

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇХІМІЇ

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На тему «Кількісне визначення лізіноприлу у таблетках».

Виконала: здобувачка вищої освіти 5-го курсу, групи 118
Ф1Б напряму підготовки 226 Фармація, промислова фармація

Нечипоренко Дарина Миколаївна

Керівник: Доцентка кафедри аналітичної, фізичної та
колоїдної хімії, кандидат педагогічних наук,

Чхало Оксана Миколаївна

Рецензент: Доцентка кафедри хімії ліків та лікарської
токсикології, к.хім.н., Глушаченко Ольга Олександрівна

Київ – 2026

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Лізиноприл, фізико-хімічні властивості, методи ідентифікації та кількісного визначення.	8
1.1. Інгібітори АПФ.	8
1.2. Фізико-хімічні властивості лізиноприлу.	10
1.3. Фармакологічні та фармакотерапевтичні властивості лізиноприлу.	11
Розділ 2. Експериментальна частина.	14
2.1. Матеріали та методи.	14
2.1.1. Мета дослідження.	14
2.1.2. Об'єкти дослідження.	14
2.1.3. Реактиви та обладнання, які були використані у роботі.	15
2.1.4. Приготування розчинів.	16
2.1.4.1. Для спектрофотометричного визначення.	16
2.1.4.2. Для алкаліметричного потенціометричного визначення (згідно Європейської Фармакопеї, Додаток 1).	18
2.1.4.3. Прилади, які були використані у роботі.	18
2.1.5. Методики дослідження.	19
2.1.5.1. Методика УФ – спектрофотометричного визначення діючої речовини лізиноприл у твердих лікарських формах.	19

2.1.5.2. Алкаліметричне потенціометричне визначення діючої речовини лізиноприл у твердих лікарських формах.	20
Розділ 3. Результати роботи та їх обговорення.	21
3.1. Аналіз залежності величини абсорбції (оптичної густини А) від довжини хвилі (спектр поглинання).	22
3.2. Градууювальний графік.	23
3.3. Результати кількісного УФ - спектрофотометричного визначення лізиноприлу у Об'єктах дослідження.	26
3.4. Кількісне визначення лізиноприлу у Об'єктах дослідження методом алкаліметричного потенціометричного титрування.	30
Висновки.	32
Список використаних джерел.	33
Додатки.	38
Анотація (Summary).	40

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

- ГХ – гіпертонічна хвороба
- ССЗ – серцево-судинні захворювання
- АГ – артеріальна гіпертензія
- ІХС – ішемічна хвороба серця
- АП – антигіпертензивні препарати
- АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент
- РААС – ренін-ангіотензин-альдестеронова система
- РХ – рідинна хроматографія
- ВКР – випускна кваліфікаційна робота
- ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок
- ЛЗ – лікарські засоби
- ТШХ – тонкошарова хроматографія
- ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
- РХ- рідинна хроматографія
- ГГ – градувальний графік
- ДФУ – державна фармакопея України
- Ph.Eur. – European Pharmacopoeia
- АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
- ДМФА – N,N-диметилформамід
- г – грам
- мл – мілілітр
- мг- міліграм
- мкг-мікрограм
- нм – нанометр

ВСТУП

Гіпертонічною хворобою (ГХ) або артеріальною гіпертензією [1-4] називають патологічний стан людини невстановленої етіології, симптомами якої є збільшення артеріального тиску. Гіпертонічна хвороба є глобальною проблемою здоров'я у всьому світі оскільки є ризиком розвитку ССЗ, інсультів, ниркових патологій тощо. Лікування пацієнтів з ГХ потребує значних економічних ресурсів, є інтегрованим, оскільки пов'язане із низкою супутніх захворювань (діабет, ожиріння тощо). Якість життя пацієнтів з ГХ є низькою, обмежується фізичною активністю. Гіпертонічна хвороба включає три стадії, стадії характеризувати можна нижче наведеними симптомами:

Перша. Об'єктивні прояви органічних змін органів людини відсутні;

Друга. Об'єктивні прояви органічних змін органів людини наявні (спостерігається гіпертрофія міокарду, звуження артерії сітківки ока, протеїнурія або гіперкреатинемія).

Третя. Виникнення загострень, які можуть привести до летальних наслідків (інфаркт, інсульт, ниркова недостатність), Рисунок 1:



Рисунок 1. Прояви гіпертонічної хвороби.

Серед факторів, які спричиняють розвиток гіпертонічної хвороби є стреси, інтоксикації, вікові зміни функцій організму, професійні захворювання, травми, шкідливі звички. Якщо аналізувати вік пацієнтів, можна зробити висновок, що хвороба, переважно, розвивається у літньому віці і діагностується як у чоловіків, так і у жінок [1-4].

Клінічними спостереженнями доведено, що пусковим механізмом ГХ є гіперактивність нервових центрів регуляції артеріального тиску, підвищення периферичного опору через спазми судин, інтенсифікація роботи міокарду та збільшення об'єму рідини за рахунок затримки катіонів натрію. Клінічними проявами хвороби є серцебиття та біль у грудях, пульсація, пітливість, набряки, оніміння кінцівок. Гіпертонічну хворобу, у залежності від стадії, лікують антигіпертензивними препаратами (АП) різної природи. АП класифікують на препарати першого ряду (першого вибору) і другого ряду (резерву, ці препарати не мають переваг оскільки терапія препаратами II ряду супроводжується низкою побічних ефектів).

Препарати I ряду розділяють на п'ять груп [5]:

1. Діуретики (тіазиди).
2. Бета-адреноблокатори.
3. Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (інгібітори АПФ).
4. Інгібітори рецепторів ангіотензину –II.
5. Блокатори повільних кальцієвих каналів.

Препарат лізиноприл є інгібітором АПФ.

Актуальність теми: Актуальність дослідження обумовлена пошуком нових експресних та дешевих методик кількісного визначення лізиноприлу у лікарських засобах.

Мета: Розробити, апробувати та виконати часткову валідацію методики кількісного визначення лізиноприлу, який входить до складу твердих лікарських засобів.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати фармакологічні та фармакокінетичні властивості лізиноприлу, механізм дії лізиноприлу та метаболізм.
2. Провести аналіз методів кількісного визначення лізиноприлу у субстанції та лікарських засобах, проаналізувати фізико-хімічні властивості та методики ідентифікації.
3. Визначити концентрацію лізиноприлу у таблетках методом алкаліметричного потенціометричного титрування згідно з методикою, яка представлена у нормативній статті Європейської фармакопеї.
4. Розробити методику кількісного УФ – спектрофотометричного визначення лізиноприлу у таблетках, виконати її апробацію та часткову валідацію.

Методи дослідження: Задачі дослідження реалізовували за допомогою УФ – спектрофотометрії, алкаліметричного потенціометричного титрування та бібліосемантичного методів.

Апробація результатів дослідження. Результати роботи були представлені на VI Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Planta+. Наука, практика та освіта.» Київ, Україна, 23 січня 2026 р.

Структура роботи. Робота представлена на 41 сторінці, додатків -1, рисунків- 8, таблиць- 7.

ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Лізиноприл, фізико-хімічні властивості, методи ідентифікації та кількісного визначення.

1.1. Інгібітори АПФ.

Клінічними дослідженнями доведено, що інгібітори АПФ [6] не тільки зберігають життя пацієнтів, які страждають на ГХ, але й зменшують необхідність лікування хворих у стаціонарах з перенесеним інфарктом міокарда та низькою фракцією викиду лівого шлуночка. У своєму складі всі інгібітори мають 2- метил-пропанол – L-пролінову групу, яка здатна блокувати активний центр ангіотензинперетворюючого ферменту. За своєю структурою інгібітори АПФ можна класифікувати на три групи:

- Сполуки, до складу яких входить карбоксильна група;
- Сполуки, до складу яких входить сульфідильна група;
- Сполуки, до складу яких входить фосфорильна група.

Відомо, що ефективність інгібітору АПФ визначається силою зв'язку препарату з лігандом, до складу якого входить цинк, найміцніше комплексоутворення відбувається у випадку наявності карбоксильної групи.

Інгібітори АПФ мають різну афінність та ліпофільність.

