

УДК 615.225.2.074:54-41

*Ю.В.ТИМОШИК, аспірант, В.В.ПЕТРЕНКО, д-р фармац. наук, проф.*

*Запорізький державний медичний університет*

### **ЗАСТОСУВАННЯ АЛОКСАНУ ЯК ДЕТЕКТУЮЧОГО РЕАГЕНТУ ДЛЯ АМЛОДИПІНУ БЕСИЛАТУ**

**Ключові слова:** тонкошарова хроматографія, детектуючий реагент, алоксан, амлодипіну бесилат

Одним з фармакопейних методів, який широко використовують для аналізу та контролю якості лікарських засобів, є тонкошарова хроматографія (ТШХ). Даний метод використовують для ідентифікації, кількісного визначення лікарських засобів та домішок [1, 2, 5]. Тому розширення асортименту проявних реактивів є актуальним.

© Ю.В.Тимошик, В.В.Петренко, 2009

Метою нашої роботи було вивчення можливостей застосування алоксану, який є селективним та високочутливим реагентом щодо лікарських речовин з первинною аліфатичною групою, при якісному встановленні тотожності широкого кола лікарських речовин методом ТШХ.

### Експериментальна частина

У роботі використовували фармакопейний стандартний зразок амлодипіну бесилату ДФУ (серія № 180303), розчин диметилформаміду (ДМФА) — кваліфікації ч., мурексид та алоксан — кваліфікації ч., розчинники, що відповідали вимогам аналітичної нормативної документації (ДФУ), ручний дозатор змінного об'єму («Ленпіпет», Росія), пластинки для ТШХ «Sorbfil» («Imid Ltd», Russia), що відповідали вимогам, описаним у розділі № 4.1.1. «Реактиви», витримували вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи» ДФУ [2]. Підбір систем розчинників для ТШХ проводили згідно з даними літератури та з урахуванням фізико-хімічних властивостей реагенту та лікарського препарату [4].

Раніше нами було експериментально доведено, що спектральні дослідження продукту реакції амлодипіну бесилату з алоксаном та субстанції мурексиду в ДМФА свідчать про їх повну ідентичність [5]. Тому одним із завдань було підтвердження цієї ідентичності і за допомогою хроматографічного аналізу.

На пластинки «Sorbfil», на відстані 10 мм від краю, наносили за допомогою ручного дозатора по 1 мкм розчинів продукту реакції амлодипіну бесилату з алоксаном та мурексиду з відстанню не менше ніж 15 мм між пробами. Хроматографування проводили в герметично закритих камерах, насичених протягом години при температурі від 20 до 25 °С, у захищеному від прямих сонячних променів місці. Довжина шляху рухомої фази — 10 см. Хроматограми висушували при температурі 98–100 °С. Плями аналізували візуально у видимому та фільтрованому УФ-світлі. Значення величини утримування  $R_f \cdot 100$  наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Значення величини  $R_f \cdot 100$  для продукту реакції алоксану з амлодипіну бесилатом

| Система                                       | Мурексид | Продукт реакції | Забарвлення    |                |
|---|----------|-----------------|----------------|----------------|
|   |          |                 | денне          | УФ             |
| Н-бутанол — оцтова кислота — вода (4:1:1)     | 39–40    | 39–40           | Оранжеве       | Оранжеве       |
| Ізопропанол — оцтова кислота — вода (1,5:2:3) | 70       | 70              | —//—           | —//—           |
| Метанол — вода (7:3)                          | 54–55    | 55              | —//—           | —//—           |
| Етанол — оцтова кислота — вода (5:3:2)        | 64       | 64              | Темно-оранжеве | Темно-оранжеве |
| Етанол — аміловий спирт — вода (1:1:1)        | 30–31    | 29–30           | —//—           | —//—           |
| Н-пропанол — вода — оцтова кислота (75:25:5)  | 50–51    | 49–50           | —//—           | —//—           |

З даних, наведених у таблиці, видно, що хроматографічна поведінка — значення  $R_f$  і забарвлення — свідчить, що в процесі реакції алоксану з амлодипіну бесилатом утворюється амонійна сіль пурпурової кислоти — мурексид.

