

УДК 543.422.3:613.6:661.12

Т. П. Крымская¹, Д. В. Чеботкова¹, С. А. Ламоткин²

¹Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии,
эпидемиологии, вирусологии и микробиологии

²Белорусский государственный технологический университет

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТА В ВОЗДУХЕ МЕТОДОМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Разработан простой, точный и аккуратный спектрофотометрический метод оценки массовой концентрации амлодипина бесилата в воздухе фармацевтических предприятий. Методика измерений предназначена для применения органами и учреждениями, осуществляющими государственный санитарный надзор, контроль за безопасностью организации труда при производстве лекарственных средств на основе амлодипина бесилата. Данную фармацевтическую субстанцию выпускают в виде препаратов типа «Амлодипин» (производитель СООО «Лекфарм», Беларусь), «Амлодипин» (производитель MaxPharma Baltija, Литва), «Кардилопин» (производитель Egis, Венгрия), «Норваск» (производитель Pfizer, США), «Стамло» (производитель Dr. Reddy's, Индия) и др. Вещество относится к 1-му классу опасности, его предельно допустимая концентрация составляет 0,10 мг/м³. Контроль фармацевтической субстанции амлодипина бесилата в воздухе рабочей зоны должен обеспечивать определение концентрации не менее 0,05 мг/м³. Метод основан на концентрировании амлодипина бесилата из воздуха на фильтры АФА-ВП, экстракции его с фильтров метанолом, концентрировании экстракта путем полного удаления метанола, растворении сухого остатка метанолом и последующем количественном определении спектрофотометрическим методом при длине волны 360 нм в кварцевых кюветках с толщиной слоя 1 см. Диапазон измеряемых концентраций амлодипина бесилата в воздухе рабочей зоны составляет от 0,05 до 1,20 мг/м³ при отборе объема воздуха, зависящего от предполагаемой концентрации определяемого вещества в воздухе рабочей зоны. Установлены следующие метрологические характеристики методики определения: предел повторяемости $r = 13\%$, предел промежуточной прецизионности $R_{I(TO)} = 24\%$, расширенная неопределенность $U = 16\%$ при доверительной вероятности $P = 0,95$ и коэффициенте охвата $k = 2$.

Ключевые слова: амлодипин бесилат, спектрофотометрия, воздух рабочей зоны, антагонист кальциевых каналов.

Для цитирования: Крымская Т. П., Чеботкова Д. В., Ламоткин С. А. Разработка методики количественного определения амлодипина бесилата в воздухе методом спектрофотометрии // Труды БГТУ. Сер. 2, Химические технологии, биотехнологии, геоэкология. 2025. № 1 (289). С. 80–86.

DOI: 10.52065/2520-2669-2025-289-10.

T. P. Krymskaya¹, D. V. Chebotkova¹, S. A. Lamotkin²

¹Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology

²Belarusian State Technological University

DEVELOPMENT OF A TECHNIQUE FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF AMLODIPINE BESYLATE IN AIR BY SPECTROPHOTOMETRY

A simple, accurate and precise spectrophotometric method for assessing the mass concentration of amlodipine besylate in the air of pharmaceutical enterprises has been developed. The measurement technique is intended for use by bodies and institutions implementing state sanitary supervision and control over labor safety during production of amlodipine besylate-based drugs. This pharmaceutical substance is produced in the form of drugs such as “Amlodipine” (manufacturer SOOO “Lekpharm”, Belarus), “Amlodipine” (manufacturer “MaxPharma Baltija”, Lithuania), “Cardilopin” (manufacturer “Egis”, Hungary), “Norvask” (manufacturer “Pfizer”, USA), “Stamlo” (manufacturer “Dr. Reddy's”, India) and etc. The substance belongs to the 1st hazard class, the maximum permissible concentration is 0.10 mg/m³. Control of the pharmaceutical substance amlodipine besylate in the air of the working area should ensure the determination