Механізм дії інгібіторів АПФ гіпотензивний, полягає у гальмуванні пептидилдипептидази (перетворюючий фермент ангіотензину I у ангіотензин II) та послабленні розпаду брадикініну (вазодилататор, стимулює викид оксиду нітрогену (II) і простацикліну, Рисунок 2:

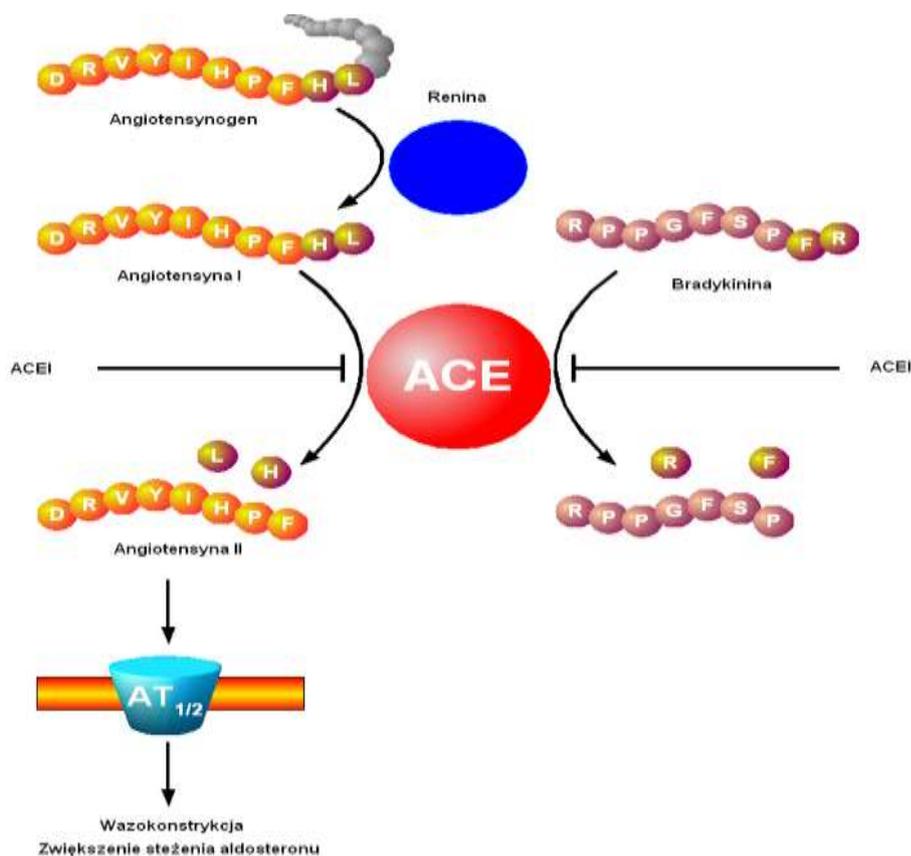


Рисунок 2. Механізм дії інгібіторів АПФ. Фото з сайту [https://uk.wikipedia.org/Інгібітори АПФ](https://uk.wikipedia.org/Інгібітори_АПФ)

Ангіотензин II є потужним вазоконстриктором та важливим компонентом патофізіологічних механізмів гіпертензії, стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз.

Препарат лізиноприл [7-9] відносять до інгібіторів АПФ, вперше сполука була синтезована у 1978 році. Лізиноприл знижує артеріальний тиск завдяки пригніченню РААС, але, препарат проявляє антигіпертензивну дію навіть у хворих з низьким рівнем реніну.

Лізиноприл є засобом тривалої дії (до 36 годин), водорозчинний, не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

1.2. Фізико-хімічні властивості лізиноприлу.

Лізиноприл є сполукою синтетичного походження, за агрегатним станом це білий кристалічний порошок, розчинний у воді, повільно розчинний у метанолі. Має низьку розчинність у ацетоні та етанолі [10], Рисунок 3:

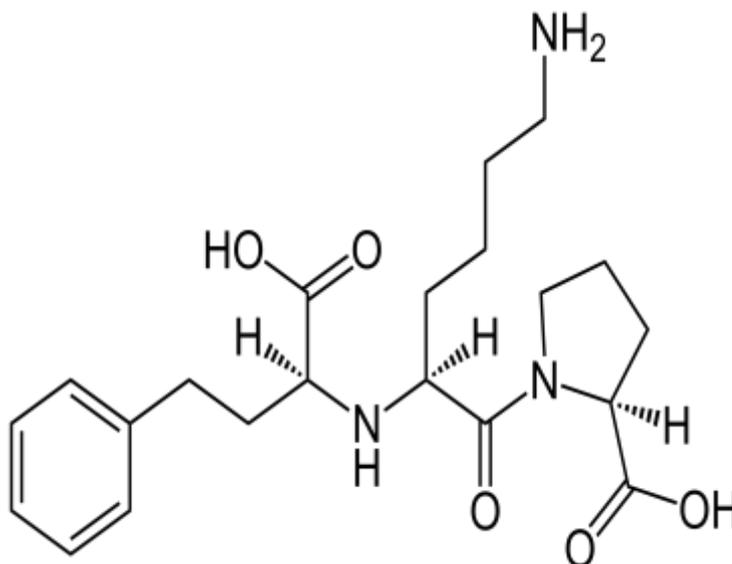


Рисунок 3. Лізиноприл [10].

Формула сполуки $C_{21}H_{31}N_3O_5$, хімічна назва 1-[N-(S)-1-карбокси-3-фенілпропіл]-L-лізил]-L-пролін дигідрат.

Згідно Європейської фармакопеї (Додаток 1) сполуку ідентифікують фізико-хімічними методами (ІЧ - абсорбційною спектрофотометрією та методом РХ). Скорочено методику ідентифікації методом РХ можна представити так:

Тест-розчин. Розчиняють 20 мг субстанції у 10 мл мобільної фази А (суміш трьох об'ємів ацетонітрильної кислоти з рН = 5,0 та 97 об'ємів натрій дигідрогенфосфату концентрації 3,12 г/л).

Колонку заповнюють октилсилікагелем для хроматографії (довжина колонки 0,25м, діаметр 4,6 мм, об'єм інжекції – 5 мкл). Розділення проводять при температурі 50⁰С. Детектування проводять при 210 нм.

Кількісно (Додаток 1) лізиноприл визначають алкаліметричним потенціометричним титруванням. Для цього зважують 0,350 г препарату та розчиняють у 50 мл деіонізованої води. Стандартом обирають 0,1М розчин NaOH, 1 мл титранту відповідає 40,55 мг лізиноприлу.

1.3. Фармакологічні та фармакотерапевтичні властивості лізиноприлу.

Механізм дії лізиноприлу полягає у тому, що він здатний гальмувати дію АПФ, тобто знижує перетворення ангіотензину I у ангіотензин II [11-18]. Крім того, ангіотензин II має здатність покращувати секрецію альдостерону корою надниркової залози. Зменшення секреції альдостерону приводить до зростання концентрації катіонів калію у крові. За своєю дією лізиноприл наближається до ферменту кініназа II (фермент, який сприяє руйнуванню брадикініну), тому, побічні реакції пацієнтів при прийомі препарату аналогічні за природою до тих побічних реакцій, які характерні у випадку з кініназою II. При терапії лізиноприлом у групи хворих фіксували значне зниження альбуміну у сечі, це є доказом того, що дія лізиноприлу призводить до зниження мікроальбумінурії шляхом впливу на нирки додатково до його здатності знижувати артеріальний тиск. Контроль рівня глюкози у крові не змінюється, це може бути доказом того, що лізиноприл не впливає на концентрацію глікозильованого гемоглобіну. Сполука лізиноприл не має здатності метабілізуватися, тому виводиться з сечею через добу у незмінному вигляді. Кліренс становить 50 мл/хв. Зменшення концентрації у крові є доказом пролонгованої термінальної фази препарату, з накопиченням лізиноприлу не пов'язана. Абсорбція препарату знижується у пацієнтів (приблизно на 40%), які мають важкі порушення функції печінки (цироз). При порушенні функції нирок зменшується елімінація лізиноприлу, виводиться лізиноприл процедурою діалізу. У пацієнтів літнього віку рівень лізиноприлу у крові має більше значення ніж у пацієнтів середнього або

молодшого віку при однакових дозах прийому [11-18]. При прийомі препарату можуть виникати протипоказання:

При гіперчутливості до лізиноприлу;

При можливих ангіоневротичних набряках, які можуть мати місце при лікуванні інгібіторами АПФ;

При спадкових або ідіопатичних набряках;

Не можна лікуватися лізиноприлом вагітним жінкам (термін вагітності II та III триместри);

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Одночасне застосування заборонено:

З сакубітрилом (валсартаном). Рекомендовано лікування лізиноприлом починати лише після 36-годинної перерви.

