

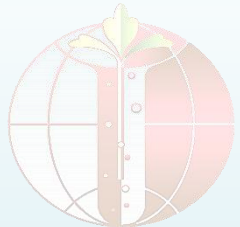


*НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЦЕНТР ГИГИЕНЫ*

***РАЗРАБОТКА СПОСОБА  
КОЛИЧЕСТВЕННОГО  
ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА  
ЛИЗИНОПРИЛА ДИГИДРАТ  
В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ***

*Саракач О.В., Бондаренко Е.П.,  
Кзакевич Е.Л., Крымская Т.П .*

*www.certificate.by  
www.rspch.by  
chromatographic@rspch.by*



# Лизиноприла дигидрат

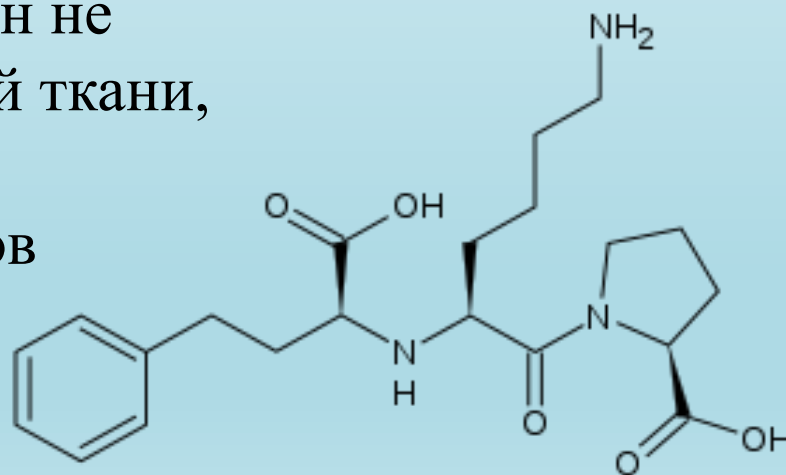
Действующее вещество  
фармацевтического препарата  
лизиноприл, который предназначен  
для лечения артериальной  
гипертензии, и профилактики развития  
её осложнений. Особенностью  
препарата является то, что он не  
метаболизируется в жировой ткани,  
что позволяет эффективно  
использовать его у пациентов  
с избыточной массой.

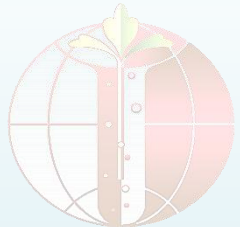
## Наименование по ИЮПАК

(2S)-1-[(2S)-6-амино-2-[[[(1S)-1-  
карбокси-3-  
фенилпропил]амино]гексаноил  
]пирролидин-2-карбоновая  
кислота

## Регистрационный номер CAS

83915-83-7





# Алгоритм исследования

**1** – Определить метод спектрофотометрического определения лизиноприла дигидрат.



**2** – Подобрать оптимальные условия пробоподготовки и пробоотбора.



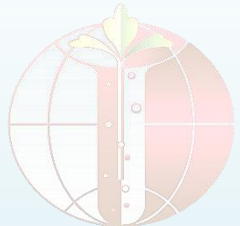
**3** – Подобрать условия извлечения лизиноприла дигидрат из фильтров.



**4** – Провести набор экспериментальных данных для расчета метрологических характеристик



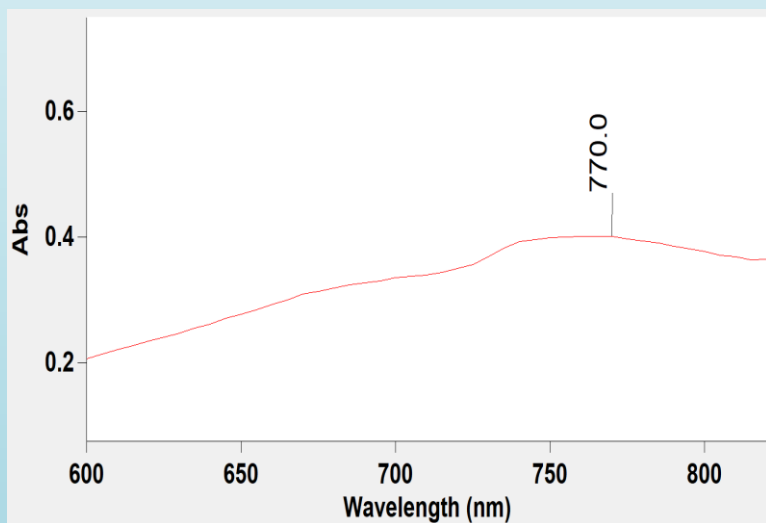
**5** – Разработать методику определения фармацевтической субстанции лизиноприла дигидрат в атмосферном воздухе спектрофотометрическим методом



