



Республиканское унитарное предприятие
«Научно-практический центр гигиены»

Основные подходы при количественном определении
фармацевтической субстанции амброксола гидрохлорид в
атмосферном воздухе.

Лебединская К.С., Крымская Т.П.,
Капелько И.М., Чеботкова Д.В.

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

Актуальность



Амброксол гидрохлорид — лекарственное средство, стимулирующее мукоцилиарную активность и оказывающее отхаркивающее действие. Амброксол обладает доказанной секретолитической активностью, то есть способствует удалению слизи, облегчает откашливание и облегчает продуктивный кашель, характерна противовоспалительная и антиоксидантная активность.

Амброксол выпускается в виде:

- внутривенных растворов;
- суппозиторий;
- сиропа;
- гранул;
- таблеток;
- капсул;
- пероральных составов;
- распыляемых растворов.



Амброксол гидрохлорид классифицирован, как вещество, которое вызывает раздражение кожных покровов (класс опасности 2) и серьезное раздражение глаз (класс опасности 2A), может вызывать раздражение слизистой оболочки дыхательных путей.

Для амброксола гидрохлорида в атмосферном воздухе установлен 3-й класс опасности (вещество умеренно опасное).

Поступление в атмосферном воздухе в виде мелкодисперсного аэрозоля (пыли).

Предельно допустимая концентрация (ПДК) в воздухе рабочей зоны 150,0 мкг/м³*

*Гигиенический норматив «Предельно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны»: утв. Постановлением Министерства Здравоохранения Республики Беларусь №92 от 11.10.2017 г.

Цель: разработка методики определения массовой концентрации амброксола гидрохлорида в атмосферном воздухе спектрофотометрическим методом



Изучить методы отбора проб воздуха фармацевтической субстанции амброксола гидрохлорида (время отбора, скорость отбора, сроки хранения проб, обработку проб)



Определить методы детекции фармацевтической субстанции амброксола гидрохлорида с целью ее селективного определения в атмосферном воздухе



Провести набор данных для расчета метрологических характеристик для последующего утверждения методики



Разработать методику определения фармацевтической субстанции амброксола гидрохлорида в атмосферном воздухе спектрофотометрическим методом

