

¹Семак И. В., ²Алексеев Н. А., ¹Малюшкова Е. В., ¹Жарская С. М.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК СОРБЦИОННОГО ВЫДЕЛЕНИЯ И ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В БИОСРЕДАХ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

¹ Белорусский государственный университет, г. Минск

² Унитарное предприятие «Минскинтеркапс», Республика Беларусь

Одним из путей повышения приверженности пациента при лечении многих, в том числе хронических заболеваний, является применение комбинированных лекарственных препаратов, содержащих два и более действующих вещества (например, комбинации ингибиторов АПФ и диуретиков, различных НПВС и антиаллергических препаратов, статинов и ингибиторов кальциевых каналов и др.). В связи с расширением спектра импортозамещающих лекарств и выходом отечественных фармпредприятий на внешний рынок потребность в биоэквивалентных испытаниях такого рода препаратов увеличивается с каждым годом. В отличие от монопрепаратов изучение сравнительной фармакокинетики комбинированных лекарственных средств является сложной аналитической задачей. Это обусловлено различием химических свойств как лекарств, входящих в состав препарата, так и их метаболитов, что осложняет их одновременное определение. При оценке биоэквивалентности комбинированного препарата определение лекарственных веществ и их метаболитов проводится с использованием разных аналитических методик, что увеличивает затраты на выполнение исследований. В связи с этим разработка универсальных методик одновременной количественной оценки соединений с различными физико-химическими свойствами представляет значительный интерес.

Исследования проводились с использованием верифицированных стандартных образцов (стандарты EP, USP и др.), сорбентов для твердофазной экстракции (ТФЭ) различной полярности (Chromabond, Macherey-Nagel, Германия). Хромато-масс-спектрометрический анализ (LCMS) выполнялся на оборудовании компании Shimadzu (LCMS 8030). Установлено, что сочетание ТФЭ на универсальных сорбентах (ChromabondC18-Hydra, C8, HRX и др.) позволяет с высокими степенями извлечения (при подборе оптимальной pH водной фазы для биосред) выделять как основные (амлодипин), кислотные (гидрохлоротиазид, парацетамол, ибупрофен, аторвастатин и его метаболиты), так и амфолиты (рамиприл, рамиприлат, эналаприл и др.). Выбраны оптимальные условия разделения данных веществ на хроматографических колонках различной полярности. Применение LCMS (SIM или MRM режимы) позволяет без дополнительных стадий концентрирования и очистки извлечений проводить рутинные измерения концентраций аналитов на уровнях до 0,05 нг/мл (аторвастатин и его гидрокси-метаболиты). При анализе рамиприла и гидрохлоротиазида использовано последовательное переключение полярности ионизации — для анализа рамиприла, рамиприлата использована положительная ионизация с образованием ионов $[M+H]^+$, для гидрохлоротиазида — отрицательная с образованием $[M-H]^-$, что обеспечивало лучшую селективность определения. Разработанные и валидированные методи-

ки применены для изучения сравнительной биодоступности комбинированных лекарственных препаратов.