

УДК 543.422.3:615.074

DOI: 10.17072/2223-1838-2018-2-122-130

**Т.С. Кырова, Е.Н. Иванцов**

Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

### РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛИЗИНОПРИЛА С Fe (III)

*Представлены результаты по разработке методики спектрофотометрического определения лизиноприла в таблетках, основанной на реакции образования окрашенного продукта с хлоридом железа (III) с максимумом поглощения при 357 нм. Установлено, что методика является специфичной, линейной в аналитической области, образующееся комплексное соединение стабильно во времени. Также методика опробована на таблетках с содержанием лизиноприла 20 мг.*

**Ключевые слова:** лизиноприл; спектрофотометрия; железо; методика количественного определения; таблетки

**T.S. Kirova, E.N. Ivantsov**

Perm State University, Perm, Russia

### DEVELOPMENT OF THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF LIZINOPRILE WITH FE (III)

*The results of the development of a method for the spectrophotometric determination of lisinopril in tablets based on the reaction of formation of a colored product with ferric chloride (III) with an absorption maximum at 357 nm are presented. It was found that the technique is specific, linear in the analytical interval, the resulting complex compound is stable in time.*

**Keywords:** Lisinopril; spectrophotometry; iron; method of quantitative determination; tablets

Лизиноприл ((S)-1-[N2-(1-Карбокси-3-фенилпропил)-L-лизил]-L-пролин) представляет собой кристаллический порошок белого цвета, без запаха, хорошо растворим в воде, трудно растворим в метаноле и практически

нерастворим в этаноле (рис.1) [1]. Исходным веществом для получения лизиноприла является L-лизин, в котором вторичная аминогруппа замещается другими органическими соединениями.

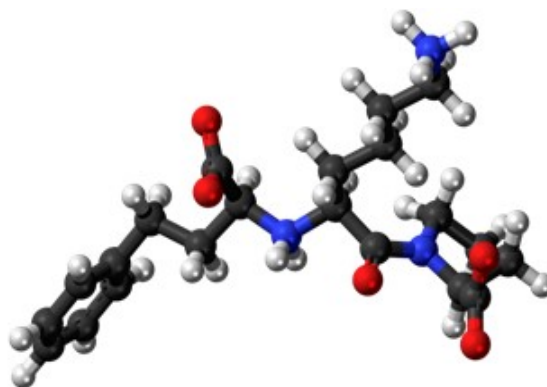
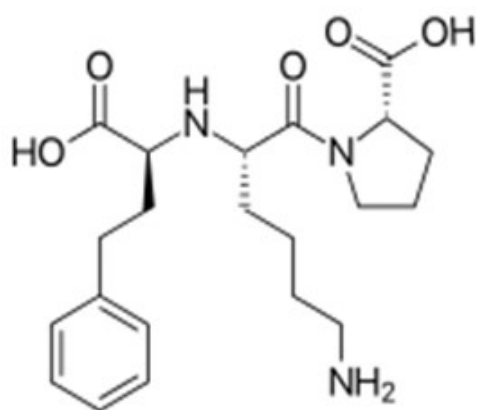


Рис. 1. Молекула лизиноприла

Лекарственный препарат лизиноприла выпускается в виде таблеток с содержанием действующего вещества 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 20 мг. Наряду с основным действующим веществом могут использоваться и вспомогательные вещества, такие как: крахмал кукурузный, лактозы моногидрат, тальк, магния стеарат, повидон, а также азорубин в качестве красителя.

Лизиноприл применяется для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, а именно артериальной гипертензии и профилактики развития ее осложнений, хронической сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда, диабетической ангиопатии. Особенностью препарата является то, что он не метаболизируется в жировой ткани, что позволяет эффективно использовать его у пациентов с избыточной массой тела в качестве моно- и комбинированной терапии [2].

Лизиноприл адсорбируется в желудочно-кишечном тракте и прием пищи не влияет на его адсорбцию. Вещество практически не биотрансформируется в организме, выводится почками в неизменном виде, имеет очень низкую проникаемость через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры. Период полувыведения составляет 12 ч. [3, 4]. Максимум действия лизиноприла наступает через 4–8 часов после приема внутрь, в крови препарат определяется в течение 12–24 часов [2].