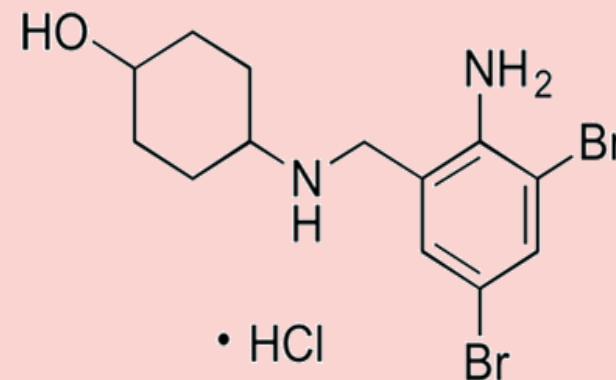


Утвердить методику

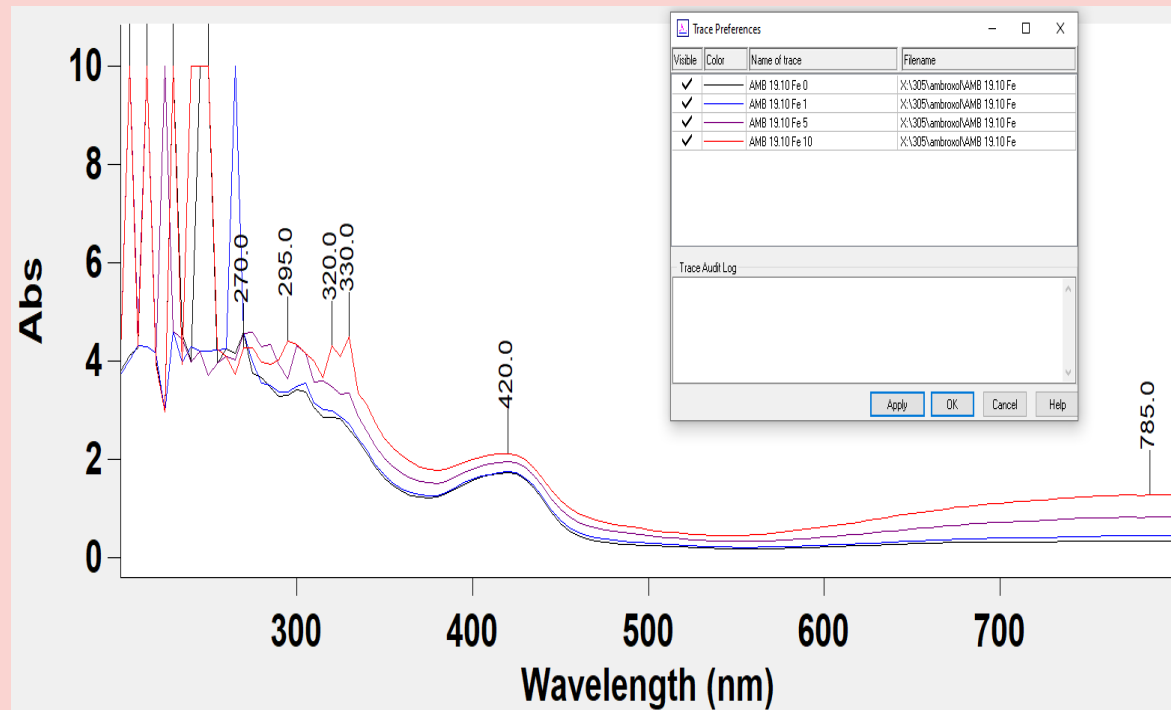
Наименование вещества	Наименование по ИЮПАК	Регистрационный номер CAS
Амброксола гидрохлорид	4-[(2-амино-3,5-дибромфенил)метиламино]циклогексан-1-ол (в виде гидрохлорида)	23828-92-4

Физико-химические свойства:

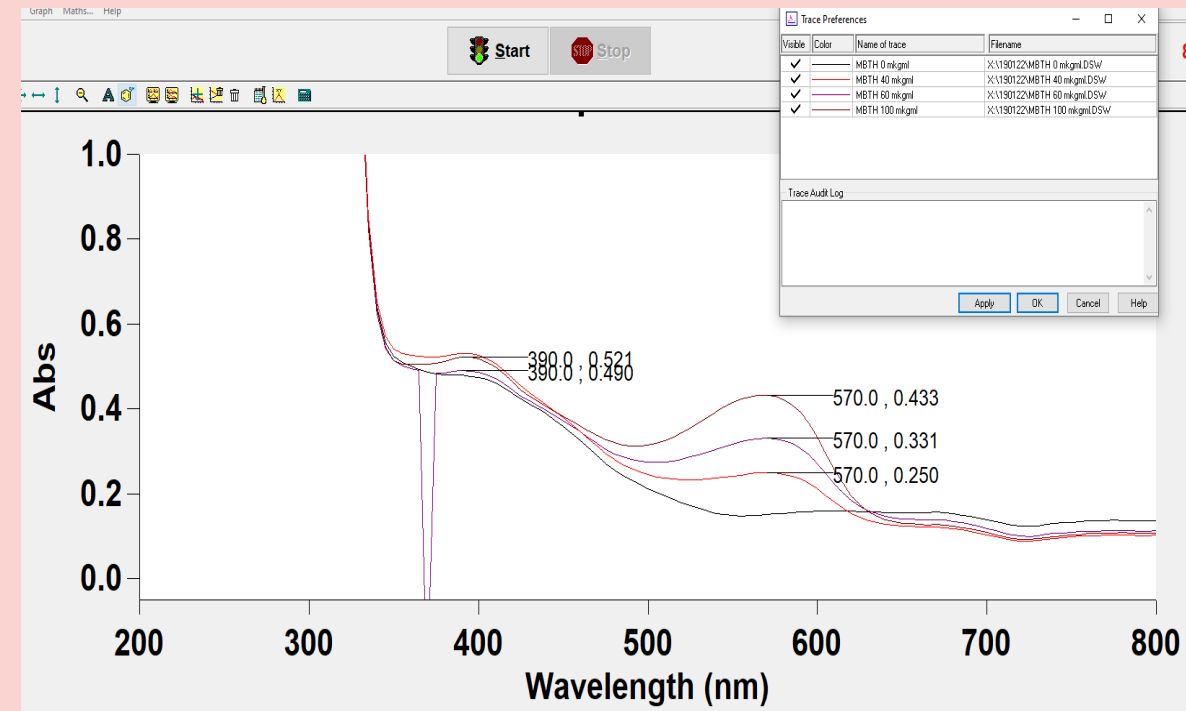
- Умеренно растворим в воде, растворим в метаноле, практически нерастворим в метиленхлориде.
- агрегатное состояние – твердый, кристаллический порошок желтоватого цвета;
- реакционная способность - стабильное вещество;
- В интервале длин волн от 200 нм до 350 нм раствор имеет максимумы поглощения при 245 нм и 310 нм



