная (3а) и загрязненная (3b) сточные воды

Внешняя калибровка была выполнена на питьевой воде (Вальдброн, Германия) в диапазоне от 0 до 1,0 мкг/л. Использовались следующие точки калибровки: 0, 0,001, 0,005, 0,10, 0,025, 0,05, 0,1, 0,5 и 1,0 мкг/л.

В табл. 1 приведены 20 целевых фармацевтических препаратов с соответствующими значениями времен удерживания, ионной полярности, предшествующим и дочерним ионами, значениями напряжения фрагментирования, энергии соударения (CE) и напряжения ускорителя ячейки (CAV).

## Реактивы

Все растворители принадлежали к категории «для ВЭЖХ-МС». Ацетонитрил был приобретен в Merck, Германия. Свежая вода высшей степени очистки была получена на системе Milli-Q, оборудованной фильтром тонкой очистки LC-Pak Polisher и мембранным картриджем с диаметром пор 0,22 мкм (Millipak). Уксусная кислота и ацетат аммония были приобретены в Sigma-Aldrich, Corp. (Сент-Луис, штат Миссури, США).

Таблица 1. Список соединений и метод dMRM

Название соединения	Время удерживания (RT) (мин)	Родительский ион (M+N) <sup>+</sup>	Дочерний ион 1	Энергия соударения (В)	Напряжения ускорителя ячейки (В)	Дочерний ион 2	Энергия соударения (В)	Напряжения ускорителя ячейки (В)	Фрагментационная ячейка (В)	Полярность
4-Формиламиноантипирин	6	232,1	214,1	8	2	56	28	4	90	Положительная
Ацетилсульфаметоксазол	7,12	296,1	198	12	2	134	20	4	90	Положительная
Безафибрат	8,04	362,1	316,2	8	3	139	24	5	50	Положительная
Карбамазепин	7,47	237,1	194,2	12	4	179,1	36	2	90	Положительная
Карбамазепин-10,11-дигидро-10,11-дигидрокси	6,55	271,1	253,4	4	3	180,1	32	3	70	Положительная
Кларитромицин	7,61	748,5	590,3	12	3	158,1	28	5	130	Положительная
Клофибриновая кислота	7,69	215	128,9	4	4	126,9	4	4	50	Отрицательная
Дегидратоэритромицин	7,48	716,5	558,5	8	3	158,1	28	4	95	Положительная
Диазепам	8,23	285,1	193,1	32	5	154	28	4	50	Положительная
Диклофенак	8,49	298	214	28	4	249,9	8	3	90	Положительная
Эритромицин	7,14	734,5	576,3	12	3	158,1	24	5	130	Положительная
Гемфиброзил	8,74	249,2	127	4	4	121	8	4	65	Отрицательная
Ибупрофен	8,5	205,1	161	0	2				70	Отрицательная
Метопролол	6,23	268,2	74	20	4	56	28	4	110	Положительная
Напроксен	8	229,1	170	8	2	168,9	40	2	50	Отрицательная
Оксазепам	7,49	287,1	269,1	12	3	241,1	16	3	130	Положительная
Пропифеназон	7,66	231,1	189,2	16	3	56,1	24	2	130	Положительная
Сульфаметоксазол	7,02	254,1	156,1	0	2	92	24	5	90	Положительная
Темазепам	7,83	301,1	283,1	8	3	255	20	3	70	Положительная
Триметоприм	5,89	291,2	261,1	20	3	230,1	16	5	130	Положительная

## Результаты и обсуждение

Перед измерением проб было необходимо провести оптимизацию метода онлайн-ТФЭ. Наблюдалось, что добавление 0,1% уксусной кислоты в воду, используемую для процедуры загрузки, имело положительное влияние на удерживание ибупрофена и напроксена на картридже для ТФЭ.<sup>5</sup>

### Линейность, воспроизводимость и пределы обнаружения

Для большинства соединений диапазоны линейности находились между < 0,001 мкг/л и 1 мкг/л с превосходной линейностью ( $R^2$ ) 0,99 или более. На рис. 1 показана калибровочная кривая для эритромицина в питьевой воде (от 0,001 до 1 мкг/л). Стандарты контроля качества отмечены синим треугольником при концентрации 0,1 мкг/л.