of a concentration of at least 0.05 mg/m^3 . The method is based on concentrating amlodipine besylate from the air onto AFA-VP filters, extracting it from the filters with methanol, concentrating the extract by completely removing methanol, dissolving the dry residue with methanol and subsequent quantitative determination by spectrophotometry at a wavelength of 360 nm in quartz cuvettes with a layer thickness of 1 cm. The range of measured concentrations of amlodipine besylate in the air of the working area is from 0.05 to 1.20 mg/m^3 , with sampling of the air volume depending on the expected concentration of the substance being determined in the air of the working area. The following metrological characteristics of the determination method were established: repeatability limit $r = 13\%$, intermediate precision limit $R_{I(TO)} = 24\%$, expanded uncertainty $U = 16\%$ with a confidence probability of $P = 0.95$ and a coverage factor of $k = 2$.

Keywords: amlodipine besylate, spectrophotometry, working area air, calcium channel antagonist.

For citation: Krymskaya T. P., Chebotkova D. V., Lamotkin S. A. Development of a technique for the quantitative determination of amlodipine besylate in air by spectrophotometry. *Proceedings of BSTU, issue 2, Chemical Engineering, Biotechnologies, Geoecology*, 2025, no. 1 (289), pp. 80–86 (In Russian).

DOI: 10.52065/2520-2669-2025-289-10.

Введение. Амлодипина бесилат по химическому строению представляет собой 5-метил-3-этил-4-(4RS)-2-[(2-аминоэтокс)метил]-6-метил-4-(2-хлорфенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата бензолсульфонат [1]. Он ингибирует поступление внеклеточного Ca^{2+} в периферические гладкие и сердечные мышцы путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы. Используется в основном как антигипертензивное и антиангинальное средство. Является более эффективным при лечении вариантной стенокардии, чем β -блокаторы, поскольку предотвращает и устраняет коронарные спазмы, что приводит к увеличению кровотока и снабжению миокарда кислородом [2, 3].

Другие представители класса включают нимодипин, нифедипин, флунидипин и нитрендипин. Амлодипин и представители его класса светочувствительны, а также лабильны к деградации в кислой и щелочной среде. Эти препараты также сильно деградируют при термическом стрессе, и, следовательно, их терапевтическая эффективность снижается [4, 5].

В литературе описан ряд методов количественного определения амлодипина бесилата, среди которых представлены хроматографические [6–11], электрохимические [12–16] и спектрофотометрические [17–22] методы. В спектрофотометрических методах количественного определения амлодипина бесилата в видимой области спектра используются различные химические реакции, среди которых преобладают окислительно-восстановительные реакции и реакции комплексообразования с переносом заряда. Также описано несколько спектрофотометрических методов количественного определения амлодипина бесилата в лекарственных формах с использованием в качестве цветного реагента 1,2-нафтохинон-4-сульфоната натрия [23].

Фармацевтическая субстанция амлодипина бесилата по степени воздействия на организм относится к 1-му классу опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». Основные

возможные побочные действия амлодипина бесилата следующие: артралгия, судороги мышц, миалгия, тошнота, ринит, диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, дерматит, аллергические реакции и другие побочные эффекты. Предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны составляет $0,1 \text{ мг/м}^3$ [24]. Оказывая негативное воздействие на здоровье людей, которые занимаются разработкой, анализом и производством данной фармацевтической субстанции, необходим контроль состояния воздушной среды при производстве данного лекарственного средства.

Основная часть. Анализ литературных источников показал, что были разработаны различные аналитические методы для анализа амлодипина бесилата, включая спектрофотометрию, высокоэффективную жидкостную хроматографию, тонкослойную хроматографию, газовую хроматографию с масс-детектированием, флуоресцентным детектированием, амперометрическим детектированием и хеометрическим. Однако метрологически аттестованная методика определения амлодипина бесилата в воздухе рабочей зоны в Республике Беларусь отсутствует, и разработка данной методики является актуальной.