Способы определения амброксола гидрохлорида, основанные на способности вещества взаимодействовать с ионами тяжелых металлов и комплексообразователями с формированием окрашенных продуктов реакции, смещающих максимум поглощения в видимую область спектра.

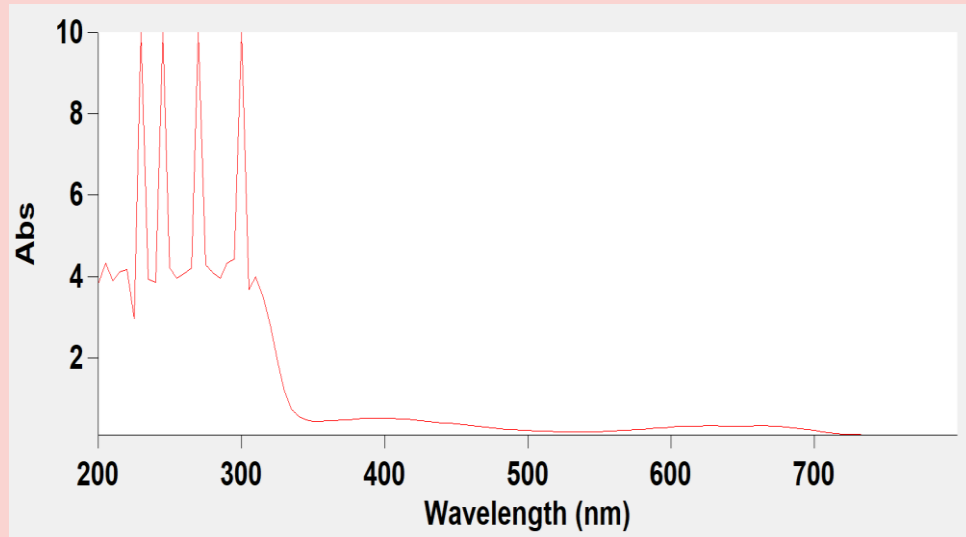


● Метод, основанный на реакции с 0,5 % раствора хлорида железа(III) и 2 см³ 0,2 % гексацианоферрата(III) калия при добавлении 1 см³ 1 н НСl. Образовавшееся комплексное соединение зеленого цвета имеет максимум поглощения при длине волны 740 нм.



● Метод определения вещества, образующегося при взаимодействии амброксола гидрохлорида с 0,2 % раствором 3-метил-2-бензотиазолинона гидразона гидрохлорида (МВТН) в присутствии 0,1% раствора аммония церия(IV) сульфата. Спектр поглощения получившегося розового комплекса имеет максимум при длине волны 570 нм.

Исследования на влияние коэкстративных веществ при использовании фильтров



Спектр поглощения экстракта с фильтра АФА-ВП

- Проведено испытание 2-х типов фильтров:
 - 1)обеззоленные «синяя лента» MN 640 d, диаметром 70 мм, № 42, производства Macherey-Nagel (Германия);
 - 2)аналитические аэрозольные АФА-ВП-20-1 на основе перхлорвинила, производства ОАО «Кимрская фабрика им. Горького» (Россия).
- Растворители:
 - Дистиллированная вода,
 - Ацетонитрил,
 - Метилловый спирт,
 - Этиловый спирт,
 - 0,1 н раствор соляной кислоты