Воспроизводимость методики и картриджей для онлайн-ТФЭ показана на восьми стандартах контроля качества (ОС) (синий треугольник на калибровочной кривой), измеренных в рабочем порядке. ОС представляли собой загрязненные пробы питьевой воды с концентрацией 0,1 мкг/л. Как показано на рис. 1, все ОС имели превосходную воспроизводимость и точность в динамике и для различных повторений (> 120 инъекций, разброс < 10%). Степень извлечения для всех соединений была определена как диапазон от 90 до 105% (n = 8). Для большинства соединений были определены пределы обнаружения (LOD) ≤ 0,001 мкг/л с соотношением «сигнал – шум» (S/N) более 3:1, за исключением оксазепам и напроксена, которые показали LOD около ≤ 0,005 мкг/л.

### Степень извлечения и воспроизводимость

В нескольких исследованиях подчеркивается присутствие остатков фармацевтических препаратов в природной воде<sup>1,5</sup>. Так как до сих пор не существует какого-либо руководства по оценке остаточных количеств фармацевтических препаратов в пробах воды, мы решили оценить характеристики методики на основании критериев, определенных в SANCO/12571/2013<sup>6</sup>. Это означает, что допустимые значения степени извлечения лежали в диапазоне 70–120% при относительном стандартном отклонении (ОСО) связанной воспроизводимости ≤ 20%. Для оценки воспроизводимости площади

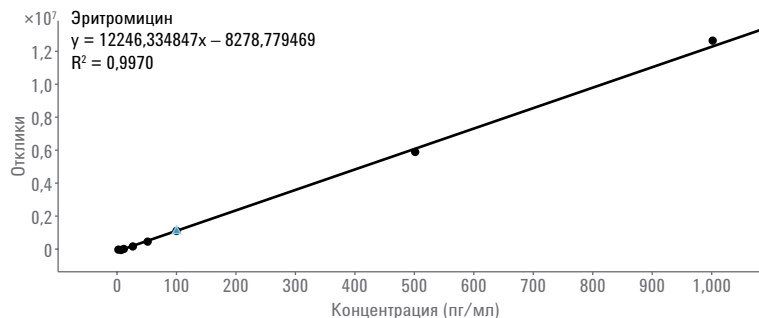


Рис. 1. Калибровочная кривая для эритромицина в питьевой воде (от 0,001 до 1 мкг/л). Стандарты контроля качества отмечены синим треугольником при концентрации 0,1 мкг/л.

и времен удерживания каждая проба была проанализирована четырежды. В табл. 2 степени извлечения, превышающие 120%, выделены красным. ОСО площади, превышающие 20%, также выделены красным.

В табл. 2 приведены результаты для загрязненной питьевой воды (проба 1). Приведены значения ожидаемой концентрации, отклонения рассчитанной концентрации (в диапазоне 70–120%) от ожидаемой концентрации и ОСО для площади и времен удерживания.

Таблица 2. Результаты для обогащенной питьевой воды (проба 1)