Цель работы – разработка методики определения амлодипина бесилата в воздухе рабочей зоны спектрофотометрическим методом.

Материалы и методы исследования. Средства измерений: спектрофотометр Cary 60 (Agilent Technologies, США); аналитические весы AS220/X; термोगигрометр ИВА-6Н; дозаторы Scorex Асура на различные объемы.

Реактивы и материалы: амлодипина бесилат с массовой долей основного вещества не менее 97,0%; метанол для ВЭЖХ; аналитические аэрозольные фильтры АФА-ВП-20-1.

Основной раствор амлодипина бесилата с концентрацией 250 мкг/см^3 . Взвешивают в бюксе $0,025 \text{ г}$ амлодипина бесилата с точностью до $\pm 0,0005 \text{ г}$. Навеску количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 см^3 , добавляют от 60 до 70 см^3 метилового спирта. Колбу аккуратно встряхивают до полного растворения вещества,

а затем доводят до метки метиловым спиртом. Концентрация раствора составляет 250 мкг/см^3 .

Результаты и выводы. Первый этап разработки заключался в определении спектральных характеристик амлодипина бесилата с учетом всех особенностей физико-химических свойств определяемого вещества. Для выбора растворителя и аналитической длины волны были приготовлены стандартные растворы фармацевтической субстанции по точной навеске в метиловом спирте, 96%-ном этиловом спирте, 0,1 М растворе соляной кислоты и воде. Спектры поглощения растворов амлодипина бесилата в диапазоне длин волн 190–1100 нм имеют одинаковые максимумы поглощения: 210, 240, 360 нм. При исследовании различных растворителей метиловый спирт оказался лучшим с точки зрения чувствительности измерения и стабильности показаний.

Были протестированы два простых и чувствительных метода определения амлодипина бесилата, описанные в литературе, в которых происходит смещение максимума поглощения вещества в более длинноволновую сторону. Один из них основан на образовании ионно-ассоциативного комплекса между определяемым веществом и кислотнo-основным красителем, бромтимоловым синим, который экстрагируют хлороформом (метод 1), второй – на образовании окрашенного продукта окислительного связывания вещества с гидрохлоридом 3-метил-2-бензотиазолинона гидразоном в присутствии сульфата церия-аммония (метод 2) [25].

Данные методы доказали свою селективность, однако являются достаточно трудоемкими для рутинного анализа. В методе 2 так же из недостатков можно выделить то, что окрашенный продукт стабилен только в течение 35 мин.

Метод определения амлодипина бесилата без проведения реакций дериватизации и образования комплекса позволяет установить присутствие фармацевтической субстанции за счет собственного светопоглощения в метиловом спирте и является преимущественным благодаря простоте и чувствительности, а также скорости и возможности применения для рутинного анализа.

Были проведены испытания на наличие коэкстрактивных веществ и изучение экстрагирующей способности растворителей. Поскольку амлодипина бесилат в воздухе рабочей зоны находится в виде мелкодисперсного аэрозоля (пыли), концентрирование из воздуха выполнялось на фильтры. В качестве фильтров использовали «синюю ленту», «красную ленту», АФА-ХП, АФА-ХА, АФА-ВП. Для моделирования загрязнения на фильтры были нанесены добавки соответствующего вещества в определенной концентрации. Фильтры измельчали и обрабатывали одним из экстрагентов: метиловым спиртом, 96%-ным этиловым спиртом и 0,1 М раствором соляной кислоты.

В результате исследования установили, что наличие коэкстрактивных веществ, вымываемых с фильтров вместе с исследуемым веществом, позволяет проводить анализ его содержания без дополнительной очистки; использование этилового и метилового спирта не привело к загрязнению раствора и достигалось максимальное извлечение вещества (более 85%); наименее загрязненными являлись аналитические аэрозольные фильтры АФА-ВП. Волокнистый материал фильтров, в котором помимо механических эффектов улавливания (инерции, седиментации, касания) и диффузии используется эффект электростатического притяжения частиц аэрозоля и пыли к заряженным волокнам фильтра, характеризуется высокой эффективностью улавливания и низким коэффициентом проскока.