Контроль качества современных лекарственных препаратов, в том числе и лизиноприла, осуществляется с применением различных методов анализа. Например, высокоэффективная жидкостная хроматография, высокоэффективная тонкослойная хроматография, капиллярный электрофорез, потенциометрическое титрование, УФ-спектрофотометрия, полярография являются наиболее часто используемыми при анализе лекарственных препара-

тов [7–9]. Большинство из указанных методов являются сложными в аппаратном оформлении и процедуре проведения, кроме того используются дорогостоящие, пожароопасные и высокотоксичные реактивы, которые не всегда отвечают требованиям «зеленой химии». Поэтому основной современной тенденцией является разработка методик анализа относительно безопасных для человека и окружающей среды, экспрессных, доступных в аппаратном исполнении и простоте выполнения.

Методы с использованием спектрофотометрии имеют некоторые преимущества перед другими методами анализа, так как не требуют

дорогостоящего оборудования и реактивов, являются экспрессными, точными и чувствительными.

Из литературных источников известно, что лизиноприл образует комплексные соединения с ионами: Cu (II), Ni (II), Ca (II), Mg (II), Zn (II), Fe (III), VO (II). Чаще всего с ионами металлов лизиноприл выступает как монодентатный лиганд и координирует ионы металлов через атом кислорода карбоксильной группы [6]. Структуры комплексов лизиноприла с некоторыми металлами представлены в табл. 1.

Структуры некоторых комплексов Lis – M<sup>n+</sup>

[Ca(Lis)(Cl)(NH <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ]·2H <sub>2</sub> O	[VO(Lis)(SO <sub>4</sub> )(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ]·4H <sub>2</sub> O	[Mg(Lis)(Cl)(NH <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> O) <sub>4</sub> ]·9H <sub>2</sub> O

### Материалы и методы

В работе были использованы следующие реактивы и растворы:

Лизиноприла дигидрат производства «Юнимарк Ремедис Лтд», Индия с количественным содержанием 98,97 %.

Стандартный раствор лизиноприла (4,4 мг/л) готовили растворением навески лизиноприла дигидрата в дистиллированной воде.

Рабочий раствор хлорида железа (III) (3,4 мг/мл) готовили растворением навески хлорида железа (III) в дистиллированной воде.

Раствор, полученный из таблеток лизиноприла с концентрацией лизиноприла 0,01 М, готовили по следующей методике: 0,2025 г порошка растертых таблеток лизиноприла помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 20 мл дистиллированной воды, перемешивали в течение 45 мин, доводили объем раствора дистиллированной водой до метки и перемешивали. Для удаления нерастворимых в воде компонентов полученный раствор перед измерением оптической плотности фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента».

Раствор «плацебо» — раствор, содержащий смесь вспомогательных компонентов таблетки за исключением лизиноприла. На одну таблетку без учета лизиноприла для таблеток с дозировкой 20 мг приходится лактозы: моногидрата — 342,2 мг; повидона (поливинилпиролон) — 16 мг; крахмала картофельного — 8 мг; кроскармеллозы натрия — 8 мг; кальция стеарата — 4 мг.

Раствор «плацебо» готовили по следующей методике: 0,1869 г смеси вспомогательных компонентов таблетки помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 20 мл дистиллированной воды, перемешивали в течение 1 ч, доводили объем раствора дистиллированной водой до метки и перемешивали. Для удаления нерастворимых в воде компонентов полученный раствор перед измерением оптической плотности фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента».

#### Результаты и их обсуждение

Разработана спектрофотометрическая методика для определения лизиноприла в лекарственном препарате, основанная на реакции взаимодействия лизиноприла с хлоридом железа (III) и не требующая органических растворителей.

Согласно М. Zaky с соавторами (S)-1-[N2-(1-карбокси-3-фенилпропил)-L-лизил]-L-пролин образует комплекс с нитратом железа (III), в кислой среде следующего строения и состава  $[\text{Fe}(\text{Lis})(\text{NO}_3)_2(\text{NH}_4)(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$  (рис. 2) [5].