Название соединения	Ожидаемая концентрация (мкг/л)	Рассчитанная концентрация (70–120%) n = 4	ОСО площади (%)	ОСО времени удерживания (%)
Безафибрат	0,085	108,15	2,52	0,08
Карбамазепин	0,085	179,47	5,11	0,09
Клофибриновая кислота	0,085	104,41	3,05	0,11
Диазепам	0,085	115,65	1,65	0,06
Диклофенак	0,085	100,18	1,16	0,09
Ибупрофен	0,085	88,15	9,32	0,08
Метопролол	0,085	121,30	0,87	0,16
Напроксен	0,085	112,21	2,02	0,08
Пропифеназон	0,085	147,56	1,38	0,05
Кларитромицин	0,085	81,32	1,56	0,12
Дегидратоэритромицин	0,085	92,94	4,79	0,23
Эритромицин	0,085	87,50	9,47	0,11
Сульфаметоксазол	0,085	102,08	23,17	0,11
Триметоприм	0,085	136,12	0,83	0,18
Оксазепам	0,085	103,65	3,30	0,09
Темазепам	0,085	116,41	1,29	0,06
Гемфиброзил	0,085	96,76	3,10	0,07
4-Формиламиноантипирин	0,085	149,57	1,76	0,18
Карбамазепин-10,11-дигидро-10,11-дигидрокси	0,085	120,06	6,83	0,15
N4-Ацетилсульфаметоксазол	0,085	96,18	18,35	0,11

Анализ питьевой воды с добавлением 0,085 мкг/л каждого соединения показал хорошую степень извлечения для большинства соединений. Только карбамазепин, пропифеназон, триметоприм и 4-формиламиноантипирин имели степень извлечения > 120%. Это отклонение можно объяснить различием в источниках питьевой воды, использованных для калибровочных стандартов и для проб, а также различием в компонентах матрицы, таких как соли.

Значение ОСО площади в более чем четырех измерениях составило < 20% для всех соединений, кроме сульфаметоксазола со значением ОСО 23%. Для большинства соединений было получено гораздо лучшее значение  $ОСО \leq 5\%$ . Два картриджа ТФЭ, используемые поочередно, показали превосходные значения ОСО времени удерживания, среднее значение составило 0,13%. Более высокое значение ОСО было получено только для дегидрато-эритромицина и составило < 0,25%. В табл. 3 приведены результаты для исходной и загрязненной поверхностных вод. В этой таблице степени извлечения ниже 70% выделены зеленым, а степени извлечения выше 120% выделены красным.

Для проб поверхностных вод фоновое загрязнение наблюдалось для нескольких из целевых соединений. Поэтому пробы были проанализированы до и после добавления всех фармацевтических препаратов. Контрольные значения были основаны на средней концентрации, которая была рассчитана в лаборатории водного контроля, предоставившей пробы. Поскольку загрязненная питьевая вода использовалась для внешней калибровки и была затем сопоставлена с загрязненными пробами природных вод, могли ожидать небольшие отклонения от значений загрязненных проб.

Таблица 3. Результаты для исходной и обогащенной поверхностной воды (пробы 2а и 2b)

Название соединения	Исходная поверхностная вода (2а)				Загрязненная поверхностная вода (2b)			
	Ожидаемая концентрация (мкг/л)	Рассчитанная концентрация (70–120%) n = 4	ОСО площади (%)	ОСО времени удерживания (%)	Ожидаемая концентрация (мкг/л)	Рассчитанная концентрация (70–120%) n = 4	ОСО площади (%)	ОСО времени удерживания (%)
Безафибрат	0,0320	83,67	4,71	0,06	0,157	106,83	3,45	0,06
Карбамазепин	0,0540	120,72	1,96	0,07	0,179	121,06	1,88	0,10
Клофибриновая кислота					0,125	78,14	8,63	0,10
Диазепам					0,125	100,54	3,91	0,07
Диклофенак	0,1090	91,08	3,27	0,05	0,234	101,47	2,58	0,08
Ибупрофен					0,125	50,04	6,17	0,08
Метопролол	0,1630	91,87	0,40	0,24	0,288	91,56	1,10	0,23
Напроксен					0,125	89,44	10,54	0,11
Пропифеназон					0,125	111,30	1,94	0,08
Кларитромицин					0,125	133,72	3,68	0,15
Дегидратоэритромицин					0,125	115,98	5,48	0,13
Эритромицин					0,125	110,38	1,76	0,16
Сульфаметоксазол	0,0300	102,75	5,51	0,17	0,155	84,73	5,97	0,14
Триметоприм					0,125	101,91	0,65	0,24
Оксазепам					0,125	155,88	5,66	0,10
Темазепам					0,125	114,42	2,36	0,08
Гемфиброзил					0,125	80,26	2,62	0,11
4-Формиламиноантипирин	0,2510	100,63	0,85	0,21	0,376	92,09	1,29	0,27
Карбамазепин-10,11-дигидро-10,11-дигидрокси	0,1370	104,65	2,51	0,21	0,262	103,47	2,23	0,18
N4-Ацетилсульфаметоксазол					0,125	122,70	6,07	0,15