Поддерживали следующие оптимальные условия спектрофотометрического анализа для количественного определения амлодипина бесилата:

- основной растворитель – метанол;
- толщина поглощающего слоя – 1 см;
- аналитическая длина волны – 360 нм, соответствующая максимуму поглощения вещества.

Подготовка пробы осуществлялась следующим образом: фильтр с отобранной пробой помещали в стеклянный бюкс, следя за тем, чтобы сторона фильтра с пробой была обращена вверх, приливали пипеткой 10 см^3 метилового спирта, аккуратно встряхивали для смачивания обеих поверхностей фильтра и оставляли на 20 мин, периодически перемешивая. Экстракцию повторяли еще раз. Полученные экстракты объединяли и переносили в колбу-концентратор, упаривали до сухого остатка на ротационном вакуумном испарителе при температуре бани не выше 40°C . Далее сухой остаток растворяли в 4 см^3 метилового спирта и измеряли оптическую плотность полученного раствора в кюветах с толщиной слоя 10 мм на спектрофотометре при длине волны 360 нм в сравнении с контрольной пробой, которую готовили одновременно и аналогично пробам.

Массовую концентрацию амлодипина бесилата определяли по предварительно построенному градуировочному графику.

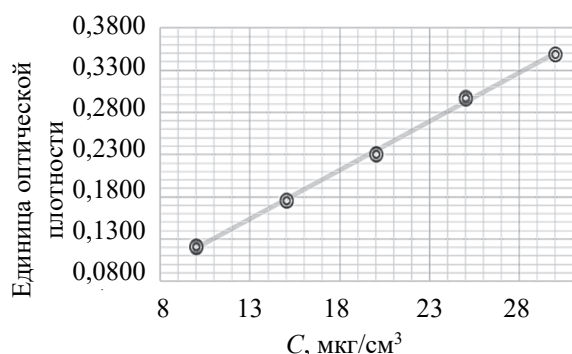
Градуировочный график подчиняется зависимости $y = 0,0115x + 0,0042$ и имеет линейную зависимость оптической плотности от массовой концентрации амлодипина бесилата в растворе в диапазоне от 10 до 30 мкг/см^3 (рисунок).

Массовую концентрацию амлодипина бесилата в воздухе рабочей зоны, X , мг/м^3 , вычисляли по формуле

$$X = \frac{C \cdot V_{\text{в}}}{V} \cdot K_{\text{Rec}},$$

где C – массовая концентрация амлодипина бесилата в пробе, найденная по градуировочному графику, мкг/см^3 ; $V_{\text{в}}$ – объем раствора пробы, см^3 ;

V – объем воздуха, отобранного для анализа и приведенного к стандартным условиям, дм^3 ; K_{Rec} – коэффициент извлечения, учитывающий потери при пробоподготовке, относительные единицы.



Калибровочная прямая, отражающая зависимость оптической плотности от массовой концентрации амброксола гидрохлорида в растворе в диапазоне от 100 до 500 мкг/см³

С учетом проведенных исследований, для достижения необходимой чувствительности методики определения амлодипина бесилата в воздухе рабочей зоны установлены следующие условия: с применением аспиратора ПУ-3Э исп. 1 («12») продолжительностью 16 мин с объемной скоростью 50 $\text{дм}^3/\text{мин}$ для диапазона от 0,05 до 0,15 $\text{мг}/\text{м}^3$, продолжительностью 5 мин с объемной скоростью 54 $\text{дм}^3/\text{мин}$ для диапазона от 0,15 до 0,45 $\text{мг}/\text{м}^3$ и продолжительностью 2 мин с объемной скоростью 50 $\text{дм}^3/\text{мин}$ для диапазона от 0,45 до 1,20 $\text{мг}/\text{м}^3$. «Проскок» вещества при этом не наблюдается. В одной точке должно быть отобрано не менее двух проб. Одновременно в качестве контрольной пробы используют чистый фильтр.

