



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **116101** (13) **U**  
(51) МПК (2017.01)

**G01N 30/00**

**G01N 30/02** (2006.01)

**B01D 15/08** (2006.01)

**B01D 15/14** (2006.01)

**A61K 31/4422** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: <b>u 2016 11244</b>	(72) Винахідник(и): <b>Логойда Лілія Святославівна (UA), Коробко Дмитро Борисович (UA), Коваленко Сергій Іванович (UA)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>07.11.2016</b>	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: <b>10.05.2017</b>	(73) Власник(и): <b>ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ", вул. Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001 (UA)</b>
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.05.2017, Бюл.№ 9</b>	

## (54) СПОСІБ ХРОМАТОГРАФІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АМЛОДИПІНУ В ТАБЛЕТКАХ

### (57) Реферат:

Спосіб хроматографічного визначення кількісного вмісту амлодипіну в таблетках включає приготування аналітичного та стандартного розчину з подальшим його хроматографуванням і розрахунком кількісного вмісту амлодипіну. При цьому приготування аналітичного розчину проводять шляхом розчинення таблеткової маси амлодипіну в суміші вода Р - ацетонітрил Р (1:1), з використанням хроматографічної колонки Ascentis C18 розміром 4,6×150 мм, з розміром часток 5 мкм та детектування за довжини хвилі 237 нм.

UA 116101 U



Корисна модель належить до фармації, зокрема до способів фармацевтичного аналізу, а саме до контролю якості лікарських форм промислового виробництва, які містять амлодипін.

За даними літератури кількісне визначення амлодипіну можна визначати екстракційно-фотометричними методами та методами рідинної хроматографії, які характеризуються складністю пробопідготовки та довготривалістю аналізу [1].

До аналогів заявленого способу хроматографічного визначення амлодипіну можна віднести наступний спосіб кількісного визначення амлодипіну [2]:

Аналітичний розчин препарату: точну наважку таблеткової маси, що відповідає 50 мг амлодипіну, розчиняють у 50 мл рухомої фази, додають 300 мл рухомої фази, струшують протягом 30 хв. і доводять об'єм розчину рухомою фазою до 500 мл. Фільтрують крізь мембранний фільтр, відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Стандартний розчин: 0,02 мг/мл фармакопейного стандартного зразку (ФСЗ) амлодипіну бесилату розчиняють у рухомій фазі.

Згідно з даним аналогом заявленого способу, використовуються наступні хроматографічні умови: хроматографічна колонка категорії L1 (з нерухомою фазою C18); рухома фаза - буферний розчин: ацетонітрил: метанол у співвідношенні (50:15:35); довжина хвилі - 237 нм; швидкість потоку - 1 мл/хв.

Основним недоліком даного методу можна вважати достатньо тривалий час від початку хроматографування до виходу активного фармацевтичного інгредієнта та довготривалість пробопідготовки.

Задача корисної моделі полягає у створенні простого способу кількісного визначення амлодипіну в таблетках, використовуючи умови ізократичного елювання з бінарною рухомою фазою (суміш ацетонітрилу та 0,1 % розчину кислоти трифтороцтової) для досягнення оптимальної симетрії піка активного фармацевтичного інгредієнта, та колонку Ascentis C18, яка є класичною колонкою з оберненою фазою й має високу площу поверхні та стабільність фази. Це зменшує час хроматографування і кількість використовуваної рухомої фази, що відповідно знижує витрати на аналіз та, водночас, забезпечує необхідну специфічність, точність і відтворюваність результатів під час проведення контролю якості.

Поставлена задача вирішується таким чином, що спосіб хроматографічного визначення кількісного вмісту амлодипіну у таблетках включає приготування аналітичного та стандартного розчину з подальшим його хроматографуванням і розрахунком кількісного вмісту амлодипіну. Згідно з корисною моделлю передбачено, що приготування аналітичного розчину проводять шляхом розчинення таблеткової маси амлодипіну у розчиннику (суміш вода Р - ацетонітрил Р (1:1)), використовують хроматографічну колонку Ascentis C18 розміром 4,6×150 мм, з розміром часток 5 мкм та детектування здійснюють за довжини хвилі 237 нм.