Результаты анализа поверхностных вод показывают превосходные степени извлечения для большинства соединений (табл. 3). В незагрязненной пробе поверхностных вод (2a) были найдены семь фармацевтических препаратов, а три соединения были определены в соответствующей концентрации > 0,1 мкг/л.

В загрязненной пробе поверхностных вод (2b) степень извлечения более 120% наблюдалась только для кларитромицина и оксазема. Ибупрофен был найден вне ожидаемого диапазона концентрации со степенью извлечения 50%, что можно объяснить подавлением матрицы, вызванным более сложной матрицей пробы поверхностных вод.

Значения ОСО площади и времен удерживания находились в допустимом диапазоне для обеих проб поверхностных вод (2a и 2b). В большинстве случаев значения ОСО площади составили < 5% и ОСО времен удерживания < 0,2%.

В табл. 4 показано, что для большинства соединений наиболее сложная проба с высоким содержанием матрицы показала хорошие степени извлечения. В сточной воде были обнаружены аналиты в соответствующих концентрациях > 0,1 мкг/л и даже > 1 мкг/л. Однако, как и ожидалось, на некоторые аналиты повлияла ионная супрессия. В табл. 4 степени извлечения ниже 70% выделены зеленым.

Значения ОСО площади и времен удерживания для соединений в сточной воде показали превосходную воспроизводимость, при этом ОСО площади обычно не превышало 5%. Среднее значение ОСО времен удерживания составило 0,1%.

Чтобы снизить влияние матрицы, можно провести дополнительные модификации или изменения в методике хроматографического разделения. Также возможно повысить степени извлечения с использованием изотопно маркированных внутренних стандартов или калибровки водой с подобными характеристиками. Этот способ был использован в настоящем исследовании для случаев, когда стандарты ОС были приготовлены в той же питьевой воде, что и калибровочные пробы. Степень извлечения, точность и воспроизводимость были превосходными для всех соединений.

### Эффект переноса

Эффект переноса пробы не наблюдался для большинства соединений, за исключением биспролола, когда сигнал наблюдался в холостых пробах после анализа проб с высокой концентрацией. Эффект памяти для биспролола находился в диапазоне 0,02–0,28% относительно пробы с высокой концентрацией.

Таблица 4. Результаты для исходной и обогащенной сточной воды с высоким содержанием матрицы (пробы 3a и 3b)

