



АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ»



# Определение ионов лития альтернативным методом в условиях отсутствия коммерчески доступных наборов

Младший научный сотрудник  
лаборатории иммуноферментного анализа

Романенко Анна Юрьевна

Санкт-Петербург

2023

# Методы оценки лития

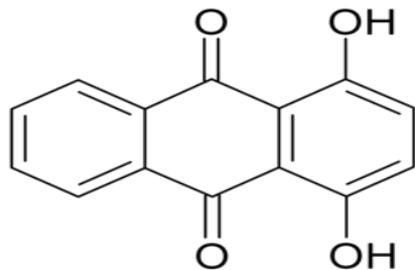
- Атомно-эмиссионная или атомно-абсорбционная спектрометрия
- Ионноселективные электроды
- Колориметрический метод
- Флуоресцентное определение
- Капиллярный электрофорез

# Коммерчески доступные наборы реагентов для определения лития

Производитель	Диапазон методики	Метод детекции окрашенного соединения	$\lambda$ , нм
BioVision/Abcam	0,1 – 2 мМ	колориметрический	540, 630
Sigma-Aldrich	0,1 – 2 мМ	колориметрический	540, 630
Crystal Chem	0,19 – 3 мМ	колориметрический	550

Например, при оценке содержания ионов лития при помощи атомно - абсорбционной спектрометрии по литературным данным:

- Линейность – 0,05 – 2 мМ;
- Длина волны – 670,8 нм



Хинизарин

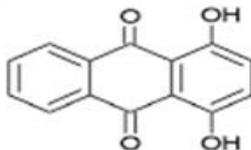


## Spectrophotometric determination of lithium with Quinizarin in drugs and serum

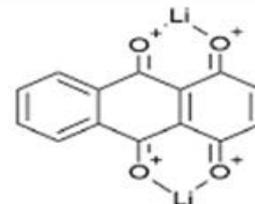
Laura Gámiz Gracia, Luis Cuadros Rodríguez\*, Manuel Román Ceba

*Department of Analytical Chemistry, Faculty of Sciences, University of Granada, c/ Fuentenueva s.n., E-18071 Granada, Spain*

Received 4 October 1995; revised 15 May 1996; accepted 17 June 1996



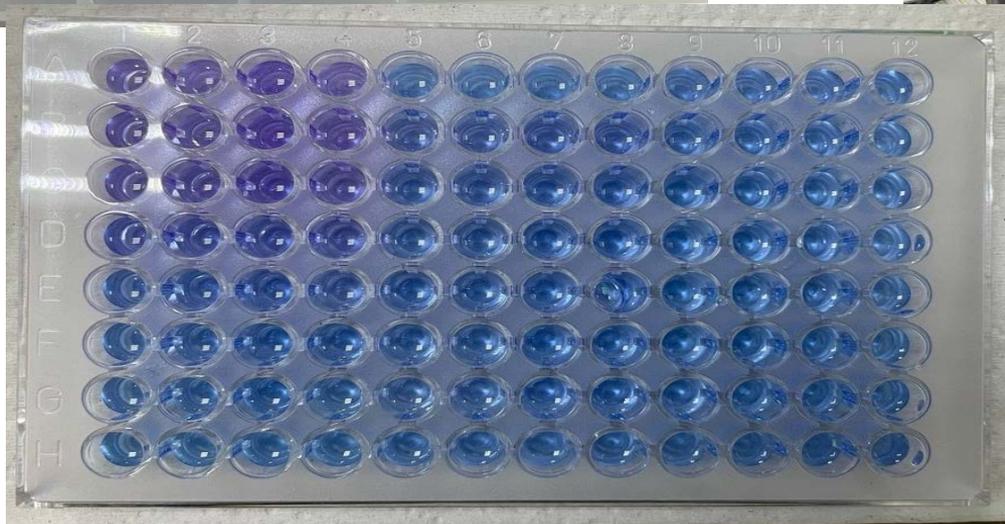
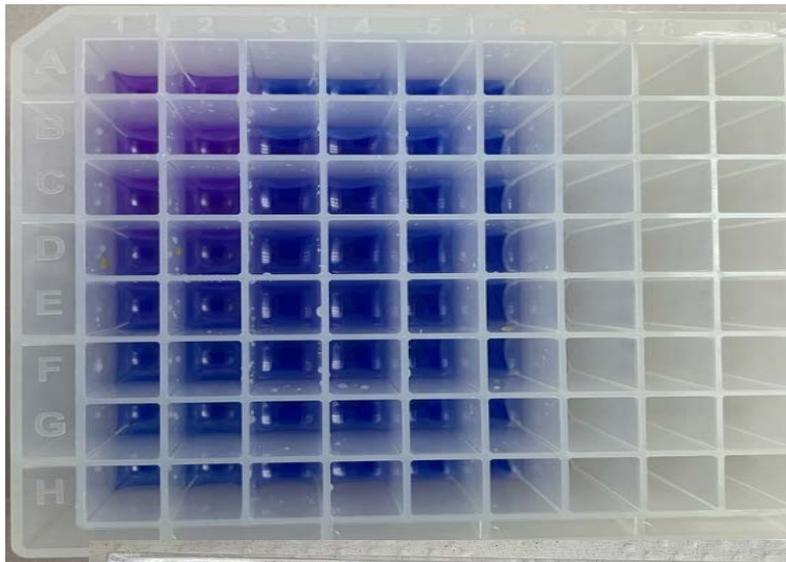
Quinizarin



