

белковой конопляной муке снизилось на 94,1 и 95,6 % соответственно, содержание сырой клетчатки в конопляной муке снизилось на 98,5 %. Полученные данные позволили получить белковые концентраты из муки семян амаранта и высокобелковой муки конопли с массовой долей белка 64,3 и 80,5 % соответственно. [1]

ЛИТЕРАТУРА

1. О.С. Корнеева, Л.И. Василенко, О.Л. Мещерякова, А.А. Лопатина. Изучение биodeградации балластных полимеров конопляного шрота в результате воздействия ферментов, обладающих амилолитической активностью // «Инновационные технологии в пищевой промышленности: наука, образование и производство»: Материалы VIII Международной научно-технической конференции: Воронеж, – 2022. – с 308-311.

УДК 543.422.3:613.6:661.12

Т.П. Крымская, асп.;
С.А. Ламоткин, зав. кафедрой ФХМиОК, канд. хим. наук, доц.
(БГТУ, г. Минск)

ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТА, ПРОИЗВОДНОГО 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА, СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Амлодипина бесилат – антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда третьего поколения, по своей гипотензивной, противоишемической, антиатеросклеротической, органопротективной активности превосходит препараты первого и второго поколения. Блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа) и препятствует внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, оказывая сосудорасширяющее действие. Фармакокинетический профиль включает медленное начало действия, длительный эффект, высокую биодоступность. Представляет собой белый или почти белый порошок, легко растворимый в метаноле, умеренно растворимый в 96 % спирте и мало растворимый в воде.

Вещество относится к 1-ому классу опасности, основные возможные побочные действия амлодипина бесилата: артралгия, судороги мышц, миалгия, тошнота, ринит, диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, дерматит, аллергические реакции и другие побочные эффекты. Оказывая негативное воздействие на здоровье людей, которые занимаются разработкой, анализом и производством данной фармацевтической субстанции, необходим контроль состоя-

ния воздушной среды при производстве данного лекарственного средства.

Обзор литературы показал, что существует целый ряд методик для количественного определения массовых концентраций амлодипина бесилата в дозированных формах и/или биологических жидкостях. К таким методам относятся высокоэффективная жидкостная хроматография [1, 2], газовая хроматография [3], капиллярный электрофорез [4], тонкослойная хроматография [5], высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-селективным детектированием [6], спектрофотометрия [7-9] и спектрофлуориметрия [10].

Средства измерений: спектрофотометр «Cary 60», Agilent Technologies, США; весы аналитические AS220/X; термогигрометр ИВА-6Н; дозаторы Scogex Asuga на различные объемы.

Реактивы и материалы: амлодипина бесилат с массовой долей основного вещества не менее 97,0 %; метанол для ВЭЖХ; Фильтры аналитические аэрозольные АФА-ВП-20-1.

Основной раствор амлодипина бесилата с концентрацией 250 мкг/см³

Взвешивают в бюксе 0,025 г амлодипина бесилата с точностью до $\pm 0,0005$ г. Навеску количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 см³, добавляют от 60 до 70 см³ метилового спирта. Колбу аккуратно встряхивают до полного растворения вещества, а затем доводят до метки метиловым спиртом.

Установление градуировочной характеристики

В работе использовали растворы амлодипина бесилата с концентрацией 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 30,0 мкг/см³, которые получали последовательным разбавлением основного раствора с массовой концентрацией 250 мкг/см³.

Градуировочную характеристику выражающую зависимость оптической плотности от массовой концентрации амлодипина бесилата в анализируемом растворе, устанавливают по пяти сериям растворов путем измерения оптической плотности на спектрофотометре при длине волны 360 нм. Градуировочный график подчиняется зависимости $y = a + bx$ и имеет линейную зависимость оптической плотности от массовой концентрации амлодипина бесилата в растворе в диапазоне от 10,0 до 30,0 мкг/см³ (рисунок 1). Оптимальные условия спектрофотометрического анализа являются: основной растворитель – метанол; толщина поглощающего слоя – 1 см; температура анализа – 20 ± 5 °С; аналитическая длина волны – 360 нм.