Название соединения	Исходная сточная вода (3a)				Загрязненная сточная вода (3b)			
	Ожидаемая концентрация (мкг/л)	Рассчитанная концентрация (70–120%) n = 4	ОСО площади (%)	ОСО времени удерживания (%)	Ожидаемая концентрация (мкг/л)	Рассчитанная концентрация (70–120%) n = 4	ОСО площади (%)	ОСО времени удерживания (%)
Безафибрат	0,0420	76,79	15,41	0,07	0,9420	90,18	2,78	0,07
Карбамазепин	0,7030	120,00	1,65	0,07	1,6030	102,51	1,52	0,06
Клофибриновая кислота					0,9000	90,33	1,05	0,08
Диазепам					0,9000	89,66	1,09	0,07
Диклофенак	1,3210	90,51	2,64	0,05	2,2210	87,71	1,99	0,11
Ибупрофен	0,0010	100,00			0,9000	73,54	4,00	0,11
Метопролол	0,8440	75,52	0,65	0,09	1,7440	69,21	0,80	0,17
Напроксен	0,0570	101,23	6,37	0,19	0,9570	87,04	1,88	0,09
Пропифеназон					0,9000	99,64	1,81	0,04
Кларитромицин	0,1530	64,41	0,58	0,18	1,0530	98,40	1,91	0,08
Дегидратозритромицин	0,0840	60,30	9,45	0,33	0,9840	91,36	2,34	0,12
Эритромицин	0,0500	57,10	5,66	0,13	0,9500	76,70	1,56	0,10
Сульфаметоксазол	0,2040	86,36	7,40	0,09	1,1040	63,45	5,10	0,09
Триметоприм	0,0460	63,62	3,12	0,12	0,9460	60,38	1,62	0,21
Оксазепам	0,0950	87,32	6,74	0,10	0,9950	102,33	1,62	0,06
Темазепам					0,9000	88,44	1,55	0,05
Гемфиброзил					0,9000	91,13	1,45	0,10
4-Формиламиноантипирин	0,5450	76,02	1,46	0,10	1,4450	70,07	1,27	0,18
Карбамазепин-10,11-дигидро-10,11-дигидрокси	1,1900	45,96	3,24	0,12	2,0900	40,92	2,37	0,11
N4-Ацетилсульфаметоксазол					0,9000	76,77	4,26	0,04

## Выводы

Концентрации 20 фармацевтических препаратов были измерены в различных пробах природных вод с применением системы ВЭЖХ/МС/МС и онлайн-ТФЭ. Эти пробы были проанализированы до и после добавления стандартов фармацевтических препаратов с различными концентрациями.

Для большинства соединений были определены хорошие значения линейности и пределы обнаружения < 0,001 мкг/л. Воспроизводимость и значения степени извлечения преимущественно находились в диапазоне 70–120% для различных проб природных вод. В присутствии сложных матриц некоторые соединения проявили интерференции, что обычно приводило к более низким степеням извлечения. Предложено использование изотопно маркированных внутренних стандартов или добавление стандарта.

Наиболее значительными преимуществами системы онлайн-ТФЭ Agilent 1200 Infinity по сравнению с системами для офлайн-ТФЭ являлись малый объем пробы (900 мкл), короткое время подготовки и быстрое выполнение анализа (16 минут), включая этап предварительного концентрирования, элюирование и детектирование. Картриджи PLRP-S многократного использования обладают длительным сроком службы и высокой надежностью (обычно от 200 до 300 циклов обогащения) даже при использовании проб с тяжелой матрицей.

## Литература

1. Idder, S. и соавт. Quantitative on-line preconcentration-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry method for the determination of pharmaceutical compounds in water. *Anal. Chim. Acta* **2013**, *805*, стр. 107–115.
2. Heberer, T. H.; Stan, H. J. Determination of Clofibric Acid and N-(Phenylsulfonyl)-Sarcosine in Sewage, River and Drinking Water. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* **1997**, *67*, стр. 113–123.
3. Trenholm, R. A. и соавт. On-line solid phase extraction LC-MS/MS analysis of pharmaceutical indicators in water: a green alternative to conventional methods. *Talanta* **2009**, *79*, стр. 1425–1432.
4. Schuhn, B. и соавт. Detection of Trace-Level Herbicides in Drinking, Surface and Ground Water Using the Agilent 1200 Infinity Series Online SPE Solution, *Agilent Technologies Application Note*, publication number 5991-2405EN, **2013**.
5. Togola, A. и соавт. Advantages of online SPE coupled with UPLC/MS/MS for determining the fate of pesticides and pharmaceutical compounds. *Anal. Bioanal. Chem.* **2014**, *406*, стр. 1181–1191.
6. EU Commission. Guidance document on analytical quality control and validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed. SANCO/12571/2013. European Commission health & Consumer Protection Directorate-General, Brussels, Belgium.

[www.agilent.com/chem](http://www.agilent.com/chem)

Информация может быть изменена без предупреждения.

© Agilent Technologies, Inc., 2014  
Напечатано в США 1 сентября 2014 года  
5991-5107RU



**Agilent Technologies**