

УДК 543.544.5:615.074

**ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ СОВМЕСТНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
АМЛОДИПИНА И АТОРВАСТАТИНА И ИХ ПРИМЕСЕЙ  
В КОМБИНИРОВАННОМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ ПРЕПАРАТЕ**

Грецкая М.А., Трухачева Т.В.

*РУП «Белмедпрепараты», г. Минск*

Повышенное кровяное давление – (АГ) и метаболические нарушения, в частности, гиперлипидемия – два фактора, влияющие на развитие серьезных нарушений сердечно-сосудистой системы. Нередко артериальная гипертензия и гиперлипидемия сочетаются, и, тогда, риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы резко возрастает. Подходящая комбинированная антигипертензивная и гиполипидемическая терапия значительно снижает частоту возникновения нарушений. Антигипертензивная эффективность амлодипина и

липидоснижающая эффективность аторвастатина хорошо установлены, что является основанием для их комбинированного приема. Однако, необходимость принимать несколько препаратов одновременно снижает приверженность пациентов к лечению, поэтому, разработка комбинированных препаратов уже давно стала основным направлением работы компаний, специализирующихся на производстве гипотензивных препаратов. На РУП «Белмедпрепараты» было разработано генерическое лекарственное средство, содержащее амлодипин и аторвастатин, эффективно воздействующее на оба ключевых фактора риска развития сердечно-сосудистых нарушений.

С целью стандартизации лекарственного препарата разработана хроматографическая методика одновременного определения содержания амлодипина, аторвастатина и достоверной оценки содержания сопутствующих примесей.

Разделение проведено в условиях: колонка – Zorbax Eclipse Plus C18 (5 мкм), размером 250×4,6мм; подвижная фаза – со скоростью 1,5 мл/мин смесь 50 мМ КН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> рН 3,5: метанол: ацетонитрил (40:40:20); детектирование – 237 нм.

Проведена валидация разработанной методики количественного определения амлодипина и аторвастатина в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь [1], в результате которой были проверены следующие валидационные характеристики: специфичность (доказано отсутствие влияния плацебо), линейность, повторяемость и правильность. Результаты, полученные в ходе валидации, приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Валидационные характеристики методики

Валидационные характеристики		Полученные результаты
Линейность	Амлодипин	$r^2 \geq 0,999$ (0,005 – 0,2 мг/мл)
	Аторвастатин	$r^2 \geq 0,999$ (0,01 – 0,2 мг/мл)
Предел количественного определения	Амлодипин	0,02 мг/мл
	Аторвастатин	0,04 мг/мл
Правильность	Амлодипин	процент восстановления: 98,3 - 101,4%
	Аторвастатин	процент восстановления: 100,6 - 101,8%
Прецизионность	Амлодипин	RSD 0,6%
	Аторвастатин	RSD 0,6%
Внутрилабораторная прецизионность	Амлодипин	RSD 1,1%
	Аторвастатин	RSD 1,1%

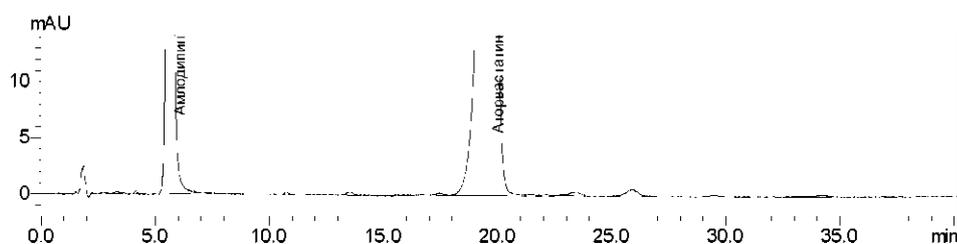


Рисунок 1 – Хроматограмма свежеприготовленного испытуемого

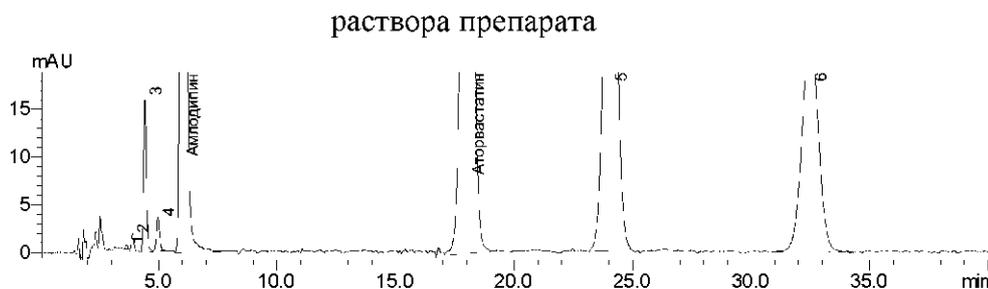


Рисунок 2 – Хроматограмма испытуемого раствора, подвергнутого щелочному гидролизу 1М NaOH 2 часа. 1-4 – продукты деструкции амлодипина 5,6 – продукты деструкции аторвастатина

Исследована специфичность методики определения содержания сопутствующих примесей и продуктов деградации в препарате. Посредством загрязнения препарата продуктами принудительной деградации (стресс-воздействия) доказана возможность разделения примесей друг от друга и от действующих компонентов. Определен предел детектирования методики, он составил 0,005 мг/мл для амлодипина и 0,01 мг/мл для аторвастатина.

При помощи разработанной методики проведено изучение стабильности препарата «Статинам, таблетки покрытые оболочкой 5 мг/ 10 мг и 10 мг/мг» при естественном хранении и при ускоренных условиях хранения.

В тех же хроматографических условиях удалось определить количество амлодипина и аторвастатина, перешедшее в раствор при выполнении теста «Растворение». Эта методика также была отвалидирована и использована для оценки сравнительной кинетики растворения *in vitro* разработанного лекарственного средства и оригинального препарата.

#### Литература:

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т.1. 5.3.3. Валидация аналитических методик испытаний. / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. Г.В. Годовальникова – МН.: «Минский государственный ПТК полиграфии, 2006. – С. 538-548.

#### ANALYTICAL METHOD VALIDATION OF SIMULTANEOUS DETERMINATION OF ATORVASTATIN, AMLODIPIN AND RELATED SUBSTANCES IN TABLET DOSAGE FORM BY RP-HPLC

Gretskaya M.A., Trukhachova T.V.

*A precise and accurate isocratic reversed-phase HPLC method was developed and validated for the simultaneous determination of Atorvastatin (AT), Amlodipine (AMI) and related substances in tablet dosage form. The method has show adequate separation AT, AMI, from their associated impurities and their degradation products. Degradation products produced as a result of stress studies did not interfere with the detection of AT and AMI, and assay can thus be considered stability-indicating.*