Lithiated Quinizarin

В среде диметилсульфоксида в присутствии  $NaOH$  и  $Na_2CO_3$  образуется окрашенный продукт с максимум поглощения при длине волны  $\lambda_{max} = 601$  нм

# Отработка методики



# «+/-» метода

«+»

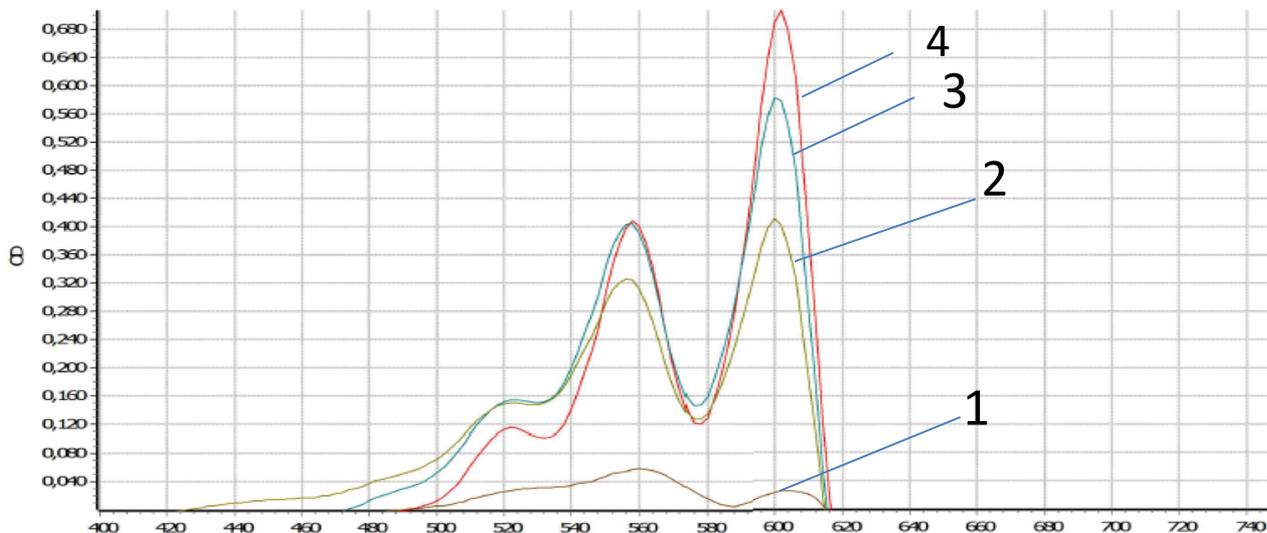
- Чувствительный
- Воспроизводимый
- Доступный
- Бюджетный

«-»

- Хинизарин является вредным веществом – угнетает деятельность нервной системы (нужны СИЗ и вытяжки)
- Хинизарин – светочувствителен (нужно инфракрасное излучение - фотолаборатория)
- Сравнительно небольшой аналитический диапазон

# Специфичность методики определения лития в сыворотке крови

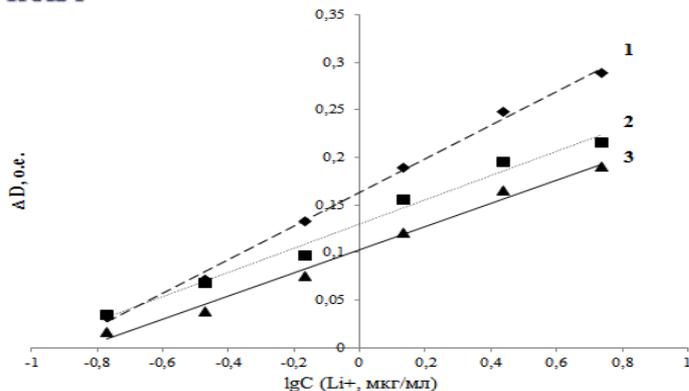
Test Name: Литий с хинизарином (кон.точка) Date: 20.09.2022 Time: 16:06:01  
 ID1: Литий с хинизарином (кон.точка) ID2: Пилот ID3: Сыворотка свиной и LiCl 4,2%  
 Absorbance spectrum Spectrum



Reader: CLARIOstar User: Faustova (C:\Program Files (x86)\BMG\CLARIOstar\Faustova\Data)  
 BMG LABTECH MARS4.01 R2 Test run: 3922 (Литий с хинизарином (кон.точка))

Page: 1 of 1

Пример спектров поглощения продуктов реакции интактной сыворотки крови (1), модельной пробы сыворотки крови с добавкой раствора стандартного образца ионов лития (3), калибровочных растворов ионов лития (2, 4).