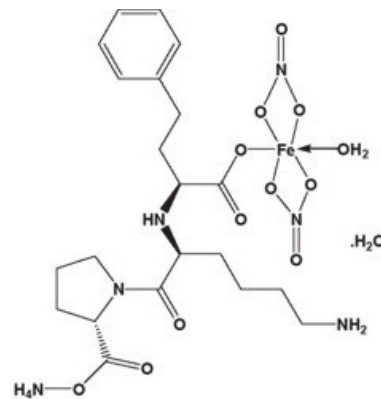


Рис. 2. Комплекс лизиноприла с Fe<sup>3+</sup>

Для определения максимума светопоглощения комплекса лизиноприла с хлоридом железа (III) был снят спектр образующегося комплексного соединения в интервале длин волн от 340 до 500 нм. На рис. 3 видно, что максимум светопоглощения образующегося комплексного соединения наблюдается при 357 нм.

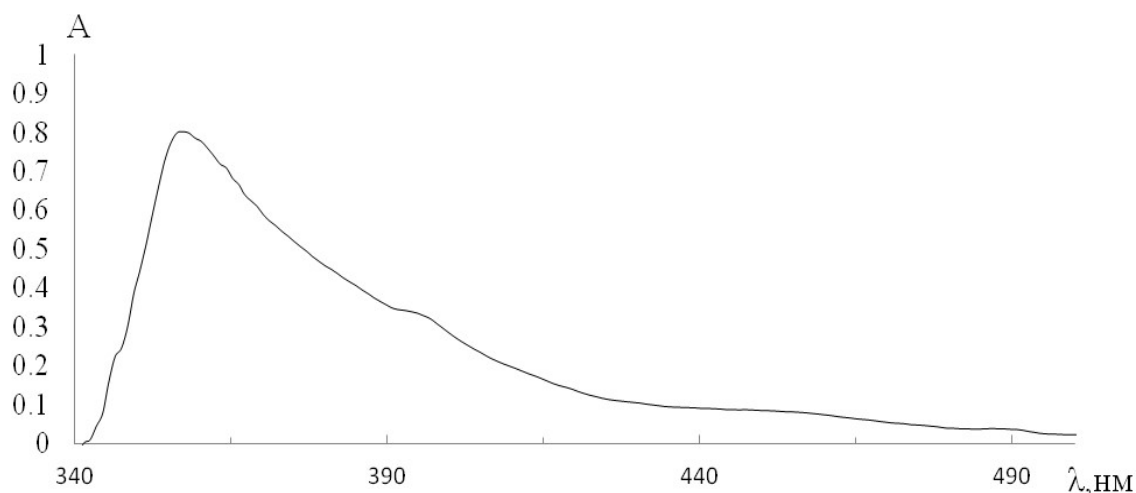


Рис. 3 Спектр поглощения комплексного соединения Lis - Fe<sup>3+</sup>  
(СФ-2000, l=5 см, T<sub>Lis</sub>=4,4 мг/мл, T<sub>Fe</sub>=3,4 мг/мл)

Исследования устойчивости комплексного соединения во времени проводились путем измерения оптической плотности в течение 2 ч сразу же после приготовления исследуемого раствора на фоне холостого раствора при длине волны 357 нм в кювете с толщиной поглощающего раствора 5 см. Первое измерение проводилось сразу же после приготовления

раствора, следующее — через минуту, последующие три — с интервалом в 3 мин, затем 5 измерений через каждые 5 мин, затем измерения проводились через каждые 10 мин.

Результаты измерений представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Зависимости оптической плотности раствора от времени**

<b>t, мин</b>	0	1	4	7	10	15	20	25
<b>A</b>	0,7016	0,7016	0,7016	0,7016	0,7017	0,7016	0,7017	0,7016
<b>t, мин</b>	30	40	50	60	70	80	90	100
<b>A</b>	0,7018	0,7016	0,7017	0,7017	0,7017	0,7016	0,7016	0,7016
<b>t, мин</b>	110	120						
<b>A</b>	0,7016	0,7018						

Из табл. 1 видно, что зависимость оптической плотности раствора от времени носит линейный характер и меняется незначительно.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что в течение 2 часов оптическая плотность раствора изменялась незначительно (не более 2 %), что говорит о стабильности окраски комплекса в течение 2 ч.