З препаратами, до складу яких входить аліскірен.

З іншими антигіпертензивними засобами (додатково знижується артеріальний тиск).

З діуретиками. Додатково знижується артеріальний тиск.

З дієтичними добавками, до складу яких входять солі калію і з лікарськими засобами, до складу яких входить калій. Можливий ризик виникнення гіперкаліємії.

З циклоспорином та гепарином ризик виникнення гіперкаліємії зростає.

Препарати літію. При спільній присутності з інгібіторами АПФ концентрація іонів Літію зростає, токсичність препаратів збільшується.

Нестероїдні протизапальні засоби знижують ефект лізиноприлу, антигіпертензивний ефект зменшується майже удвічі. Крім того, функція нирок знижується, тому, пацієнтам, які страждають на хворобу нирок подібна комбінація не рекомендована.

Препарати з золотом. При одночасному прийомі препаратів (у вигляді ін'єкцій, до складу яких входить ауротіомалат натрію) у хворих виникають нітритоїдні реакції.

Прийом АПФ -інгібіторів з антидепресантами та симпатоміметичними лікарськими засобами може призвести до суттєвого зниження артеріального тиску.

Прийом АПФ – інгібіторів з проти діабетичними препаратами (наприклад, з інсуліном) посилює зниження глюкози у крові.

Побічні реакції при прийомі лізіноприлу можливі:

З боку кровоносної системи. Анемія, лейкопенія, нейропенія, пригнічення діяльності кісткового мозку.

З боку імунної системи. Аутоімунні захворювання.

З боку ендокринної системи. Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення, непритомність.

Психічні розлади. Безсоння, депресія, зміна настрою.

З боку ССС. Тахікардія, інфаркт міокарда, феномен Рейно.

З боку дихальної системи. Кашель, бронхоспазм, синусит, пневмонія.

З боку ШКТ. Блювання, діарея, панкреатит.

Дерматологічні порушення. Висипання та свербіж, алопеція, псоріаз, синдром Стивена-Джонса, еритема, псевдолімфома шкіри.

З боку сечовидільної системи. Порушення функції нирок.

З боку репродуктивної системи. Імпотенція.

Етнічні особливості. У темношкірих пацієнтів вірогідність розвитку ангіоневротичного набряку (внаслідок більшої наявності хворих на низькоренінову артеріальну гіпертензію) є більшою ніж у хворих зі світлим відтінком шкіри.

Розділ 2. Експериментальна частина.

Випускна кваліфікаційна робота (ВКР) була виконана на кафедрі аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ імені О.О. Богомольця.

2.1. Матеріали та методи дослідження.

2.1.1. Мета дослідження.

- Кількісно визначити лізіноприл у таблетованих формах методом алкаліметричного потенціометричного титрування;
- Спираючись на висновки попередніх науковців розробити, виконати апробація та часткову валідацію методики УФ – спектрофотометричного визначення діючої речовини лізіноприл у таблетках, які виробляються вітчизняними та закордонними виробниками;
- Порівняти методики кількісного визначення лізіноприлу у таблетках методом алкаліметричного потенціометричного титрування та методом УФ – спектрофотометрії.

2.1.2. Об'єкти дослідження.

Об'єктами дослідження (Рисунок 4) ми обрали тверді лікарські форми, до складу яких входить лізіноприл у кількості 10 мг та які виробляються на фармацевтичних підприємствах Німеччини та України:

Зразок 1.

Допоміжні речовини маніт, кальцію гідрофосфат, крохмаль, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, заліза оксид.

Зразок 2.

Допоміжні речовини кальцію гідрофосфат, маніт, крохмаль, магнію стеарат, кремнію діоксид.

Зразок 1



Зразок 2



Рисунок 4. Об'єкти дослідження, фото з сайту <https://tabletki.ua>.

2.1.3. Реактиви та обладнання, які були використані у роботі.

Для УФ -спектрофотометричного визначення.

1. Хімічний лабораторний посуд класу А.
2. Терези лабораторні ТВЕ-0,21-0,001-а-2.
3. Порцелянова ступка з товкачиком.
4. Спектрофотометр SPECORD 200-222 U 214.
5. Водяна баня.
6. Метанол х.ч.

Для алкаліметричного потенціометричного визначення.

1. Хімічний лабораторний посуд класу А.
2. Порцелянова ступка з товкачиком.
3. Іономір лабораторний «И-130».
4. Хлоридосрібний електрод.
5. Платиновий електрод ЕПВ -1.
6. Магнітний змішувач.
7. NaOH, концентрації 0,1М.

2.1.4. Приготування розчинів.

2.1.4.1. Для УФ - спектрофотометричного визначення.

Приготування розчину ФСЗ лізиноприлу концентрації 100 мкг/мл.

На лабораторних терезах зважували 10 мг фармакопейного стандартного зразку лізиноприлу, вміщували у мірну колбу на 100 мл. До колби додавали метанол (приблизно 20 мл для розчинення наважки), розчиняли при нагріванні на водяній бані (при температурі 50⁰С), доводили до позначки метанолом, вважали, що концентрація діючої речовини лізиноприл у приготованому розчині складала 10 мг/100 мл (100 мкг/мл).

Приготування розведених стандартних розчинів лізиноприлу концентрації 1,0-5,0 мкг/мл (для побудови ГГ).

Розчини готували стандартними методиками розведення [19-20]. Для цього відбирали певний об'єм приготованого раніше ФСЗ (Таблиця 1) з концентрацією 100 мкг/мл, вміщували відібрану аліквоту у мірну колбу на 50 мл і доводили розчином метанолу до позначки:

Таблиця 1. Приготування розведених ФСЗ лізиноприлу.

№	Аліквоти розчину ФСЗ концентрації 100 мкг/ мл, мл	Концентрація розведених стандартних розчинів, мкг/мл
1	0,5	1,0
2	7,5	1,5
3	1,0	2,0
4	1,25	2,5
5	1,5	3,0
6	2,5	5,0

Приготування розчинів Зразків концентрації 2 мкг/мл.

Одну таблетку (кожного Зразка окремо) розтирали у порцеляновій ступці і вміщували у мірну колбу на 100 мл. До колби додавали метанол, розчиняли при нагріванні на водяній бані (при температурі 50⁰С), доводили до позначки метанолом, вважали, що концентрація діючої речовини лізиноприл у приготованому розчині складала 10 мкг/100 мл. Далі розчин розводили у 50 разів загальновідомими методиками розведення (1 мл приготованого розчину вміщували у мірну колбу на 50 мл, додавали поступово метанол, розчиняли, доводили розчин до позначки. Концентрація приготованого розчину лізиноприлу становила 0,002 мкг/ мл (2 мкг/мл).

2.1.4.2. Для алкаліметричного потенціометричного визначення (згідно Європейської Фармакопеї, Додаток 1).

Приготування стандартного розчину лугу для проведення титрування (0,1 М NaOH).

Розчин готували зі стандарт-титру. Для цього вміст ампули з маркуванням 0,1 М NaOH вміщували у мірну колбу на 1л, ретельно перемішували.

Приготування розчинів Зразків.

Сорок одну таблетку (кожного Зразка окремо) розтирали у порцеляновій ступці, вміщували у мірну колбу на 100 мл, розчиняли у метанолі на водяній бані при температурі 50⁰С, фільтрували через фільтр «синя стрічка».

2.1.4.3. Прилади, які були використані у роботі.