Примеры линейных зависимостей оптической плотности ( $\Delta D$ , о.е.) от логарифма концентрации ионов лития

Параметры калибровочных кривых, полученных для анализа ионов лития в сыворотке крови карликовых свиней

Цикл	Калибровочный диапазон, мкг/мл	Уравнение регрессии <sup>1</sup>	Коэффициент корреляция
1	0,17-5,45	$Y=0,1769x+0,1634$	0,9981
2	0,17-5,45	$Y=0,1276x+0,1229$	0,9927
3	0,17-5,45	$Y=0,1226x+0,1032$	0,9946

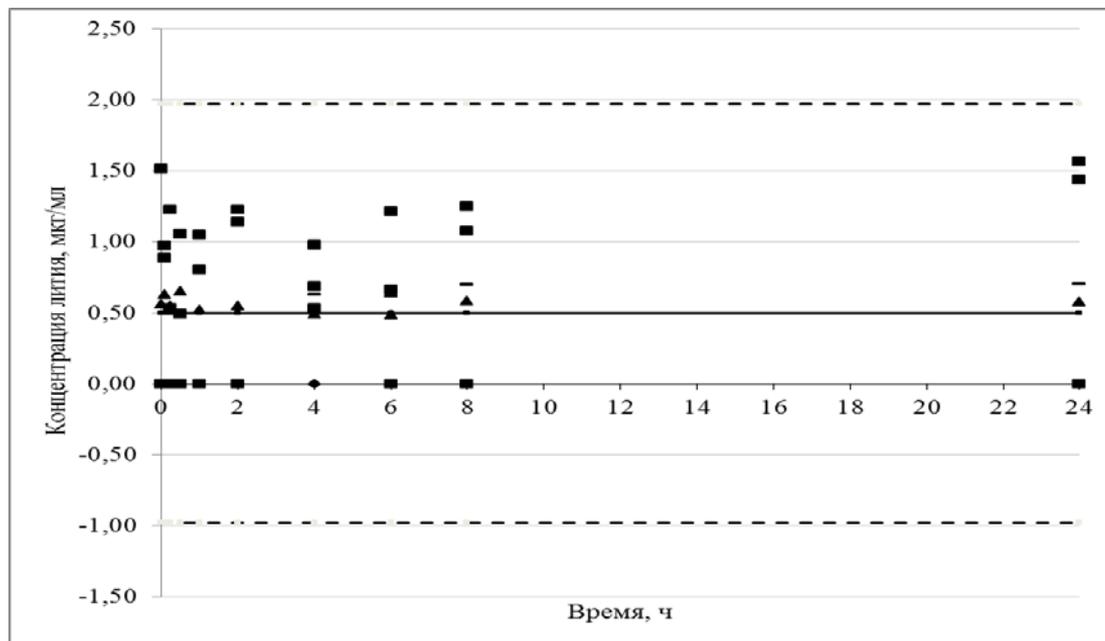
Примечание - <sup>1</sup> у – оптическая плотность, о.е, x – десятичный логарифм концентрации ионов лития, мкг/мл. 8