Для определения линейной зависимости оптической плотности от концентрации лизи-

ноприла при постоянной концентрации хлорида железа (III) был построен градуировочный график.

Растворы для построения градуировочного графика готовили из стандартного раствора лизиноприла путем разбавления. Для этого аликвоту стандартного раствора (от 1 до 12 мл) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, объем раствора доводили дистиллированной водой до метки и перемешивали. По-

лученный интервал концентраций составил от 4,4 до 48,4 мг/25 мл.

В качестве раствора сравнения использовали холостой раствор, который готовили следующим образом: 5 мл рабочего раствора хлорида железа (III) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили объем раствора

дистиллированной водой до метки и перемешивали.

Оптическую плотность приготовленных растворов измеряли на фоне холостого раствора при длине волны 357 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 5 см.

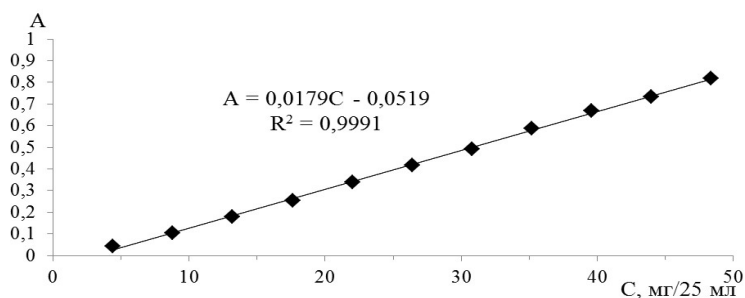


Рис. 4 Градуировочный график для определения лизиноприла с хлоридом железа (III) (СФ-2000,  $l=5$  см,  $T_{Lis}=4,4$  мг/мл,  $T_{Fe}=3,4$  мг/мл)

На рис. 4 видно, что Закон Бугера–Ламберта–Бера выполняется в исследованном интервале концентраций.

Специфичность методики и отсутствие влияния вспомогательных веществ проверяли сравнением оптической плотности стандартного раствора лизиноприла, раствора полученно-

го из таблеток лизиноприла, и раствора «плацебо». На рис. 5 видно, что увеличения оптической плотности раствора «плацебо» в области поглощения комплекса лизиноприл-Fe (III) не наблюдается, что говорит об отсутствии влияния вспомогательных веществ на определение лизиноприла в таблетках.

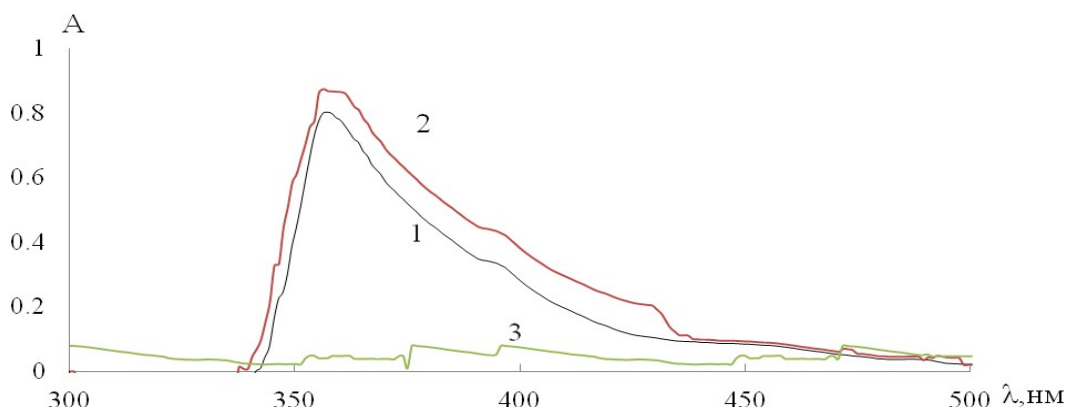


Рис. 5 Спектры растворов для подтверждения специфичности методики (СФ-2000,  $l=5$  см,  $T_{Lis}=4,4$  мг/мл,  $T_{Fe}=3,4$  мг/мл)

- 1 – Спектр комплексного соединения раствора лизиноприла с ионами  $Fe^{3+}$
- 2 – Спектр комплексного соединения раствора, полученного из таблеток лизиноприла, с ионами  $Fe^{3+}$
- 3 – Спектр раствора «плацебо» с ионами  $Fe^{3+}$

Проверка методики количественного определения проводилась на таблетках лизинопри-

ла с содержанием действующего вещества 20 мг.