При проведенні кількісних інструментальних досліджень у хімічних лабораторіях необхідно пам'ятати, що до приладів існують певні вимоги оскільки результати вимірювання повинні відповідати об'єктивності, точності та стандартизації. Прилади, які ми використовували у роботі, представлені на Рисунку 5:



Рисунок 5. Спектрофотометр Іономір лабораторний «И-130» SPECORD 200-222 U 214, фото з сайту <https://img.ua/novini/tehnologiya-specord-60-rokiv>.

2.1.5. Методики дослідження.

2.1.5.1. Методика УФ – спектрофотометричного визначення діючої речовини лізіноприл у твердих лікарських формах.

УФ – спектрофотометричні визначення виконували без додавання кольорового реагенту [19-20]. Вимірювання оптичної густини досліджуваних розчинів проводили при довжині хвилі 212 нм, кювети стандартні, товщина шару 10 мм. Концентрацію досліджуваної речовини лізіноприл визначали за допомогою ГГ, який раніше будували як залежність $A = f(C)$ та аналізували на лінійність. Компенсаційним розчином був метанол.

2.1.5.2. Алкаліметричне потенціометричне визначення діючої речовини лізиноприл у твердих лікарських формах.

10 мл приготованого розчину, до складу якого входить лізиноприл (п.2.1.4.2.), титрують приготованим стандартним розчином натрій гідроксиду, концентрація стандарту 0,1М (спираючись на методіку, яка представлена у Додатку 1).

Принципова схема потенціометричного титрування представлена на Рисунку 6:

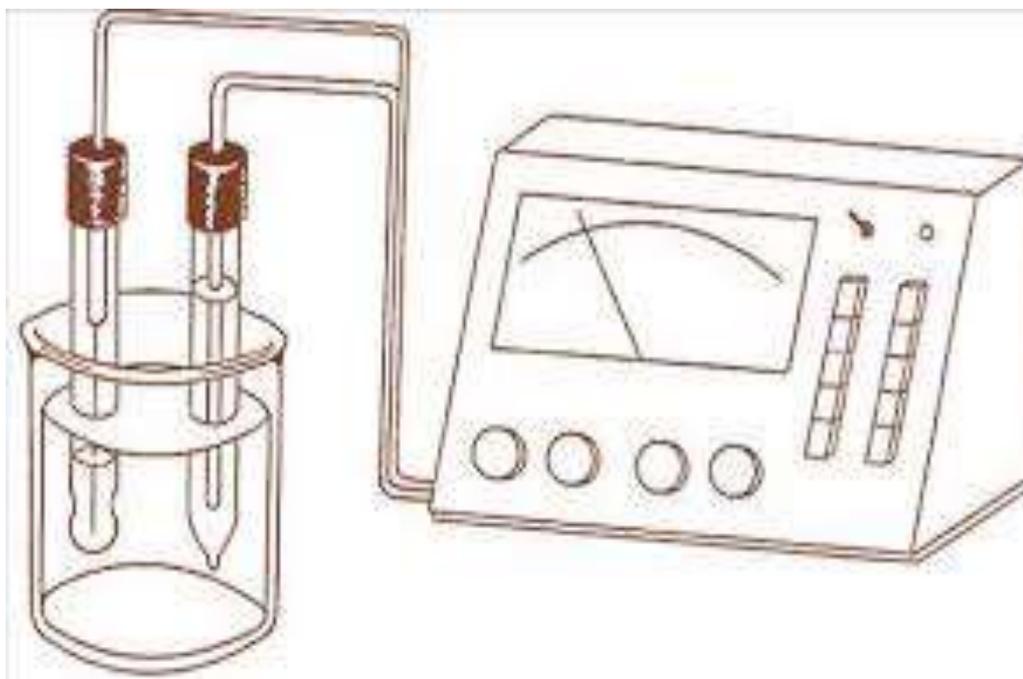


Рисунок 6. Принципова схема проведення алкаліметричного потенціометричного титрування [19-20].

Точку еквівалентності встановлювали потенціометрично, постійно аналізуючи залежність $E = f(V(\text{NaOH}))$, масу лізиноприлу в аналізованому розчині розраховували за стандартним співвідношенням:

$$m(\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5) = c(\text{NaOH}) \cdot V(\text{NaOH}) \cdot M(\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5).$$

Розділ 3. Результати роботи та їх обговорення.

При проведенні аналізу методик кількісного визначення лізиноприлу у субстанції та лікарських формах ми з'ясували, що лізиноприл у субстанції та монопрепаратах можна визначити за нінгідриною реакцією з сіллю купрум сульфат у нейтральному середовищі оскільки відбувається окисне дезамінування первинної аліфатичної аміногрупи з подальшою конденсацією відновленого нінгідриду та утворенням забарвленого комплексу[21]. Реєстрацію аналітичного сигналу проводять при довжині хвилі 730 нм, оптимальна температура проведення дослідження – 95⁰С, час нагрівання становить 25 хвилин. Комплекс «лізиноприл -купрум сульфат(II)» зберігає стабільність протягом 45 хвилин. Іншими науковцями пропонується методика кількісного визначення лізиноприлу методом високоефективної рідинної хроматографії, валідовані методики дозволяють знаходити концентрацію лізиноприлу у бінарної суміші з іншими діючими речовинами (наприклад, з кальцій аторвастатином). У фаховій літературі також представлені методики іонообмінної хроматографії з амперометричним детектуванням, капілярного електрофорезу, спектрофлуориметрія тощо. Спектрофотометричні методики також представлені, але переважна кількість з них мають обмежене застосування через залежність від характеру середовища, недостатню чутливість, необхідність зберігати певні температурні умови, іноді – присутність токсичних та небезпечних реагентів тощо [22-32].

При розробці методики спектрофотометричного визначення ми спиралися на експериментальні данні та умовиводи українських вчених Шуляк Н., Будзівули К., Криській Л. та Кучер Т [33] оскільки вважаємо, що УФ – спектрофотометричний метод є найбільш простим у виконанні та експресним, собівартість аналізів є невисокою, метод не поступається точністю іншим методам.

3.1. Аналіз залежності величини абсорбції (оптичної густини A) від довжини хвилі (спектр поглинання).

При розробці методик спектрофотометричного визначення у різних областях спектра виникає необхідність у визначенні довжини хвилі, при якій доцільно проводити реєстрацію аналітичного сигналу [33]. Фактично, дослідник проводить реєстрацію аналітичного сигналу (оптичної густини A) при різних значеннях довжини хвилі і визначає при цьому найбільше значення оптичної густини.

Спектр реєстрували для розведеного фармакопейного стандартного зразка № 3 (концентрація розчину 2 мкг/мл), довжину хвилі змінювали від 180 до 230 нм. Результати значення оптичної густини A представлено у Таблиці 2, для наочності спектр поглинання представлено на Рисунку 7:

Таблиця 2. Зміна оптичної густини A розчину лізіноприлу (концентрація розчину 2 мкг/мл) у залежності від довжини хвилі.

λ	180	190	200	210	212	220	230
A	0,01	0,14	0,23	0,65	0,78	0,22	0,03

Аналізуючи залежність $A = f(\lambda)$ можна зробити висновок, що найбільш доцільною для вимірювання довжиною хвилі є 212 нм, що підтверджує наукові висновки попередніх наукових розробок [33]:

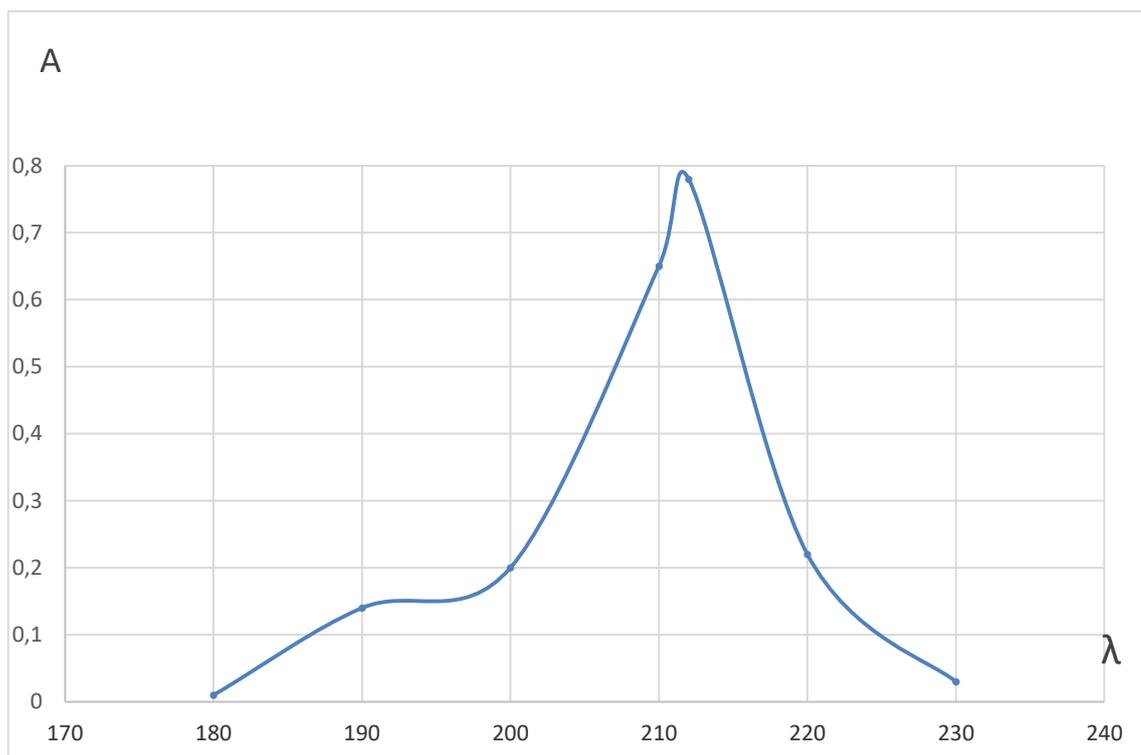


Рисунок 7. Графічна залежність величини абсорбції (оптичної густини A) від довжини хвилі (спектр поглинання) лізиноприлу.

3.2. Градувальний графік.

У спектрофотометричних методах аналізу концентрацію досліджуваної речовини можна визначати за методом градувального графіка [34]: Отже, дослідник готує серію стандартних розчинів (розчинів з відомою концентрацією) і реєструє аналітичний сигнал (оптичну густину A) для кожного розчину при певному сталому значенні довжини хвилі, у нашому випадку при 212 нм. Наступним кроком дослідник будує графічну залежність $A = f(C)$, визначає оптичну густину розчину, який досліджує, і, за знайденим значенням оптичної густини на ГГ визначає концентрацію аналізованої речовини. У Таблиці 3 наведено значення оптичної густини стандартних розведених розчинів, на Рисунку 8 – градувальний графік:

Таблиця 3. Оптична густина А стандартних розведених розчинів лізіноприлу.

№	Концентрація стандартних розведених розчинів лізіноприлу , мкг/мл	Оптична густина А
1	1,0	0,430
2	1,5	0,602
3	2,0	0,781
4	2,5	0,931
5	3,0	1,073
6	5,0	1,712

Статистична обробка результатів дає можливість визначити функцію лінійної регресії:

$$y = 0,315 \cdot x + 0,131 \text{ (коефіцієнт кореляції } R^2 = 0,9991).$$

Розрахунок стандартного відхилення та довірчих інтервалів для коефіцієнтів регресії:

$$s_0^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{v} = 0,000214$$

$$s_b^2 = \frac{n \cdot s_0^2}{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2} = 2,1437 \cdot 10^{-5}$$

$$s_a^2 = \frac{s_b^2}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 = 0,00017$$

$$s_b = \sqrt{s_b^2} = 0,00463$$

$$s_a = \sqrt{s_a^2} = 0,013027$$

Отже, стандартне відхилення для коефіцієнта a складає 0,013027, для коефіцієнта b – 0,00463.

Для розрахунку довірчого інтервалу виписуємо значення коефіцієнта Стьюдента при довірчій ймовірності $P = 0,95$ та ступенях свободи $\nu = 4 - t(0,95; 4) = 2,7764$.

Розраховуємо довірчий інтервал для коефіцієнта a :

$$a \pm s_a \cdot t(0,95; 4) = 0,131 \pm 0,0362$$

Розраховуємо довірчий інтервал для коефіцієнта b :

$$b \pm s_b \cdot t(0,95; 4) = 0,315 \pm 0,0128$$

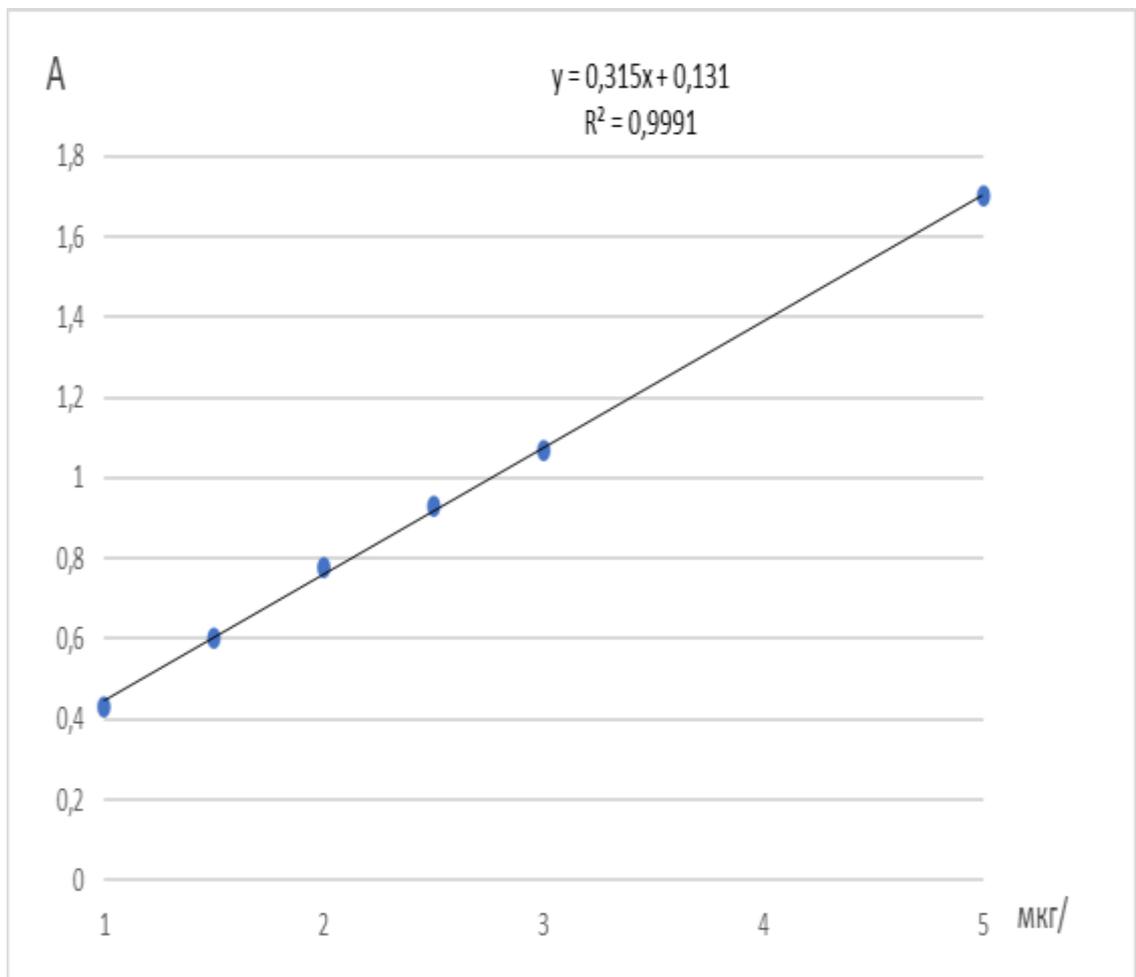


Рисунок 8. Градувальний графік.

3.3. Результати кількісного УФ - спектрофотометричного визначення лізиноприлу у Об'єктах дослідження.