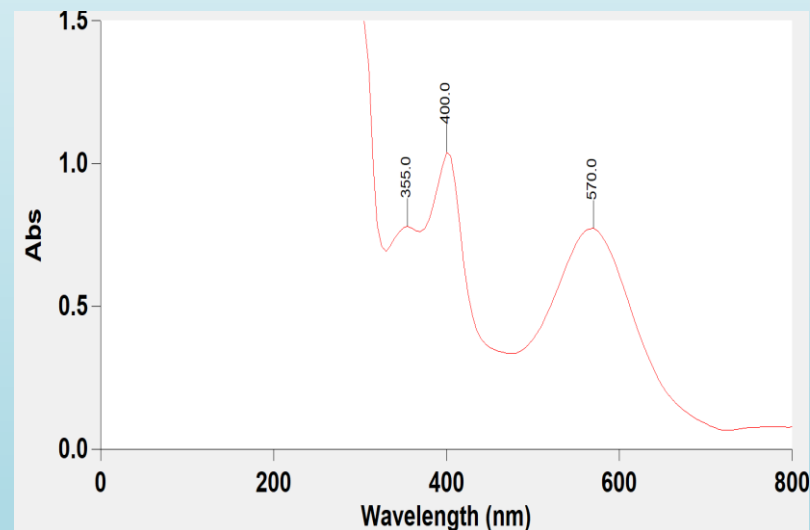
# Подбор условий

Лизиноприла дигидрат не может быть определен методом прямой спектрофотометрии, т.к. его способность поглощать электромагнитное излучение проявляется ниже измеряемого УФ-диапазона (193 нм).

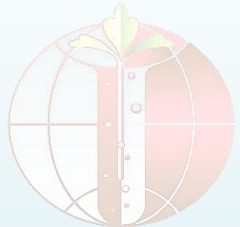
Использование спектрофотометрических и спектрофлуориметрических методов определения лизиноприла дигидрат возможно после предварительной дериватизации.



Спектр продукта реакции комплексообразования с ионами меди Cu(II). Недостатком этого метода являлась низкая чувствительность.

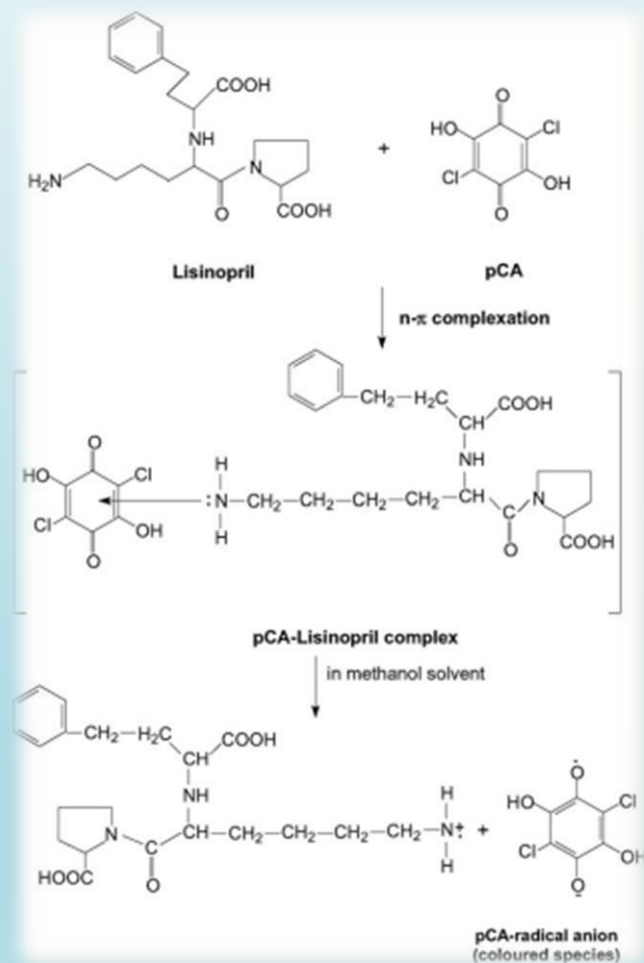


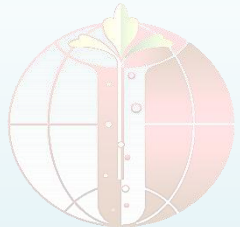
Спектр продукта реакции комплексообразования с нингидрином. Недостатком этого метода определения являлась плохая повторяемость результатов исследования.