Параметры спектрофотометрического определения

Фильтр - АФА-ВП-20-1

Основной растворитель – метанол,

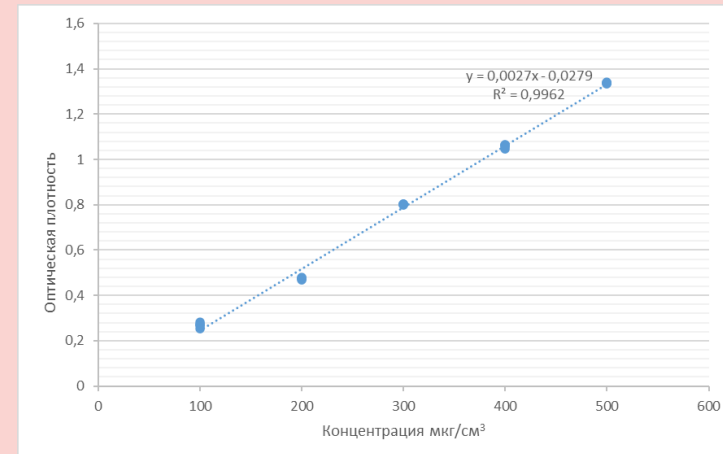
Чувствительность методики - 48,0 мкг/ м³,

Толщина поглощающего слоя - 1 см,

Аналитическая длина волны - 570 нм

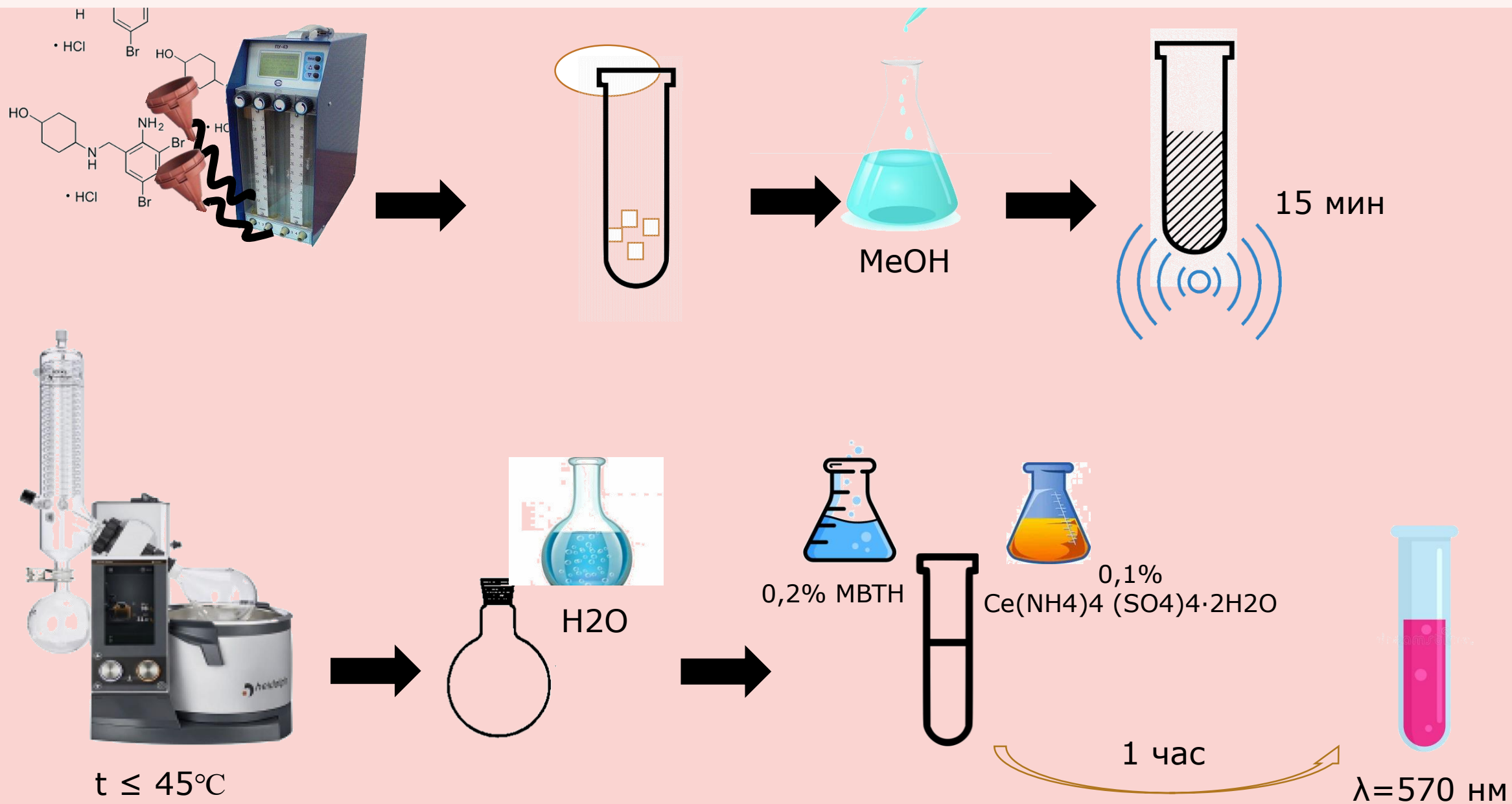
Градуировочный график имеет линейную зависимость