Рабочие растворы готовили в трех сериях колб по 3 колбы путем внесения аликвоты исходного раствора, полученного из таблеток лизиноприла, в мерную колбу вместимостью 25 мл до концентрации 18 мг/25 мл (1 серия), 20,25 мг/25 мг (2 серия) и 35,2 мг/25 мг (3 серия), добавляли в каждую колбу по 5 мл раствора хлорида железа (III), доводили объем раствора дистиллированной водой до метки и измеряли оптическую плотность на фоне холо-

стого раствора при длине волны 357 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 5 см.

По уравнению прямой градуировочного графика, полученной методом наименьших квадратов, определяли концентрацию и вычисляли погрешность количественного определения. По данным табл. 2 видно, что найденное количество лизиноприла сопоставимо с теоретически рассчитанным.

Таблица 2

Проверка ошибки метода (n = 3 при P = 0,95)

Заложенное содержание, мг/25 мл	Найденное содержание, мг/25 мл
18,00	17,910 ± 0,02
20,25	20,249 ± 0,011
35,20	35,196±0,004

### Заключение

Разработана спектрофотометрическая методика определения лизиноприла с Fe (III) в таблетках. Полученные результаты позволяют определять лизиноприл в интервале концентраций 4,4–48,4 мг/25 мл. установлено, что вспомогательные вещества, входящие в состав таблеток не влияют на определение лизиноприла. Окраска образующегося комплексного соединения лизиноприла с Fe (III) стабильна в течение 2 ч после смешивания растворов (изменение оптической плотности – не более 2 %). При количественном определении лизиноприла в таблетках методика дает сопоставимые результаты.

### Библиографический список

1. *Armayor G.M., Lopez L.M.* Lisinopril: a new angiotensin-converting enzyme inhibitor // *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. 2007. Vol. 22, №. 5. P. 365–372
2. *El-Emam A. A., Hamsen S.H., Moustafa M.A., et al.* Determination of lisinopril in dosage forms and spiked human plasma through derivatization with 7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole (NBD-Cl) followed by spectrophotometry or HPLC with fluorimetric detection // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2004. Vol. 34. P. 35.
3. *Thind G.S.* Angiotensin converting enzyme inhibitors: comparative structure, pharmacokinetics, and pharmacodynamics // *Cardiovasc. Drugs Ther.*, February 1, 1990; 4(1). P. 199–206.
4. *Simpson K., Jarvis B.* Lisinopril: a review of its use in congestive heart failure // *Drugs*, May 1, 59, №. 5. 2000; P. 1149–1167.
5. *Zaky M., El-Sayedl M.Y., El-Megharbel S.M., et al.* Synthesis, chemical structure elucidation and biological studies on the effect of some vital metal ions on Lisinopril // *J. Mex. Chem. Soc.* 2014. Vol. 58, № 2. P. 142-151.