Заключение. В ходе выполненных исследований установлены оптимальные условия детектирования, разработаны условия отбора проб воздуха, проведены экспериментальные исследования по набору статистических данных для установления метрологических характеристик методики измерения фармацевтической субстанции амлодипина бесилата в воздухе рабочей зоны.

Диапазон измеряемых концентраций амлодипина бесилата в воздухе рабочей зоны варьирует от 0,05 до 1,20 $\text{мг}/\text{м}^3$. Нижний предел количественного обнаружения действующего вещества исследуемого лекарственного препарата в воздухе составляет 0,05 $\text{мг}/\text{м}^3$.

В соответствии с СТБ ИСО 5725 [26, 27] были установлены предел повторяемости и предел промежуточной прецизионности разработанной методики: предел повторяемости $r = 12\%$, предел промежуточной прецизионности $R_{I(TO)} = 24\%$, расширенная неопределенность $U = 16\%$.

Таким образом, разработана методика определения АМИ.ГМ 0095-2022 «Массовая концентрация амлодипина бесилата в воздухе рабочей зоны. Методика измерений спектрофотометрическим методом».

Методика измерений амлодипина бесилата в воздухе рабочей зоны прошла аттестацию в республиканском унитарном предприятии «Гомельский центр стандартизации, метрологии и сертификации» и утверждена директором государственного предприятия «НПЦГ».

Исследования выполнены в рамках подпрограммы 2 «Нормативно-правовая база» ГНТП «Разработка фармацевтических субстанций, лекарственных средств и нормативно-правового обеспечения фармацевтической отрасли».

Список литературы

1. Aryal S., Škalko-Basnet N. Stability of amlodipine besylate and atenolol in multicomponent tablets of mono-layer and bi-layer types // *Acta pharmaceutica*. 2008. Vol. 58, issue 3. P. 299–308. DOI: 10.2478/v10007-008-0012-5.
2. The inhibitory mechanisms of amlodipine in human vascular smooth muscle cell proliferation / Y. Z. Zhang [et al.] // *Hypertension Research*. 2000. Vol. 23. P. 403–406. DOI: 10.1291/hypres.23.403.
3. Novel mechanisms of the antiproliferative effects of amlodipine in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats / Y. V. Lai [et al.] // *Hypertension Research*. 2002. Vol. 25. P. 109–115. DOI: 10.1291/hypres.25.109.
4. Nahata M. C., Morosco R. S., Hipple T. F. Stability of amlodipine besylate in two liquid dosage forms // *Journal of the American Pharmaceutical Association (Wash)*. 1999. Vol. 39, no. 3. P. 375–377. DOI: 10.1016/s1086-5802(16)30454-5.
5. Amlodipine besylate-excipients interaction in solid dosage form / A. Abdoh [et al.] // *Pharmaceutical Development and Technology*. 2004. Vol. 9, no. 1. P. 15–24. DOI: 10.1081/pdt-120027414.
6. Kavathia A., Misra M. Development and validation of RP-HPLC and UV-spectrophotometric methods for rapid simultaneous estimation of amlodipine and benazepril in pure and fixed dose combination // *Arabian Journal of Chemistry*. 2013. Vol. 36. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.arabjc.2013.11.043.
7. Kannappan V., Mannemala S. S. Simultaneous enantioseparation and purity determination of chiral switches of amlodipine and atenolol by liquid chromatography // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2016. Vol. 120. P. 221–227. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.12.048.