Розроблену методику було апробовано на фармакопейному стандартному зразку амлодипіну бесилату та використано для якісного аналізу готової лікарської форми (таблетки).

Точну наважку субстанції амлодипіну бесилату (0,03 г) розчиняли у 50 мл ДМФА. Із розведення послідовно брали 1,0, 2,0, 3,0 та 5,0 мкл розчину та наносили на пластинки «Sorbfil» на відстані 10 мм від краю. Хроматографування проводили в декількох розчинниках за наведеною вище методикою. Одержані хроматограми висушували та обприскували 5% розчином алоксану у ДМФА. Плями виявлялися через 1,5–5 хв при температурі 98–100 °С і мали рожеве чи оранжеве забарвлення (залежно від системи). Як свідчать результати досліджень, доцільним є використання 3 мкл розчину амлодипіну бесилату. Експериментально було встановлено межу виявлення даної субстанції, яка становить  $6 \cdot 10^{-2}$  мкг.

## Якісне визначення амлодипіну бесилату в таблетках

Для аналізу використовували таблетки «Амлодипін-Здоров'я» по 5 мг. (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків, серія 71108). Таблетки, що аналізувалися, розтирали у порошок. Наважку таблеткової маси розчиняли у ДМФА, перемішували, фільтрували. Перші порції фільтрату відкидали. З мкл даного розчину наносили на пластинку, паралельно на відстані 15 мм наносили стандартний розчин та проводили аналіз за вищенаведеною методикою. Одержану пляму випробуваного розчину порівнювали візуально з відповідною плямою стандартного розчину, порівнюючи забарвлення, розмір та величину утримування. Також розраховували величину  $R_s$ , яка являє собою відношення величини утримування випробуваного розчину  $R_f$  до величини  $R_f$  стандартного розчину. Результати проведених досліджень наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Значення  $R_s$  при виявленні лікарських речовин в їх лікарських формах

| Лікарська форма               | Системи |      |      |      |      |      |
|-------------------------------|---------|------|------|------|------|------|
|                               | 1       | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    |
| Таблетки Амлодипін – Здоров'я | 0,99    | 1,06 | 0,95 | 0,99 | 1,00 | 0,99 |

Системи для хроматографування: 1 – етанол – оцтова кислота – вода (5:3:2); 2 – метанол – вода (7:3); 3 – пропанол – 1 – вода – оцтова кислота (75:25:5); 4 – пропанол – 1 – ацетон – вода (5:2:2); 5 – 15 % оцтова кислота; 6 – 2 % оцтова кислота.

## Висновки

1. Встановлено, що алоксан є чутливим детектуючим реагентом для амлодипіну бесилату.
2. Показано можливість застосування опрацьованої методики для виявлення амлодипіну бесилату в готових лікарських формах.
3. Підтверджено повну ідентичність продукту реакції алоксану з амлодипіну бесилатом та мурексиду.

1. Беликов В.Г. // Фармація. – 1982. – № 4. – С. 54–61.
2. Державна фармакопея України: Доп. 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – С. 56–100.
3. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография / Пер. с англ. – М., 1981. – Т. 1. – С. 120–460.
4. Ошкая В.П. Нингидриновые реакции. – Рига: Зинанте, 1974. – С. 104–112.
5. Тимошик Ю.В., Петренко В.В. // Фармац. журн. – 2008. – № 6. – С. 62–67.
6. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика): В 2 т. – М.: Высш. шк., 2001. – Т. 1. – С. 278.

Надійшла до редакції 21.04.2009.

Ю.В.Тимошик, В.В.Петренко

## ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛОКСАНА КАК ДЕТЕКТИРУЮЩЕГО РЕАГЕНТА ДЛЯ АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТА

**Ключевые слова:** тонкослойная хроматография, детектирующий реагент, алоксан, амлодипина бесилат

Изучена возможность применения алоксана в качестве детектирующего реагента для амлодипина бесилата.

J.V.Timoshik, V.V.Petrenko

## APPLICATION ALOXANUM AS DETECTING REAGENT FOR AMLODIPINUM BESYLATUM

**Key words:** thin – layer chromatography, detecting reagent, aloxanum, amlodipinum besylatum

## SUMMARY

Propose aloxanum as detecting reagent in thin – layer chromatography of the amlodipinum besylatum.