# Выбор метода

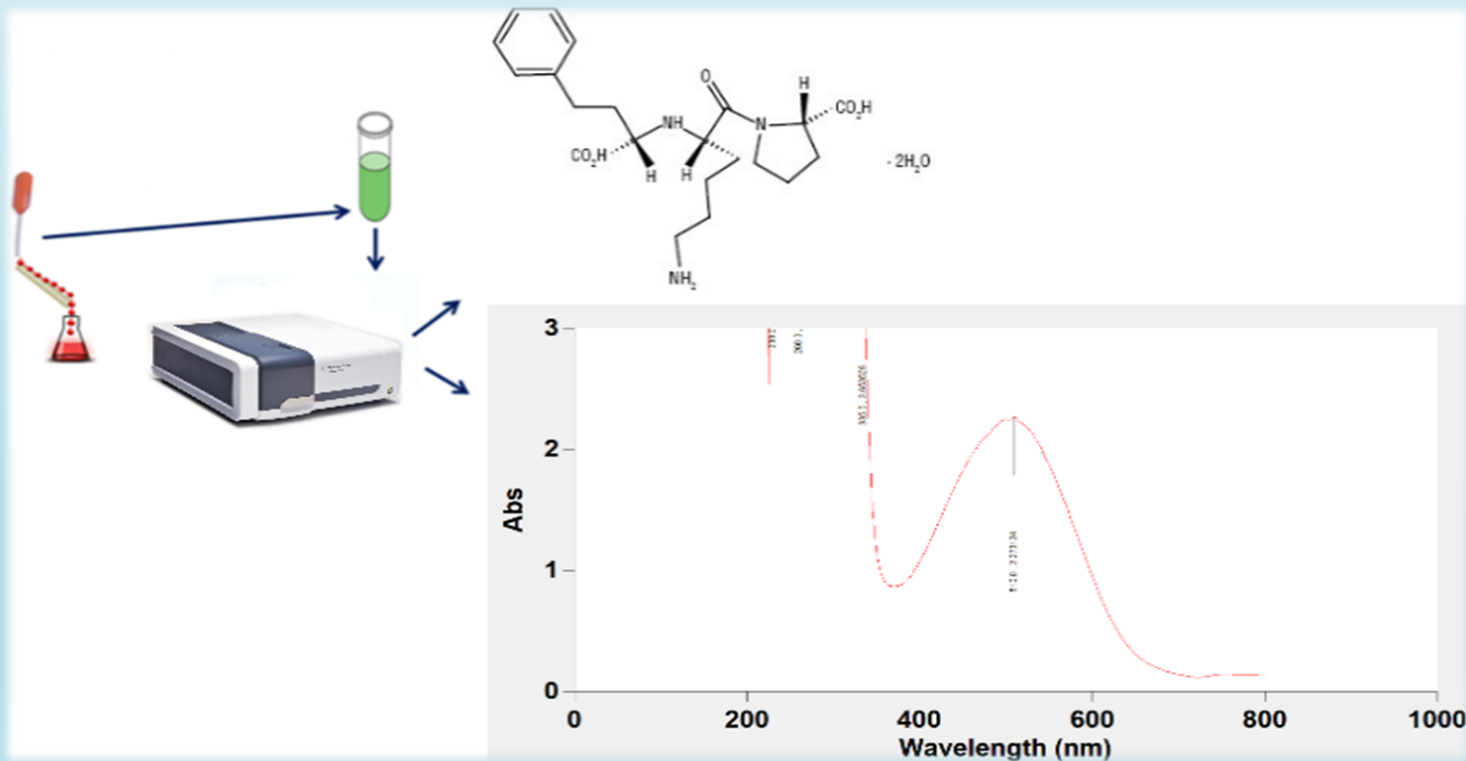
Метод, на котором мы остановились, основан на взаимодействии лизиноприла дигидрат в среде метанола с п-хлораниловой кислотой с образованием окрашенного комплексного соединения, интенсивность окраски которого пропорциональна концентрации лизиноприла дигидрат, с последующим спектрофотометрическим измерением окрашенного продукта реакции.