8. Validated stability-indicating HPLC-DAD method of analysis for the antihypertensive triple mixture of amlodipine besylate, valsartan and hydrochlorothiazide in their tablets / R. A. Shaalan [et al.] // *Arabian Journal of Chemistry*. 2017. Vol. 10. P. 1381–1394. DOI: 10.1016/j.arabjc.2013.04.012.
9. A new, rapid, stability-indicating UPLC method for separation and determination of impurities in amlodipine besylate, valsartan and hydrochlorothiazide in their combined tablet dosage form / J. Vojta [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2015. Vol. 109. P. 36–44. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.01.059.
10. Evaluation of stability and simultaneous determination of fimasartan and amlodipine by a HPLC method in combination tablets / H. Moon [et al.] // *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 9, issue 3. P. 123–128. DOI: 10.1016/j.ajps.2014.04.002.
11. Simultaneous determination of amlodipine besylate and atorvastatin calcium in binary mixture by spectrofluorimetry and HPLC coupled with fluorescence detection / B. A. Moussa [et al.] // *Analytical Chemistry Insights*. 2013. Vol. 8. P. 107–115. DOI: 10.4137/ACI.S12921.
12. Sensitive determination of amlodipine besylate using bare/unmodified and DNA-modified screen-printed electrodes in tablets and biological fluids / M. Khairy [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2017. Vol. 239. P. 768–775. DOI: 10.1016/j.snb.2016.07.165.
13. Electroanalytical application of a boron-doped diamond electrode: Improving the simultaneous voltammetric determination of amlodipine and valsartan in urine and combined dosage forms / G. R. Mansano [et al.] // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 2015. Vol. 738. P. 188–194. DOI: 10.1016/j.jelechem.2014.11.034.
14. An improved method for simultaneous square-wave voltammetric determination of amlodipine and enalapril at multi-walled carbon nanotubes paste electrode based on effect of cationic surfactant / C. F. Valezi [et al.] // *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2014. Vol. 205. P. 234–243. DOI: 10.1016/j.snb.2014.08.078.
15. Jadon N., Jain R., Pandey A. Electrochemical analysis of amlodipine in some pharmaceutical formulations and biological fluid using disposable pencil graphite electrode // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. 2017. Vol. 788. P. 7–13. DOI: 10.1016/j.jelechem.2017.01.055.
16. Coulometric differential FFT admittance voltammetry determination of Amlodipine in pharmaceutical formulation by nano-composite electrode / P. Norouzi [et al.] // *Talanta*. 2015. Vol. 131. P. 577–584. DOI: 10.1016/j.talanta.2014.07.033.
17. Alizadeh N., Hemati F. Spectrophotometric method for the determination of amlodipine besylate in pure and dosage forms using 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane and tetracyanoethylene // *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 2014. Vol. 52, issue 1. P. 109–114. DOI: 10.1016/j.bfopcu.2014.01.003.
18. Utility of oxidation-reduction reaction for the spectrophotometric determination of amlodipine besylate / S. A. Shama [et al.] // *Arabian Journal of Chemistry*. 2009. Vol. 2, issue 1. P. 59–63. DOI: 10.1016/j.arabjc.2009.07.002.
19. Basavaiah K., Chandrashekar U., Prameela H. C. Sensitive spectrophotometric determination of amlodipine and felodipine using iron (III) and ferricyanide // *II Farmaco*. 2003. Vol. 58, issue 2. P. 141–148. DOI: 10.1016/S0014-827X(02)00018-6.
20. Rahman N., Hoda M. N. Validated spectrophotometric methods for the determination of amlodipine besylate in drug formulations using 2,3-dichloro 5,6-dicyano 1,4-benzoquinone and ascorbic acid // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2003. Vol. 31, issue 2. P. 381–392. DOI: 10.1016/S0731-7085(02)00610-6.
21. Rahman N., Azmi S. Spectrophotometric method for the determination of amlodipine besylate with ninhydrin in drug formulations // *II Farmaco*. 2001. Vol. 56, issue 10. P. 731–735. DOI: 10.1016/S0014-827X(01)01093-X.
22. Rahman N., Singh M., Hoda M. H. Application of oxidants to the spectrophotometric determination of amlodipine besylate in pharmaceutical formulations // *II Farmaco*. 2004. Vol. 59, issue 11. P. 913–919. DOI: 10.1016/j.farmac.2004.07.009.
23. Rahman N., Azmi S. N. Spectrophotometric Determination of amlodipine besylate by charge-transfer complex formation with p-chloranilic acid // *Analytical Sciences*. 2000. Vol. 16. P. 1353–1356. DOI: 10.2116/analsci.16.1353.
24. Гигиенический норматив «Показатели безопасности и безвредности микроорганизмов-продуцентов, микробных препаратов и их компонентов, вредных веществ в воздухе рабочей зоны и на кожных покровах работающих»: утв. постановлением Совета Министров Республики Беларусь, № 37, от 25 января 2021 г. URL: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100037> (дата обращения: 22.06.2024).
25. Spectrophotometric determination of amlodipine besylate in pure forms and tablets / K. Sridhar [et al.] // *Analytical Letters*. 1997. No. 30. P. 121–133. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00572.9.
26. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Ч. 2: Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений: СТБ ИСО 5725-2-2002. Минск: БелГИСС, 2003. 56 с.

27. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Ч. 4: Основные методы определения правильности стандартного метода определений: СТБ ИСО 5725-4-2002. Минск: БелГИСС, 2003. 32 с.

References

1. Aryal S., Škalko-Basnet N. Stability of amlodipine besylate and atenolol in multicomponent tablets of mono-layer and bi-layer types. *Acta pharmaceutica*, 2008, vol. 58, issue 3, pp. 299–308. DOI: 10.2478/v10007-008-0012-5.
2. Zhang Y. Z., Gao P. J., Wang X. Y., Stepin O., Marche P., Zhang Z. L., Zhu D. L. The inhibitory mechanisms of amlodipine in human vascular smooth muscle cell proliferation. *Hypertension Research*, 2000, vol. 23, pp. 403–406. DOI: 10.1291/hypres.23.403.
3. Lai Y. M., Fukuda N., Su J. Z., Suzuki R., Ikeda Y., Takagi H., Tahira Y., Kanmatsuse K. Novel mechanisms of the antiproliferative effects of amlodipine in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension Research*, 2002, vol. 25, pp. 109–115. DOI: 10.1291/hypres.25.109.
4. Nahata M. C., Morosco R. S., Hipple T. F. Stability of amlodipine besylate in two liquid dosage forms. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Wash)*, 1999, vol. 39, no. 3, pp. 375–377. DOI: 10.1016/s1086-5802(16)30454-5.
5. Abdoh A., Al-Omari M. M., Badwan A. A., Jaber A. M. Amlodipine besylate-excipients interaction in solid dosage form. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2004, vol. 9, no. 1, pp. 15–24. DOI: 10.1081/pdt-120027414.
6. Kavathia A., Misra M. Development and validation of RP-HPLC and UV-spectrophotometric methods for rapid simultaneous estimation of amlodipine and benazepril in pure and fixed dose combination. *Arabian Journal of Chemistry*, 2013, vol. 36, pp. 1–8. DOI: 10.1016/j.arabjc.2013.11.043.
7. Kannappan V., Mannemala S. S. Simultaneous enantioseparation and purity determination of chiral switches of amlodipine and atenolol by liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2016, vol. 120, pp. 221–227. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.12.048.
8. Shaalan R. A., Belal T. S., Yazbi F. A., Elonsy S. M. Validated stability-indicating HPLC-DAD method of analysis for the antihypertensive triple mixture of amlodipine besylate, valsartan and hydrochlorothiazide in their tablets. *Arabian Journal of Chemistry*, 2017, vol. 10, pp. 1381–1394. DOI: 10.1016/j.arabjc.2013.04.012.
9. Vojta J., Jedlička A., Coufal P., Janečková L. A new, rapid, stability-indicating UPLC method for separation and determination of impurities in amlodipine besylate, valsartan and hydrochlorothiazide in their combined tablet dosage form. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2015, vol. 109, pp. 36–44. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.01.059.
10. Moon H., Yousaf A., Cho K., Yong C., Kim J., Choi H. Evaluation of stability and simultaneous determination of fimasartan and amlodipine by a HPLC method in combination tablets. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014, vol. 9, issue 3, pp. 123–128. DOI: 10.1016/j.ajps.2014.04.002.
11. Moussa B. A., El-Zaher A. A., Mahrouse M. A., Ahmed M. S. Simultaneous determination of amlodipine besylate and atorvastatin calcium in binary mixture by spectrofluorimetry and HPLC coupled with fluorescence detection. *Analytical Chemistry Insights*, 2013, vol. 8, pp. 107–115. DOI: 10.4137/ACI.S12921.
12. Khairy M., Khorshed A. A., Rashwan F. A., Salah G. A., Abdel-Wadood H. M., Banks C. E. Sensitive determination of amlodipine besylate using bare/unmodified and DNA-modified screen-printed electrodes in tablets and biological fluids. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017, vol. 239, pp. 768–775. DOI: 10.1016/j.snb.2016.07.165.
13. Mansano G. R., Eisele A. P., Dall'Antonia L. H., Afonso S., Sartori E. R. Electroanalytical application of a boron-doped diamond electrode: Improving the simultaneous voltammetric determination of amlodipine and valsartan in urine and combined dosage forms. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2015, vol. 738, pp. 188–194. DOI: 10.1016/j.jelechem.2014.11.034.
14. Valezi C. F., Duarte E. H., Mansano G. R., Dall'Antonia L. H., Tarley C. R., Sartori E. R. An improved method for simultaneous square-wave voltammetric determination of amlodipine and enalapril at multi-walled carbon nanotubes paste electrode based on effect of cationic surfactant. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2014, vol. 205, pp. 234–243. DOI: 10.1016/j.snb.2014.08.078.
15. Jadon N., Jain R., Pandey A. Electrochemical analysis of amlodipine in some pharmaceutical formulations and biological fluid using disposable pencil graphite electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2017, vol. 788, pp. 7–13. DOI: 10.1016/j.jelechem.2017.01.055.
16. Norouzi P., Gupta V. K., Larijani B., Rasoolipour S., Faridbod F., Gangali M. R. Coulometric differential FFT admittance voltammetry determination of Amlodipine in pharmaceutical formulation by nanocomposite electrode. *Talanta*, 2015, vol. 131, pp. 577–584. DOI: 10.1016/j.talanta.2014.07.033.