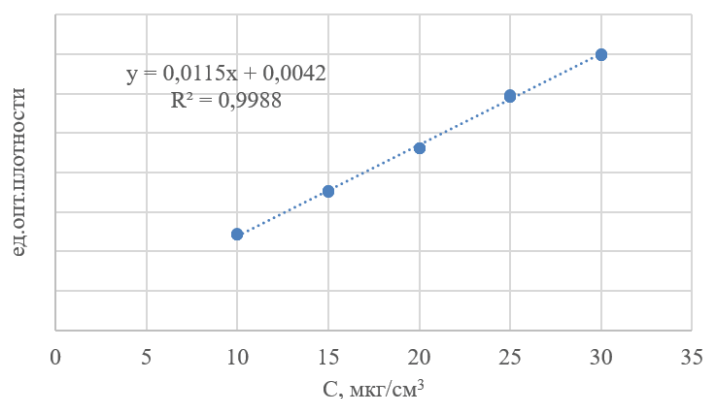


Рисунок 2 – Градуировочный график зависимости оптической плотности растворов от массовой концентрации амлодипина бесилата в растворе

Отбор проб

Отбор проб воздуха рабочей зоны следует осуществлять в соответствии с требованиями ГОСТ 12.1.005. В одной точке отбирают две пробы в условиях повторяемости.

Диапазон измеряемых концентраций амлодипина бесилата в воздухе рабочей зоны составляет от 0,05 до 1,20 мг/м³ при отборе определенного объема воздуха для достижения ожидаемого уровня загрязнения. Пробы хранят в сухом, защищенном от света месте при температуре от +4 °С до +8 °С в течение 10 суток.

Фильтр с отобранной пробой помещают в стеклянный бюкс, следя за тем, чтобы сторона фильтра с пробой была обращена вверх, приливают пипеткой 10 см³ метилового спирта, аккуратно встряхивают для смачивания обеих поверхностей фильтра и оставляют на 20 минут, периодически перемешивая. Экстракцию повторяли еще раз.

Полученные экстракты объединяли и переносили в колбуконцентратор, упаривали до сухого остатка на ротационном вакуумном испарителе при температуре бани не выше 40°С. Далее сухой остаток растворяли в 4 см³ метилового спирта и измеряют оптическую плотность полученного раствора в кюветах с толщиной слоя 10 мм на спектрофотометре при длине волны 360 нм в сравнении с контрольной пробой, которую готовят одновременно и аналогично пробам.

Вычисление результатов анализа

Содержание амлодипина бесилата в пробах воздуха рабочей зоны (X , мг/м³) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{C \cdot V}{V_0} \cdot K_{Rec}, \quad (1)$$

где C – массовая концентрация амлодипина бесилата в растворе, найденная по градуировочному графику, мкг/см³; V – объем раствора пробы, см³; K_{Rec} – коэффициент экстракции, учитывающий потери при пробоподготовке, в относительных единицах; V_0 – объем воздуха,

отобранный для анализа и приведенный к стандартным условиям (температура 20 °С и атмосферное давление 101,3 кПа), дм³, по формуле:

$$V_0 = \frac{V_t \cdot 293 \cdot P}{(273 + t) \cdot 101,3} \quad (2)$$

где V_0 – объем воздуха, отобранный для анализа, дм³; P – барометрическое давление во время отбора пробы, кПа; t – температура воздуха во время отбора пробы, °С.

За результат анализа принимали среднее арифметическое двух параллельных измерений \bar{X} , мг/м³. Результат анализа представляется в следующем виде:

$$(\bar{X} \pm U) \text{ мг/м}^3, k = 2, P = 95 \% \quad (3)$$

где \bar{X} – результат измерений массовой концентрации амлодипина бесилата, мг/м³; U – расширенная неопределенность, мг/м³, при $k = 2, P = 95 \%$ рассчитывается по формуле

$$U = U(X) \cdot \bar{X} \cdot 0,01, \quad (4)$$

Для оценки показателей прецизионности в качестве образцов для исследований использовали фильтры аналитические аэрозольные АФА-ВП-20-1 с внесенным раствором амлодипина бесилата содержащим определенные массовые концентрации фармацевтической субстанции, имитирующие пробы воздуха. Таким образом было приготовлено 15 проб и проведено 15 единичных измерений. Правильность метода оценивается показателем степени извлечения. Степень извлечения амлодипина бесилата изучалась в процессе внутрилабораторных исследований в условиях повторяемости путем анализа модельных проб.