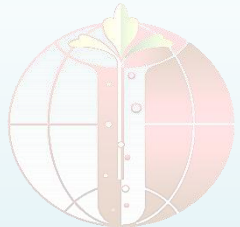




# Графическое отображение метода

Для установления максимума светопоглощения образовавшегося продукта реакции, снимали спектр раствора на спектрофотометре Agilent «Cary 60» с наибольшим содержанием лизиноприла дигидрат в метаноле ( $100 \text{ мкг/см}^3$ ) и установили, что максимальный отклик оптической плотности соответствовал длине волны, равной **500** нм.

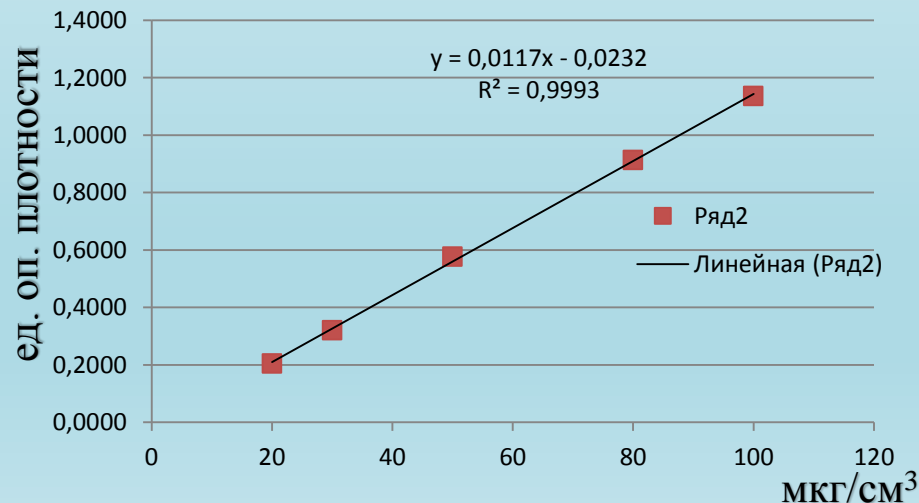
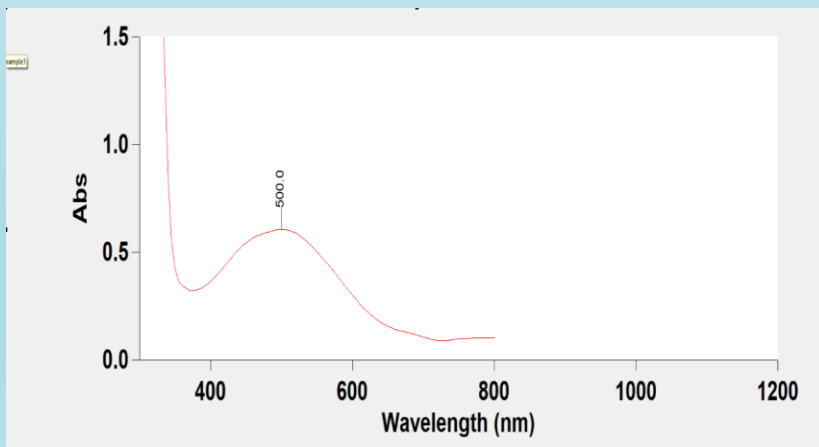


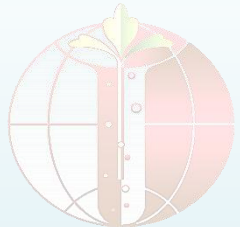


## *Градуировочный график зависимости оптической плотности растворов от массовой концентрации лизиноприла дигидрат в метаноле*

Градуировочную характеристику, выражающую зависимость оптической плотности от массовой концентрации лизиноприла дигидрат, устанавливали по градуировочным растворам концентрацией от 20 до 150 мкг/см<sup>3</sup>. Оптическую плотность измеряли при длине волны 500 нм в кварцевых кюветах с длиной оптического пути 50 мм. В изученном диапазоне график имеет линейную зависимость.

Нижний предел измерения в анализируемом объеме раствора составил 20 мкг/см<sup>3</sup>.