$$y = 0,0027x - 0,0279 \quad (R^2 = 0,9962)$$



Градуировочный график зависимости оптической плотности раствора от массовой концентрации амброксола гидрохлорида в растворе

Этапы пробоподготовки



Итоговые параметры отбора проб и пробоподготовки

Массовая концентрация амброксола гидрохлорида, мкг/м³	Время отбора пробы, мин	Объемный расход при отборе пробы, дм³/мин	Отобранный объем воздуха, дм³
от 48 до 192 вкл.	30	80	2400
свыше 192 до 958 вкл.	30	20	600
свыше 958 до 1920 вкл.	20	6	120

После отбора фильтр с пробой складывают и помещают в бумажный конверт, который затем помещают в кассетник, и доставляют в лабораторию.

Фильтры с отобранной пробой воздуха при помощи пинцета переносят в бюкс с притертой пробкой либо стакан.

Пробы пригодны для анализа в течение 10 суток при хранении в защищенном от света месте при температуре от +4 °С до +8 °С.

Одновременно в качестве контрольной пробы используют чистый фильтр.

Метрологические характеристики методики

Диапазон измерений массовой концентрации амброксола гидрохлорида в атмосферном воздухе, значения показателей повторяемости, промежуточной прецизионности, расширенной неопределенности измерений при доверительной вероятности $P = 0,95$

Диапазон измерений массовой концентрации амброксола гидрохлорида, мкг/м^3	Предел повторяемости $r, \%$	Предел промежуточной прецизионности $R_{I(ТО)}, \%$	Расширенная неопределенность $U, \%$
От 48,0 до 1920,0	13	32	23

Разработана метрологически аттестованная методика АМИ.МГ 001-2022 «Массовая концентрация амброксола гидрохлорида в атмосферном воздухе. Методика измерений спектрофотометрическим методом».

Методика измерений амброксола гидрохлорида в атмосферном воздухе прошла аттестацию в республиканском унитарном предприятии «Могилевский центр стандартизации, метрологии и сертификации», утверждена директором государственного предприятия «НПЦГ» и согласована с ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов»

Исследования выполнены в рамках подпрограммы 2 «Нормативно-правовая база» ГНТП «Разработка фармацевтических субстанций, лекарственных средств и нормативно-правового обеспечения фармацевтической отрасли».

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
«НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ»

СОГЛАСОВАНО

Директор
Республиканского унитарного
предприятия «Могилевский центр
стандартизации, метрологии и
сертификации»

С.С. Денисенко
21 июля 2022

УТВЕРЖДАЮ

Директор государственного
предприятия «НПЦГ»

С.И. Сычик
12 июля 2022

Система обеспечения единства измерений Республики Беларусь
МАССОВАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ АМБРОКСОЛА ГИДРОХЛОРИДА
В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

Методика измерений спектрофотометрическим методом
АМИ.МГ 0001-2022

Разработчик:
Заведующий лабораторией
хроматографических исследований
государственного предприятия
«НПЦГ»

Т.П. Крымская
12 июля 2022

Минск, 2022