6. Raza A., Ansari T.M., Atta-ur-Rehman. Spectrophotometric determination of Lisinopril in pure and pharmaceutical formulations // J. Chin. Chem. Soc. 2005. Vol. 52. P. 1055-1059.
  7. Rahman N., Singh M., Hoda Md. N. Optimized and validated spectrophotometric methods for the determination of Lisinopril in pharmaceutical formulations using ninhydrin and ascorbic acid // J. Braz. Chem. Soc. 2005. Vol. 16, № 5. P. 1001–1009.
  8. Basavaiah K., Tharpa K., Hiriyan S.G., et al. Spectrophotometric determination of Lisinopril in pharmaceuticals using ninhydrin – Modified approach // J. Food Drug Anal. – 2009. Vol. 17, № 2. P. 93–99.
  9. Vieriu V. The establishment of new methods for quality control of a few drugs of the angiotensin I converting enzyme inhibitor class. Abstract of doctoral thesis. University of medicine and pharmacy «Gr. T. Popa». Iasi. 2011.
- References**
1. Armayor, G.M. and Lopez, L.M. (2007), “Lisinopril: a new angiotensin–converting enzyme inhibitor”, *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*, vol. 22, no. 5, pp. 365–372.
  2. El-Emam, A. A., Hamsen, S.H., Moustafa, M.A., El-Ashry, S.M. and El-Sherbiny, D.T. (2004), “Determination of lisinopril in dosage forms and spiked human plasma through derivatization with 7-chloro-4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole (NBD-Cl) followed by spectrophotometry or HPLC with fluorimetric detection”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 34, pp. 35.
  3. Thind, G.S. (1990), “Angiotensin converting enzyme inhibitors: comparative structure, pharmacokinetics, and pharmacodynamics”, *Cardiovascular Drugs Therapy*, vol.4, no. 1, pp. 199–206.
  4. Simpson, K. and Jarvis, B. (2000), “Lisinopril: a review of its use in congestive heart failure”, *Drugs*, vol. 59, no. 5, pp.1149–1167.
  5. Zaky, M., El-Sayedl, M.Y., El-Megharbel, S.M., Taleb, S.A. and Moamen, S. (2014) “Synthesis, chemical structure elucidation and biological studies on the effect of some vital metal ions on Lisinopril”, *Journal of Mexico Chemical Society.*, vol. 58, no.2, pp. 142-151.
  6. Raza, A., Ansari, T.M., Atta-ur-Rehman (2005), “Spectrophotometric determination of Lisinopril in pure and pharmaceutical formulations”, *Journal of China Chemical Society*, vol. 52, pp. 1055-1059.
  7. Rahman, N., Singh, M. and Hoda, Md. N. (2005), “Optimized and validated spectrophotometric methods for the determination of Lisinopril in pharmaceutical formulations using ninhydrin and ascorbic acid”, *Journal of Brazil Chemistry Society*, vol. 16, no. 5, pp.1001-1009.
  8. Basavaiah, K., Tharpa, K., Hiriyan, S.G. and Vinay, K.B.(2009), “Spectrophotometric determination of Lisinopril in pharmaceuticals using ninhydrin – Modified approach ”, *Journal of Food Drug Analysis*, vol. 17, no. 2,pp. 93-99.
  9. Vieriu, V. (2011), “The establishment of new methods for quality control of a few drugs of the angiotensin I converting enzyme inhibitor class”, Abstract of doctoral thesis, *University of medicine and pharmacy «Gr. T. Popa»*. Iasi.



#### Об авторах

Кырова Татьяна Сергеевна,  
студент,  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный  
национальный исследовательский универси-  
тет»  
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15  
kyrovats@hotmail.ru

Иванцов Евгений Николаевич,  
кандидат фармацевтических наук, старший  
преподаватель кафедры аналитической химии  
и экспертизы  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный  
национальный исследовательский универси-  
тет»  
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15  
eni80@rambler.ru

#### About the authors

Kyrova Tat'yana Sergeevna,  
student,  
614990, Perm State University. 15, Bukireva st.,  
Perm, Russia  
kyrovats@hotmail.ru

Ivantsov Evgenyi Nikolaevich,  
candidate of pharmacy, senior lecturer of the  
Department of analytical chemistry and expertise  
614990, Perm State University. 15, Bukireva st.,  
Perm, Russia  
eni80@rambler.ru

#### Информация для цитирования

Кырова Т.С., Иванцов Е.Н.. Разработка методики спектрофотометрического определения лизиноприла с Fe (III) // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2018. Т. 8, вып. 2. С. 122–130. DOI: 10.17072/2223-1838-2018-2-122-130.

Kyrova T.S., Ivantsov E.N. *Razrabotka metodiki spektrofotometrisheskogo opredeleniia lizinoprila s Fe (III)* [Development of the spectrophotometric determination of lizinoprile with Fe (III)] // Vestnik Permskogo universiteta. Seriya «Khimiya» = Bulletin of Perm University. Chemistry. 2018. Vol. 8. Issue 2. P. 122–130 (in Russ.). DOI: 10.17072/2223-1838-2018-2-122-130