Показатели точности метода измерений массовой концентрации амлодипина бесилата в воздухе рабочей зоны от 0,05 до 1,20 мг/м³ составили: предел повторяемости – $r = 12 \%$, предел промежуточной прецизионности – $R_{I(TO)} = 21 \%$, относительная расширенная неопределенность – $U = 16 \%$.

Разработана методика определения амлодипина бесилата, производного 1,4-дигидропиридина, спектрофотометрическим методом в воздухе рабочей зоны. Методика измерений предназначена для применения органами и учреждениями, осуществляющими государственный санитарный надзор, контроль за безопасностью организации труда при производстве лекарственных средств на основе амлодипина бесилата.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Zarghi, S. M. Foroutan, A. Shafaati, A. Khoddam. Validated

HPLC method for determination of amlodipine in human plasma and its application to pharmacokinetic studies // *Farmaco.* – 2005. Vol. 60 (9). – P. 789-792. DOI: 10.1016/J.FARMAC.2005.06.012.

2. Chitlange S.S., Imran M., Sakarkar D.M. RP-HPLC method for simultaneous estimation of amlodipine and metoprolol in tablet formulation // *Asian Journal of Pharmaceutics.* – 2008. Vol. 2. – P. 232. DOI: 10.22377/AJP.V2I4.198.

3. Monkman S.C., Ellis J.S., Cholerton S. Automated gas chromatographic assay for amlodipine in plasma and gingival crevicular fluid // *Journal of chromatography. B, Biomedical applications.* – 1996. Vol. 678 (2). – P. 360-364. DOI: 10.1016/0378-4347(95)00526-9.

4. Mohamed A.M.I., Omar M.A., Hammad M.A. et al. Development and Validation of highly Sensitive Stability Indicating Spectrofluorimetric Method for Determination of Amlodipine in Pharmaceutical Preparations and Human Plasma // *J Fluoresc.* – 2016. – P. 2141-2149. DOI: 10.1007/s10895-016-1910-4.

5. Meyyanathan S.N., Suresh B. HPTLC method for the simultaneous determination of amlodipine and benazepril in their formulations // *Journal of chromatographic science.* – 2005. Vol. 43 (2). – P. 73-75.

6. Chan-Mei Lv. Determination of Amlodipine in Human Plasma by LC-MS/MS and Its Bioequivalence Study in Healthy Chinese Subjects // *Pharmacology & Pharmac.* – 2013. Vol. 4. – P. 191-200.

7. Alizadeh N., Hemati, F. Spectrophotometric method for the determination of amlodipine besylate in pure and dosage forms using 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane and tetracyanoethylene // *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University.* – 2014. Vol. 52. – P.109-114. DOI: 10.1016/J.BFOPCU.2014.01.003

8. Sharkawi M.M., Mohamed N.R., El-Saadi M.T. Five spectrophotometric methods for simultaneous determination of Amlodipine besylate and celecoxib in presence of its toxic impurity // *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy.* – 2021. Vol. 263. – P. 120137. DOI: 10.1016/j.saa.2021.120137.

9. Rahman N., Azmi S.N. Spectrophotometric method for the determination of amlodipine besylate with ninhydrin in drug formulations // *Farmaco.* – 2001. Vol. 56 (10). – P. 731-735. DOI: 10.1016/S0014-827X(01)01093-X.

10. Abdel-Wadood H.M., Mohamed N.A., Mahmoud A.M. Validated spectrofluorometric methods for determination of amlodipine besylate in tablets // *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy.* – 2008. Vol. 70 (3). – P. 564-570. DOI: 10.1016/J.SAA.2007.07.055