Після побудови градувального графіка та аналізу лінійності методики нашою задачею було знаходження оптичної густини аналізованих розчинів Зразків та встановлення концентрації лізиноприлу у лікарських засобах використовуючи залежність величини абсорбції від концентрації $A = f(C)$.

У Таблиці 4 представлено результати знайденої маси діючої речовини лізиноприл (враховуючи розведення):

Таблиця 4. Результати кількісного УФ – спектрофотометричного визначення лізиноприлу у Зразках.

Об'єкти дослідження	Маса лізиноприлу, мг, враховуючи розведення	
	Зразок 1	Зразок 2
	10,03	10,02
	10,09	10,04
	9,98	9,89
	9,96	9,92
	9,99	9,95
Середнє значення,	10,01	9,96
Стандартне відхилення, s	0,0515	0,0642
Дисперсія, s^2	0,00265	0,00413
Відносне стандартне відхилення, %	0,51	0,64
Довірчий інтервал,	$10,01 \pm 0,064$	$9,96 \pm 0,080$
Відносна похибка середнього значення, %	0,64	0,80

Однієї із процедур валідації аналітичних методик згідно ДФУ є перевірка внутрішньолабораторної точності. Для виконання цієї задачі ми повторили експеримент на наступний день для Зразка 1 за тими ж самими умовами та методикою. Результати перевірки внутрішньолабораторної точності представлено у Таблиці 5:

Таблиця 5. Перевірка внутрішньолабораторної точності методики УФ – спектрофотометричного визначення лізіноприлу у Зразку 1.

Зразок 1	Маса лізіноприлу, мг, враховуючи розведення	
	День 1	День 2
	10,03 10,09 9,98 9,96 9,99	10,01 10,07 9,97 9,94 9,91
Середнє значення,	10,01	9,98
Стандартне відхилення, s	0,0514	0,0624
Дисперсія, s^2	0,00265	0,0039
Відносне стандартне відхилення, %	0,51	0,62
Довірчий інтервал,	10,01 \pm 0,064	9,98 \pm 0,077
Відносна похибка середнього значення, %	0,64	0,78

Проводячи аналіз експериментальних даних можна зробити висновок, що результати, які представлено у Таблицях 4 та 5 корелюють між собою, відносна похибка середнього значення не перебільшує 1,0%, довірчий інтервал визначень відповідає вимогам ДФУ [36-37], сторонні (допоміжні, які входять до складу Об'єктів дослідження) речовини не заважають визначенню, тому, представлену методику УФ – спектрофотометричного визначення лізиноприлу у таблетках можна вважати специфічною.

Під час розробки та апробації методики нами була поставлена задача з'ясувати стабільність приготованих розчинів. Для того, щоб оцінити стійкість розчинів ми реєстрували аналітичний сигнал методу (оптичну густину А) кожні десять хвилин (Таблиця 6). Фіксуючи майже постійне значення оптичної густини А, можна зробити висновок, що величина абсорбції із часом не змінюється і розчини є стабільними у часі:

Таблиця 6.

Вивчення стабільності розчину лізіноприлу при довжині хвилі 212 нм, концентрація лізіноприлу 2 мкг/мл.

								Середнє	RSD,%	Довірчий інтервал	Відносна похибка середнього значення	Дисперсія
t, хв.	0	10	20	30	40	50	60					
Оптична густина А	0,781	0,783	0,783	0,784	0,784	0,785	0,785	0,784	0,178	0,784 ± 0,00129	0,165	1,952·10 ⁻⁶

3.4. Кількісне визначення лізиноприлу у Об'єктах дослідження методом алкаліметричного потенціометричного титрування.

Згідно Європейської фармакопеї (Додаток 1) речовину лізиноприл у субстанції визначають методом алкаліметрії з наступним потенціометричним визначенням точки еквівалентності. Ми вирішали використати титриметричний аналіз, як альтернативний, для визначення концентрації діючої речовини лізиноприл у лікарських формах і, спираючись на статтю Європейської фармакопеї, провели експеримент згідно п.2.1.5.2, результати об'ємного інструментального методу наведено у Таблиці 7.

Аналізуючи результати алкаліметричного потенціометричного титрування, можна зробити висновок, що результати відповідають міжнародним нормативам та ДФУ [35-37], відносна похибка середнього значення не перебільшує 1,7% для Зразка 1 та 1,44% для Зразка 2.

Але, з нашої точки зору, та, враховуючи результати кількісного визначення лізиноприлу спектрофотометрією, ми вважаємо, що методика УФ – спектрофотометричного визначення діючої речовини лізиноприл у лікарських формах є більш сучасною і, у той же час, більш точною, хоча, безумовно, собівартість об'ємного методу дослідження є значно нижчою.

Таблиця 7. Результати кількісного алкаліметричного потенціометричного визначення діючої речовини лізиноприл у Об'єктах дослідження.

Маса знайденої діючої речовини лізиноприл, мг (враховуючи розведення)		
	Зразок 1	Зразок 2
	10,09	10,14
	10,12	10,12
	9,86	9,98
	9,88	9,91
	9,83	9,89
Середнє значення, \bar{x}	9,96	10,01
Стандартне відхилення, s	0,138	0,116
Дисперсія, s^2	0,0189	0,0136
Відносне стандартне відхилення, %	1,38	1,16
Довірчий інтервал	9,96 \pm 0,17	10,01 \pm 0,14
Відносна похибка середнього значення, %	1,70	1,44

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано фармакологічні та фармакокінетичні властивості лізиноприлу, механізм дії лізиноприлу та метаболізм.
2. Проаналізовано методи кількісного визначення лізиноприлу у субстанції та лікарських засобах, фізико-хімічні властивості лізиноприлу та методики ідентифікації.
3. Визначено концентрацію лізиноприлу у таблетках методом алкаліметричного потенціометричного титрування згідно з методикою, яка представлена у нормативній статті Європейської фармакопеї.
4. Розроблена методика кількісного УФ – спектрофотометричного визначення лізиноприлу у таблетованих формах, виконана її апробація та часткова валідація.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. . <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2953/gipertonichna-xvoroba>.
2. Katzung, B.G. (ed.) Basic & Clinical Pharmacology (11th ed.). New York: McGraw-Hill, 2009. Section III. Cardiovascular-Renal Drugs Chapter 11 Antihypertensive Agents.
3. Ott C, Schmieder R E. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021. *Kidney Int.* 2022;101 (1):36-46. doi.org/ 10.1016/j.kint.2021. 09.026.
4. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387(10022):957-967. doi.org/ 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
5. http://dmupharm.pp.ua/index.php/temi/192-antigipertenzivni-zasobi#google_vignette.
6. Katzung, B.G. (ed.) Basic & Clinical Pharmacology (11th ed.). New York: McGraw-Hill, 2009. Section III. Cardiovascular-Renal Drugs Chapter 11 Antihypertensive Agents
7. Olvera Lopez E, Parmar M, Pendela VS, Terrell JM. Lisinopril. 2022 Jan 6. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29489196.
8. Bouabdallah S, Ben Dhia MT, Driss MR. Study of a conformational equilibrium of lisinopril by HPLC, NMR, and DFT. *Int J Anal Chem.* 2014; 2014:494719. doi.org/ 10.1155/2014/494719.

9. Shulyak N, Piponski M, Kovalenko S et al. Chaotropic salts impact in HPLC approaches for simultaneous analysis of hydrophilic and lipophilic drugs. J Sep Sci 2021;44:2908-2916. doi.org/10.1002/jssc.202100168
10. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2069/lizinoprilu-digidrat>.
11. Довідник лікарських препаратів Компендіум [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://compendium.com.ua/>.
12. Фармакологія за Рангом і Дейлом, пер.9-го англ.вид. у 2-х томах Т.1/Джеймс М.Рітер, Род Флавер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак Кюон, Гемфрі П Ранг; наук.ред.перекл. Ганна Зайченко, Микола Хайтович.-К. ВСВ "Медицина", 2021-588 с.
13. Фармакологія з основами патології / Колесник Ю.М., Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Бухтіярова Н.В., Моргунцова С.А., Зайченко Г.В. : підручник. Вінниця: Нова книга, 2021. – 572 с.
14. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів медичної освіти/Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Бухтіярова Н.В, Самура Т.А., Бухтіярова Т.А., Нагорна О.О., Моргунцова С.А., Єгоров А.А., Риженко О.В., Тихоновський О.В. Запоріжський державний медичний Університет. Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.
15. Фармакологія. Підручник для медичних і стоматологічного факультетів Вищих медичних навчальних закладів освіти. І.С.Чекман, В.М.Бобирьов, В.В.Кресюн, В.В.Годован, Н.О.Горчакова, Л.І.Казак, Т.В.Кава, Г.Ю.ОстровськаТ.А.Петрова, Л.М.Рябушко Вінниця: Нова книга, 2020. – 472 с.
16. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rxindex Спеціалізоване медичне видання / за ред І.А. Зупанця, В.П. Черних 4 вид. Перероблене К.: Фармацевт практик- 2020. – 2033 с.

