

МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИЙ ИРБЕСАРТАНА В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЕГО ОСНОВЕ

Фенько Л.А., Самосюк О.А., Девячень Д.О.
РУП «Научно-практический центр ЛОТИОС»

Минск, Беларусь
lotios@yandex.by

С применением высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-детектированием разработана экспрессная и чувствительная методика измерений (МИ) содержания ирбесартана (ИБ) в атмосферном воздухе. МИ включает отбор проб на фильтр АФА-ВП-2, экстракцию ИБ метаном под действием ультразвука, анализ экстракта ВЭЖХ с детектированием при 220 нм. Чувствительность метода – 10,0 мкг/см³ при отборе 600 дм³ воздуха. Диапазон определяемых концентраций ИБ – 10,0-375,0 мкг/м³.

Ключевые слова: *методика измерений; атмосферный воздух; фармацевтическая субстанция; ирбесартан.*

METHOD FOR DETERMINATION OF IRBESARTAN CONCENTRATION IN THE ATMOSPHERIC AIR IN MEDICAMENT PRODUCTION

Fen'ko L.A., Samosyuk O.A., Devyaten D.O.
Scientific and Practical Center LOTIOS

Minsk, Belarus

Using high-performance liquid chromatography (HPLC) with UV detection, an express and sensitive method for measuring the content of irbesartan (IB) in atmospheric air has been developed. MI includes sampling for the AFA-VP-2 filter, extraction and treatment with methane under the influence of ultrasound, analysis of the HPLC extract with detection at 220 nm. The sensitivity of the method is 10.0 micrograms/cm³ when sampling 600 dm³ of air. The range of determined concentrations of IB is 10.0-375.0 micrograms/m³.

Keywords: *measurement technique; atmospheric air; pharmaceutical substance; irbesartan.*

Ирбесартан (ИБ) применяется в составе комбинированной антигипертензивной терапии, в первую очередь – у пациентов с поражением почек и сахарным диабетом 2 типа. Вместе с тем известны и его негативные эффекты на организм человека при превышении допустимого содержания в атмосферном воздухе. До недавнего времени в Республике Беларусь отсутствовала МИ концентрации ИБ в атмосферном воздухе, что и явилось основой для ее разработки.

В литературе описаны различные методы определения ИБ в фармацевтических препаратах [1-3]. Основными из них являются: метод потенциометрического титрования с использованием в качестве титранта 0,1 М раствора кислоты хлорной и ВЭЖХ с УФ-детектированием.

В результате апробации метода количественного определения ИБ путем потенциометрического титрования было установлено, что метод обладает

высокой точностью, однако при этом концентрация определяемого вещества в растворе составляет около 6 мг/мл. Более селективным и чувствительным является метод ВЭЖХ.

Цель работы – разработка экспрессной и эффективной аналитической методики определения ИБ в атмосферном воздухе, обладающей высокой чувствительностью, селективностью и точностью.

Анализ проводили на жидкостном хроматографе Agilent 1200. Разделение осуществляли на хроматографической колонке Zorbax Eclipse Plus C-18 размером 4,6×150 мм, зернение 5 мкм. При отработке условий анализа варьировали режимами хроматографирования (состав подвижной фазы, объем введения пробы, скорость подачи элюэнта, температура термостата колонки). Условия подбирали так, чтобы время хроматографирования не превышало 10 мин, а коэффициент асимметрии пиков находился в пределах 0,8-1,5. Исследования позволили установить оптимальные условия проведения анализа. В качестве подвижной фазы использовали 0,1 М раствор фосфорной кислоты с значением pH=3,2, установленной триэтиламинам, и ацетонитрил – в объемном соотношении 50:50, а также изократический режим элюирования при скорости подачи подвижной фазы 1,2 мл/мин. Объем вводимой пробы– 20,0 мкл, температура колонки – 25°C.

Количественное определение исследуемого вещества осуществляли методом абсолютной калибровки по площадям хроматографических пиков с использованием программы компьютерной обработки данных.

Для установления линейного диапазона детектирования и проведения количественного расчета содержания ИБ в анализируемых пробах выполняли построение градуировочного графика.

Линейность методики определяли на 5 уровнях концентраций ИБ в метаноле (1,0 мкг/см³, 2,0 мкг/см³, 3,0 мкг/см³, 4,0 мкг/см³ и 5,0 мкг/см³, соответственно). Градуировочная характеристика аппроксимировалась функцией вида $y=66,49 \cdot C+4,24$. Коэффициент корреляции между площадью пика и концентрацией ИБ составил более 0,999, что свидетельствовало о линейности методики в выбранном диапазоне концентраций.

Для установления оптимальных условий извлечения ИБ из фильтров АФА-ВП-2 в качестве экстрагентов использовали метанол (однократно, 6 мл), процедура проходила при комнатной температуре под действием ультразвука в течение 3 мин. Степень извлечения вещества при этом составила в среднем 95,0 %. Повторная экстракция 6,0 мл метанола увеличивала степень извлечения не более, чем на 0,5 %, а третья, проведенная в тех же условиях, не изменяла степень извлечения. Учитывая вышеизложенное, в работе использовали однократную экстракцию.

Специфичность методики оценивали по временам удерживания пика ИБ, экстрагированного из фильтров, который имел то же время удерживания (3,45±0,03 мин), что и пик стандарта ИБ в метаноле (3,47±0,03 мин). Анализ хроматограммы «холостой» пробы (водного экстракта из «пустого» фильтра) показал отсутствие посторонних пиков. Коэффициент асимметрии пика ИБ, характеризующий надежность определения его границ, оказался равным 1,1.

Поскольку разработанная МИ соответствовала принятым критериям по показателям точность, повторяемость и прецизионность, с ее применением был проведен анализ проб воздуха, содержащих ИБ.

В этих постановках установлены метрологические характеристики МИ: повторяемость, внутрилабораторная воспроизводимость, правильность, и рассчитана неопределенность измерений.

Показатели повторяемости результатов измерений позволили установить диапазон определяемых концентраций ИБ в атмосферном воздухе, приемлемый для использования разработанной МИ – 10,0-375,0 мкг/м³, и допустимое расхождение результатов измерений двух проб – $[X_1 - X_2] \leq 0,22 \cdot \bar{X}$ (где, $0,22 \cdot \bar{X}$ – предел повторяемости, мкг/м³; X_1 и X_2 – результаты двух измерений массовой концентрации ИБ в условиях повторяемости, мкг/м³ и \bar{X} – среднее арифметическое значение X_1 и X_2 , мкг/м³).

Таким образом, разработанная МИ содержания ИБ в атмосферном воздухе с использованием ВЭЖХ является селективной, чувствительной и воспроизводимой, прошла установленную формализацию (МВИ.МН 6077-2018) и может быть использована для количественного определения концентрации тестируемого вещества в атмосферном воздухе территорий санитарных зон предприятий, в линейку производимой продукции которых входят лекарственные средства на основе исследуемой фармацевтической субстанции.

Список литературы

1. Safetydatasheet.IrbesartanHedrochloride/KRKA. – 2012.– P. 1-12.
2. Safetydatasheet. Irbesartan/U.S. Pharmacopeia. – 2014. – P. 1852-1853.
3. Safetydatasheet. Irbesartan/European Pharmacopoeia 8/0. – P. 2528-2529.