# Валидация методики

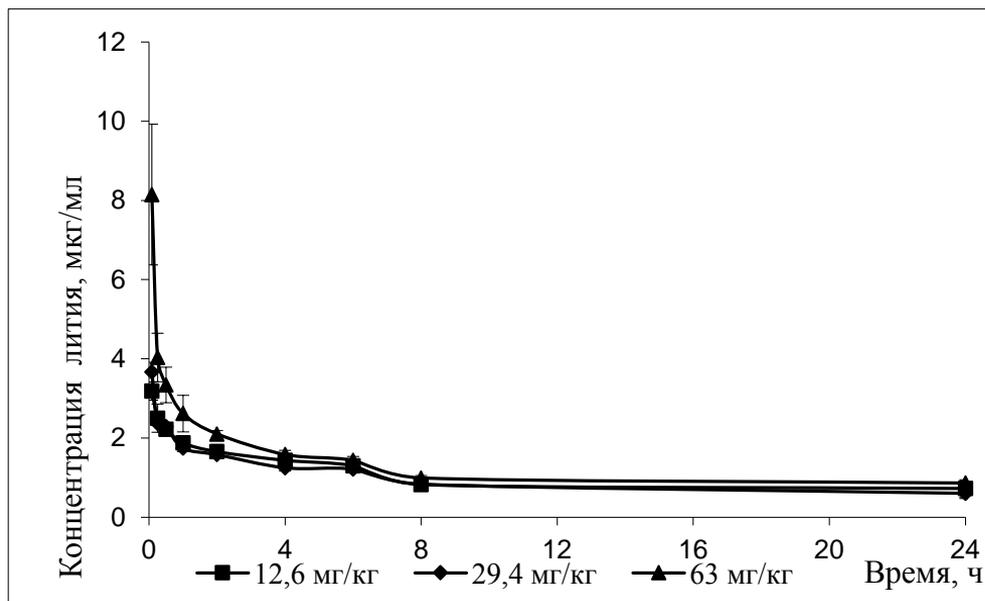
Параметр	Требования нормативных документов <sup>1</sup>	Результат
Нижний предел количественного определения (НПКО)	-	0,17 мкг/мл
Калибровочный диапазон	-	0,17 – 5,45 мкг/мл
Правильность внутри цикла	85-115%, для НПКО 80-120%	94,3 – 105,4%
Правильность между циклами	85-115%, для НПКО 80-120%	96,2 – 103,8%
Прецизионность внутри цикла	Не более 15%, для НПКО – не более 20%	4,0 – 12,4%
Прецизионность между циклами	Не более 15%, для НПКО – не более 20%	5,3 – 7,6%
Стабильность при температуре 2-8°C	85-115%	48 ч, 95,1 – 111,9%
Долгосрочная стабильность (ниже -18°C)	85-115%	Не менее 14 дней, 92,1 -111,3%

Примечание – <sup>1</sup>- Guidance for Industry: Bioanalytical method for validation. – Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, Center for veterinary medicine, 2018. – 41 p.; Решение Совета ЕЭК № 85 от 03.11.16  
Приложение № 6 «Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов. 2016.

# Контрольная карта содержания лития в плазме крови карликовых свиней после однократного введения контрольного вещества (n=6)



# Использования разработанной методики для изучения фармакокинетики и токсикокинетики исследуемых образцов



Представлены фармакокинетические кривые при внутривенном введение раствора Лития хлорида 4,2% для трех концентраций: 12,6; 29,4; 63 мг/кг.

Содержание лития в сыворотке крови карликовых свиней после однократного и многократного (28 дней) внутривенного введения препарата Лития хлорид раствор, для внутривенного введения 4,2% (АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Россия)

Доза, мг/кг	$C_{max}$ , мкг/мл	$AUC_{0-24}$ ч×мкг/мл	$V_{ss}$ , мл/кг	MRT, ч	$T_{1/2}$ , ч	Cl, мл/кг×ч
<b>1-е введение</b>						
<b>12,6</b>	2,6±0,4	9,1±5,6	12,8±10,3	15,2±16,4	11,1±13,0	1,2±0,7
<b>29,4</b>	2,9±0,5	6,3±3,1	20,8±6,0	4,8±2,9	3,6±1,9	5,3±2,9
<b>63,0</b>	7,5±4,3	15,5±6,9	38,1±14,8	11,2±4,9	8,5±2,6	4,1±2,8
<b>28-е введение</b>						
<b>12,6</b>	11,7±21,7	9,5±8,1	9,7±6,6	9,4±12,3	7,0±9,1	1,8±1,6
<b>29,4</b>	11,5±9,2	9,0±3,4	11,7±1,9	0,7±1,5	2,0±1,7	3,5±2,7
<b>63,0</b>	14,7±20,5	15,5±9,4	23,2±9,9	5,6±3,6	5,3±3,3	5,2±3,8

# Литература

1. Laura Gfimiz Gracia, Luis Cuadros Rodriguez, Manuel Rom~n Ceba. Spectrophotometric determination of lithium with Quinizarin in drugs and serum// Talanta- 1997.-№ 44. p 75- 83
2. Nancy L. Miller, Jacques A. Durr, Allen C. Alfrey. Measurement of Endogenous Lithium Levels in Serum and Urine by Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry: A Method with Potential Clinical Applications'//ANALYTICAL BIOCHEMISTRY-1989.-№182. p 245-249.
3. Carlos Elielton do Espírito Santo, Teresa Maria de Jesus Ponte Carvalho. Determination of serum lithium: comparison between atomic emission and absorption spectrometry methods//J Bras Patol Med Lab-2014.-№50.1. p 12-19

# Спасибо за внимание!

Контакты:

[romanenko.au@doclinika.ru](mailto:romanenko.au@doclinika.ru)

[info@doclinika.ru](mailto:info@doclinika.ru)