17. Pharmacology / [M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey et al.]. – [7th ed.]. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 638 p.
18. www.pharma-center.com.ua. веб-сайт ДЦФ МОЗ України [web-page] URL.
19. Практикум з аналітичної хімії. Навч. Посіб. Для студ. вищ. навч. закл. / В.В.Болотов, Ю.В.Сич, О.М.Свєчнікова та ін.; За аг. Ред.. В.В.Болотова. - Х: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки.2003.- 240с.
20. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
21. Sbarcea L, Udrescu L, Dragan L, Trandafirescu C, Szabadai Z, Vojita M Spectrophotometric method for lisinopril determination using ninhydrin. Farmacia 2014;62:107-118. <https://farmaciajournal.com/arhiva/201401/art-10-sbarcea%20107-118.pdf>
22. Siddiqui F A, Sher N, Shafi N, Bahadur S S. Concurrent determination of Metformin and some ACE inhibitors: Its application to Pharmacokinetics. Arab J Chem 2017;10(2): 2979-2987. doi.org/10.1016/j.arabjc.2013. 11.035.
23. Dawud ER, Shakya AK. HPLC-PDA analysis of ACE-inhibitors, hydrochlorothiazide and indapamide utilizing design of experiments. Arab J Chem 2019;12(5):718-728. doi.org/10.1016/j.arabjc.2014. 10.052.
24. Shah JV, Shah PA, Shah PV., Sanyal M, Shrivastav P S. Fast and sensitive LC-MS/MS method for the simultaneous determination of lisinopril and hydrochlorothiazide in human plasma. J Pharm Anal 2017;7(3):163-169. doi.org/10.1016/j.jpha.2016. 11.004.

25. Liu YX, Shou D, Chen M L, Chen ZD, Zhang PM, Zhu Y. Determination of lisinopril using anion exchange chromatography with integrated pulsed amperometric detection. *Chin Chem Lett* 2012;23 (3):335-338. doi.org/10.1016/j.ccllet.2011.11.024.
26. Hillaert S, De Grauwe K, Van den Bossche W. Simultaneous determination of hydrochlorothiazide and several inhibitors of angiotensin-converting enzyme by capillary electrophoresis. *J Chromatogr A*. 2001;924(1-2):439-49. doi.org/10.1016/s0021-9673(01)00714-2.
27. Jadon N, Pandey A, Sharma HK. Selective and sensitive PANI-CeO₂ coated gold sensor for electrocatalytic sensing of hypersensitive drugs. *Sens Biosensing Res* 2019;22:100256. doi.org/10.1016/j.sbsr.2019.100256
28. Razak OA, Belal SF, Bedair MM, Barakat NS, Haggag RS. Spectrophotometric and polarographic determination of enalapril and lisinopril using 2,4-dinitrofluorobenzene. *J Pharm Biomed Anal*. 2003;31(4):701-711. doi.org/10.1016/s0731-7085(02)00654-4.
29. Derayea S M., Badr El-din K M., Mohammed FF. An innovative validated spectrofluorimetric method for determination of Lisinopril in presence of hydrochlorothiazide; application to content uniformity testing. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2018;188:318-323. doi.org/10.1016/j.saa.2017.07.021.
30. Sarma VM, Venugopal NVS, Giribabu L. Determination of lisinopril in bulk and pharmaceutical formulations by cloud point extraction - a green method. *Am J Analyt Chem* 2020;11:289-300. doi.org/10.4236/ajac.2020.118023

31. Naveed S. Analytical Determination of lisinopril using uv spectrophotometer and HPLC: an overview. *Modern Chemistry & Applications*. 2014;2:137. doi.org/10.4172/2329-6798.1000137
32. Gul W, Augustine Z, Saeed K, Raees H. Methods of analysis of lisinopril: a review. *J Bioequivalence Bioavailab* 2016;9(01):331-335. doi.org/10.4172/jbb.1000320
33. Шуляк, Н., Будзівула, К., Криський, Л., & Кучер, Т. (2022). РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ЛІЗИНОПРИЛУ В ТАБЛЕТКАХ. *Acta Medica Leopoliensia*, 28(1-2), 104-117. <https://doi.org/10.25040/aml2022.1-2.104>
34. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
35. ICH [International Council of Harmonisation], Expert Working Group (2005). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1). [https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Q2\(R1\).pdf](https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Q2(R1).pdf)
36. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків : РІРЕГ, 2001. С.58 – 67. Доповнення 1. 2004. С. 2 – 4.
37. Георгіянц В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянц, О.А. Євтіфєєва. *Фармацевтичний часопис*. 2007. №2. С.13 – 18.

ДОДАТКИ

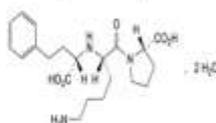
Додаток 1. Витяг з Європейської фармакопеї.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

Lisinopril dihydrate

LISINOPRIL DIHYDRATE

Lisinoprilum dihydricum


 $C_{21}H_{35}N_7O_7 \cdot 2H_2O$
 [83915-83-7]
M_r 441.5

DEFINITION

(2S)-1-[(2S)-6-Amino-2-[(1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-amino]hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid dihydrate.

Content: 98.5 per cent to 101.5 per cent (anhydrous substance).

CHARACTERISTICS

Appearance: white or almost white, crystalline powder.

Solubility: soluble in water, sparingly soluble in methanol, practically insoluble in acetone and in anhydrous ethanol.

IDENTIFICATION

Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: lisinopril dihydrate CRS.

TESTS

Specific optical rotation (2.2.7): - 43 to - 47 (anhydrous substance).

Dissolve 0.5 g in zinc acetate solution R and dilute to 50.0 mL with the same solvent.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).**Test solution.** Dissolve 20 mg of the substance to be examined in mobile phase A and dilute to 10.0 mL with mobile phase A.**Reference solution (a).** Dissolve the contents of a vial of lisinopril for system suitability CRS (containing impurities A, B, C, D and E) with 1.0 mL of mobile phase A.**Reference solution (b).** Dilute 0.5 mL of the test solution to 50.0 mL with mobile phase A.**Reference solution (c).** Dissolve the contents of a vial of lisinopril impurity F CRS in 1.0 mL of mobile phase A.**Column:**

- size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: octylsilyl silica gel for chromatography R (5 μ m);
- temperature: 50 °C.

Mobile phase:

- mobile phase A: mix 3 volumes of acetonitrile R1 and 97 volumes of a 3.12 g/L sodium dihydrogen phosphate R solution adjusted to pH 5.0 with a 50 g/L solution of sodium hydroxide R;
- mobile phase B: mix 20 volumes of acetonitrile R1 and 80 volumes of a 3.12 g/L sodium dihydrogen phosphate R solution adjusted to pH 5.0 with a 50 g/L solution of sodium hydroxide R;

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 35	100 → 70	0 → 30
35 - 45	70	30
45 - 90	70 → 100	30 → 0

Flow rate: 1.8 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 210 nm.

Injection: 20 μ L.

01/2011:120

Identification of impurities: use the chromatogram supplied with lisinopril for system suitability CRS and the chromatogram obtained with reference solution (a) to identify the peaks due to impurities A, B, C, D and E; use the chromatogram obtained with reference solution (c) to identify the peak due to impurity F.