Всі параметри заявленого способу визначені дослідним методом. Придатність заявленої методики підтверджується валідаційними характеристиками, які визначаються згідно з вимогами ДФУ [3].

Заявлений спосіб здійснюється наступним чином.

Аналітичний розчин препарату: точну наважку порошку розтертих таблеток, еквівалентну 10 мг амлодипіну, поміщають у мірну колбу ємністю 100 мл, додають 70 мл розчинника (суміш вода Р - ацетонітрил Р (1:1)), витримують на УЗ-бані протягом 15 хв. Розчин охолоджують та доводять об'єм тим же розчинником до 100,0 мл. Фільтрують крізь мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Стандартний розчин: 27,7 мг (точна наважка) ФСЗ амлодипіну бесилату розчиняють у мірній колбі ємністю 50 мл і доводять об'єм розчинником (суміш вода Р - ацетонітрил Р (1:1)) до 50,0 мл 5,0 мл отриманого розчину доводять тим самим розчинником до 20,0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором за таких умов:

- колонка Ascentis C18 розміром 4,6×150 мм, з розміром часток 5 мкм;
- рухома фаза: ацетонітрил Р - 0,1 % розчин кислоти трифтороцтової Р (40:60);
- швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв.;
- температура колонки: 30 °С;
- детектування за довжини хвилі: 237 нм;
- об'єм проби, що вводиться: 5 мкл.

Хроматографують розчин порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- ефективність хроматографічної колонки, обчислена за піком амлодипіну, має бути не менше 3000 теоретичних тарілок;

- відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піка амлодипіну, має бути не більше 1,0 %.

Хроматографують випробовуваний розчин.

У порівнянні з аналогічними способами, запропонований спосіб характеризується рядом переваг: підібрана більш проста пробопідготовка та розчинники, що дозволяє спростити проведення дослідів та зменшити час і витрати на аналіз. Рухома фаза та хроматографічна колонка Ascentis C18 підібрані таким чином, що час утримування амлодипіну становить близько 4,5 хв.

Для запропонованого способу кількісного визначення проведено вивчення наступних метрологічних характеристик: збіжність, прецизійність, правильність, лінійність. Отримані валідаційні характеристики узгоджені з критеріями відповідності, згідно з вимогами ДФУ.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1

Для дослідження заявленого способу було вивчено лінійність. Оцінка лінійності проводилася на всьому діапазоні застосування методу з використанням стандартної процедури [4, 5]. Дослідження залежності площі піку від концентрації проводили з використанням модельних розчинів зразків. Отримані результати були статистично оброблені методом найменших квадратів відповідно до вимог ДФУ. Для кожного з випробовуваних розчинів розраховували середнє значення площі піку. Отримані результати були оброблені за допомогою методу найменших квадратів для рівняння  $y=mx+b$  та метрологічні характеристики представлені на кресленні.

На кресленні зображений графік залежності площі піку від концентрації в умовах ВЕРХ визначення амлодипіну в таблетках і метрологічні характеристики лінійності.

Дані, отримані у результаті вивчення валідаційної характеристики лінійності, характеризуються їх відповідністю до критеріїв прийнятності заявленого способу.

Приклад 2

Для дослідження заявленого способу було вивчено збіжність і прецизійність. Оцінка збіжності і прецизійності проводилася методом "введено-знайдено" на стандартних розчинах амлодипіну [4-7]. Модельні розчини готували відповідно до методики, повністю повторюючи процедуру, описану для приготування випробовуваного розчину. По двох розчинах порівняння для кожного аналізу будували калібрувальний графік (level 1-2, враховуючи всі паралельні інжекції і вказуючи відповідну концентрацію розчинів порівняння), що проходить через нуль. За калібрувальним графіком для кожного аналізу розраховували відповідну концентрацію модельного розчину. Дані розрахунків представлені у таблиці.