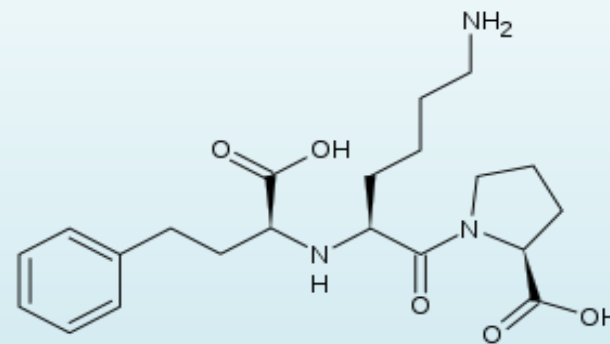




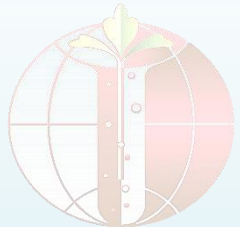
# Степень извлечения

Степень извлечения лизиноприла дигидрат с фильтров исследовалась с помощью метода добавок. Эксперимент показал, что наименее загрязненными оказались фильтры аналитические аэрозольные АФА-ХП. Фильтры помещали в стеклянный бюкс, наносили известное содержание лизиноприла дигидрат, оставляли на 10 минут, затем добавляли 10 см<sup>3</sup> метанола. После экстракции фильтры отжимали с помощью стеклянной палочки и раствор количественно переносили в чистую пробирку. Фильтр повторно промывали метанолом и объединяли экстракты. Затем каждый из объединенных фильтратов обрабатывали раствором п-хлораниловой кислоты. Через 10 мин измеряли оптическую плотность в кюветах с рабочим расстоянием 50 мм при длине волны 500 нм по отношению к раствору сравнения без лизиноприла дигидрата, который готовили одновременно и аналогично отобраным пробам.

Экспериментально установлено, что **степень извлечения** лизиноприла дигидрат находится в диапазоне от **90 до 92 %**.





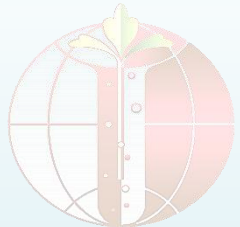


# Отбор проб воздуха

Отбор проб атмосферного воздуха производят в соответствии с ГОСТ 17.2.3.01 путем их аспирации через фильтр АФА-ХП-20.

В одной точке отбирают две пробы в условиях повторяемости. Время и скорость отбора проб зависят от предполагаемой концентрации лизиноприла дигидрат. Время отбора проб – в соответствии с таблицей.

<i>Массовая концентрация лизиноприла дигидрат, мкг/м<sup>3</sup></i>	<i>Время отбора пробы, мин</i>	<i>Объемный расход при отборе пробы, дм<sup>3</sup>/мин</i>	<i>Отобранный объем воздуха, дм<sup>3</sup></i>
<b>От 32 до 200 вкл.</b>	70	135,0	9425
<b>Свыше 200 до 1200 вкл.</b>	20	95,0	1900



# Выводы

Разработанная методика формализованна в аттестованную методику измерений АМИ.МГ 002-2022 «МАССОВАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛИЗИНОПРИЛА ДИГИДРАТА В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ. Методика измерений спектрофотометрическим методом»

Чувствительность метода составила  $32 \text{ мкг/м}^3$  при отборе  $1900 \text{ дм}^3$  воздуха.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ  
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

СОГЛАСОВАНО  
Директор  
Республиканского унитарного  
предприятия «Методический центр  
стандартизации, метрологии и  
сертификации»  
С.С. Денисенко  
21 июля 2022

УТВЕРЖДАЮ  
Директор  
государственного предприятия  
«НПЦ»  
С.И. Сычик  
13 июля 2022

Система обеспечения единства измерений Республики Беларусь  
МАССОВАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛИЗИНОПРИЛА ДИГИДРАТА  
В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ  
Методика измерений спектрофотометрическим методом  
АМИ.МГ 0002-2022

Разработчик:  
Заведующий лабораторией  
хроматографических исследований  
государственного предприятия  
«НПЦ»  
Т.П. Крымская  
13 июля 2022

Минск, 2022

Таким образом, разработанный способ позволяет провести точное определение концентрации лизиноприла дигидрат в атмосферном воздухе. Его применение позволит с высокой степенью достоверности обеспечить контроль за условиями труда при производстве лекарственных средств на основе лизиноприла дигидрат, что необходимо для проведения мероприятий по охране труда и защите здоровья граждан.