Relative retention with reference to lisinopril (retention time = about 6 min): impurity B = about 0.6; impurity A = about 0.7; impurity E = about 1.3; impurity F = about 2.7; impurity D = about 3.9; impurity C = about 4.3.

System suitability: reference solution (a):

- resolution: minimum 2.0 between the peaks due to impurities B and A;
- peak-to-valley ratio: minimum 7 where H_x = height above the baseline of the peak due to impurity E and H_y = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to lisinopril; if necessary, adjust the pH of the mobile phase to 4.5 with phosphoric acid R; a further adjustment to pH 4.0 may be necessary with some columns before satisfactory separation of impurity A, lisinopril and impurity E is obtained; if, after adjustment, the retention time of the peaks due to impurities C and D becomes extended to the point where integration becomes difficult, increase the content of mobile phase B from 30 per cent to 40 per cent over the interval from 35-45 min from the start of the chromatogram; maintain this concentration for a further 10 min and return the concentration of mobile phase A to 100 per cent over the next 10 min prior to the next injection.

Limits:

- impurities A, B, C, D, E, F: for each impurity, not more than 0.3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.3 per cent);
- unspecified impurities: for each impurity, not more than 0.1 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.10 per cent);
- sum of impurities other than E: not more than 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent);
- disregard limit: 0.05 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent); disregard any peak occurring in the first 3 min.

Water (2.5.12): 8.0 per cent to 9.5 per cent, determined on 0.200 g**Sulfated ash** (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g

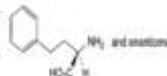
ASSAY

Dissolve 0.350 g in 50 mL of distilled water R. Titrate with 0.1 M sodium hydroxide, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

1 mL of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 40.55 mg of $C_{21}H_{35}N_7O_7$.

IMPURITIES

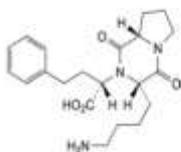
Specified impurities: A, B, C, D, E, F.



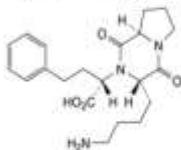
A. (2R)-2-amino-4-phenylbutanoic acid,



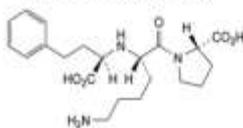
B. 4-methylbenzenesulfonic acid.



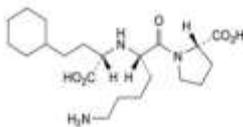
C. (2S)-2-[(3S,8aS)-3-(4-aminobutyl)-1,4-dioxohexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-4-phenylbutanoic acid (S,S,S-diketopiperazine).



D. (2S)-2-[(3S,8aR)-3-(4-aminobutyl)-1,4-dioxohexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]-4-phenylbutanoic acid (R,S,S-diketopiperazine).



E. (2S)-1-[(2S)-6-amino-2-[(1R)-1-carboxy-3-phenyl-propyl]amino]hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (lisinopril R,S,S-isomer).



F. (2S)-1-[(2S)-6-amino-2-[(1S)-1-carboxy-cyclohexyl-propyl]amino]hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (cyclohexyl analogue).

Monographs
I.L

01/2008:0228
corrected 7.0

LITHIUM CARBONATE

Lithii carbonas

Li_2CO_3
[554-13-2]

M_r 73,9

DEFINITION

Content: 98.5 per cent to 100.5 per cent.

CHARACTERS

Appearance: white or almost white powder.

Solubility: slightly soluble in water, practically insoluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION

- When moistened with hydrochloric acid R, it gives a red colour to a non-luminous flame.
- Dissolve 0.2 g in 1 mL of hydrochloric acid R. Evaporate to dryness on a water-bath. The residue dissolves in 3 mL of ethanol (96 per cent) R.
- It gives the reaction of carbonates (2.3.1).

TESTS

Solution S. Suspend 10.0 g in 30 mL of distilled water R and dissolve by the addition of 22 mL of nitric acid R. Add dilute sodium hydroxide solution R until the solution is neutral and dilute to 100 mL with distilled water R.

Appearance of solution. Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, Method I).

Chlorides (2.4.4): maximum 200 ppm.

Dilute 2.5 mL of solution S to 15 mL with water R.

Sulfates (2.4.13): maximum 200 ppm.

Disperse 1.25 g in 5 mL of distilled water R and dissolve by adding 5 mL of hydrochloric acid R1. Boil for 2 min. Cool and add dilute sodium hydroxide solution R until neutral. Dilute to 25 mL with distilled water R.

Arsenic (2.4.2, Method A): maximum 2 ppm, determined on 0.5 g.

Calcium (2.4.3): maximum 200 ppm.

Dilute 5 mL of solution S to 15 mL with distilled water R.

Iron (2.4.9): maximum 20 ppm.

Dilute 5 mL of solution S to 10 mL with water R.

Magnesium (2.4.6): maximum 150 ppm.

Dilute 1 mL of solution S to 10 mL with water R. Dilute 6.7 mL of this solution to 10 mL with water R.

Potassium: maximum 300 ppm.

Atomic emission spectrometry (2.2.22, Method I).

Test solution. Dissolve 1.0 g in 10 mL of hydrochloric acid R1 and dilute to 50.0 mL with water R.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using a solution of potassium chloride R containing 500 µg of K per millilitre, diluted as necessary with water R.

Wavelength: 766.5 nm.

Sodium: maximum 300 ppm.

Atomic emission spectrometry (2.2.22, Method I).

Test solution. Dissolve 1.0 g in 10 mL of hydrochloric acid R1 and dilute to 50.0 mL with water R.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using a solution of sodium chloride R containing 500 µg of Na per millilitre, diluted as necessary with water R.

Wavelength: 589 nm.

Heavy metals (2.4.8): maximum 20 ppm.

12 mL of solution S complies with test A. Prepare the reference solution using lead standard solution (2 ppm Pb) R.

ASSAY

Dissolve 0.500 g in 25.0 mL of 1 M hydrochloric acid. Titrate with 1 M sodium hydroxide, using methyl orange solution R as indicator.

1 mL of 1 M hydrochloric acid is equivalent to 36.95 mg of Li_2CO_3 .

01/2008:0621

LITHIUM CITRATE

Lithii citras

$\text{C}_6\text{H}_7\text{Li}_2\text{O}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$

M_r 282.0

DEFINITION

Trilithium 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate tetrahydrate.

Content: 98.0 per cent to 102.0 per cent (anhydrous substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, fine crystalline powder.

Анотація (Summary)

Introduction. The drug lisinopril is a first-line antihypertensive drug, an ACE inhibitor. **Purpose of the study.** Based on the conclusions of previously performed scientific developments, we decided to model and test the method of quantitative UV spectrophotometric determination of the API lisinopril in solid dosage forms. **Research methods.** Analysis of literature sources, UV spectrophotometry. **Results.** Analyzing the methods of quantitative determination of the API lisinopril in medicines, we concluded that lisinopril can be determined by IR spectrophotometry with color reagents ninhydrin and CuSO_4 , HPLC methods, ion-exchange chromatography and amperometry, capillary electrophoresis, etc. From our point of view, all methods deserve attention, but we consider the most accurate, simple to perform and with the lowest cost method to be the UV spectrophotometric determination of lisinopril in tablets [1], therefore, we took the conclusions of Zaporizhzhia scientists as the basis for developing our own method. We chose tablets produced by domestic manufacturers and pharmacists in Germany as the objects of the study (one tablet contains 10 mg of API). Measuring vessels, laboratory scales, a porcelain mortar, and a spectrophotometer were used as equipment. The concentration of API was determined by the calibration graph method (standard diluted solutions of lisinopril with a concentration of 1.0-5.0 $\mu\text{g/ml}$ were prepared from a portion of the pharmacopoeial standard sample using well-known methods of preparing and diluting solutions). Methanol was chosen as the solvent, and the optical density was measured at a wavelength of 212 nm. The UV-spectrophotometric method of quantitative determination was tested for linearity and laboratory accuracy. The stability of the solutions was studied for an hour as a function of the optical density A over time. **Conclusions.** A method for quantitative UV-spectrophotometric determination of the API lisinopril in tablets was developed, the relative standard

deviation meets the requirements of the State Federal Institute of Chemistry and does not exceed 1%.