Таблиця

Результати кількісного визначення амлодипіну методом ВЕРХ

Розчини	Введено (концентрація розчину), мг/мл	Знайдено (концентрація розчин), мг/мл	Співвідношення знайденого для введеного, Z, %
RS1	0,0815	-	-
RS2	0,0835	-	-
MS 70 %	0,0573	0,0583	101,7
MS 100 %	0,0810	0,0813	100,4
MS 130 %	0,1048	0,1062	101,3
Середнє значення			100,8
Критичне значення для результатів збіжності $\Delta z \% \leq 3,2$			виконується
Критерій статистичної значущості систематичної похибки $\delta\% = \left  \bar{Z} - 100 \right  \leq \Delta_z / \sqrt{n}$	$\leq 0,20$	виконується	
Загальний висновок про методику		Коректна	

Дані, отримані у результаті вивчення валідаційних характеристик збіжності і прецизійності, характеризуються їх відповідністю до критеріїв прийнятності заявленого способу.

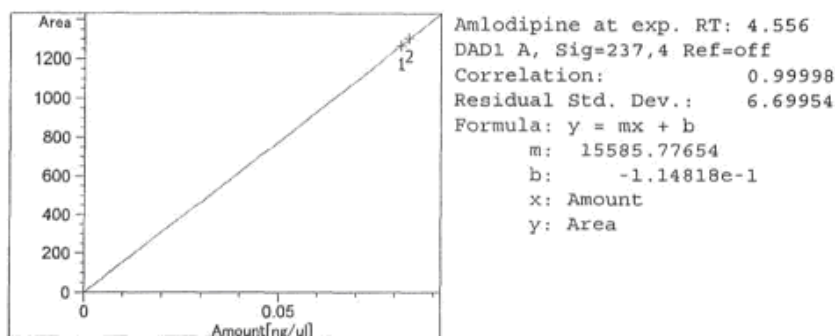
Таким чином, заявлений спосіб хроматографічного визначення амлодипіну в таблетках відповідає вимогам ДФУ, є простим, швидким, економічним, доступним і може бути використаний для аналізу якості в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів.

Джерела інформації:

1. Logoyda L. Development and validation of new methods of analysis for the determination of different natural and synthetic original active pharmaceutical ingredients in medicines. Duphat 2015; 48.
2. "United States Pharmacopoeia (USP). Medicare Prescription Drug Benefit Model Guidelines Source Information", www.nlm.nih.gov.
3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". - 2-е вид. - Харків: Державне підприємство "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2014. - Т. 2. - 724 с.
4. Logoyda L. Validation of chromatographic methods of analysis for the determination of active pharmaceutical ingredients in different medicines. PharmaSchool association for pharmaceutical development and scientific research 2016; 34.
5. Liliya Logoyda. Validation of the methods for the determination of amlodipine in medicines / Liliya Logoyda, Adebajo Teophilus, Nadya Zarivna, Nataliya Gorlachuk // Duphat: Dubai International Convention & Exhibition Centre. - Dubai, UAE. - 2016 (15-17 march). - P. 344.
6. Kondratova Y., Adebayo T., Logoyda L., Korobko D., Berdey I., Kuchmerovska T. Development of the methodology of the chromatographic determination of amlodipine in medicines Int. J. Res. Ayurveda Pharm. Jul-Aug 2016. - 7(4). - 32-35.
7. ICH Topic Q2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and methodology.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб хроматографічного визначення кількісного вмісту амлодипіну в таблетках, що включає приготування аналітичного та стандартного розчину з подальшим його хроматографуванням і розрахунком кількісного вмісту амлодипіну, який **відрізняється** тим, що приготування аналітичного розчину проводять шляхом розчинення таблеткової маси амлодипіну в суміші вода Р - ацетонітрил Р (1:1), з використанням хроматографічної колонки Ascentis C18 розміром 4,6×150 мм, з розміром часток 5 мкм та детектування за довжини хвилі 237 нм.



Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601