17. Alizadeh N., Hemati F. Spectrophotometric method for the determination of amlodipine besylate in pure and dosage forms using 7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane and tetracyanoethylene. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 2014, vol. 52, issue 1, pp. 109–114. DOI: 10.1016/j.bfopcu.2014.01.003.
18. Shama S. A., Amin A. S., Mabrouk E. S., Omara H. A. Utility of oxidation-reduction reaction for the spectrophotometric determination of amlodipine besylate. *Arabian Journal of Chemistry*, 2009, vol. 2, issue 1, pp. 59–63. DOI: 10.1016/j.arabjc.2009.07.002.
19. Basavaiah K., Chandrashekar U., Prameela H. C. Sensitive spectrophotometric determination of amlodipine and felodipine using iron (III) and ferricyanide. *II Farmaco*, 2003, vol. 58, issue 2, pp. 141–148. DOI: 10.1016/S0014-827X(02)00018-6.
20. Rahman N., Hoda M. N. Validated spectrophotometric methods for the determination of amlodipine besylate in drug formulations using 2,3-dichloro 5,6-dicyano 1,4-benzoquinone and ascorbic acid. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2003, vol. 31, issue 2, pp. 381–392. DOI: 10.1016/S0731-7085(02)00610-6.
21. Rahman N., Azmi S. Spectrophotometric method for the determination of amlodipine besylate with ninhydrin in drug formulations. *II Farmaco*, 2001, vol. 56, issue 10, pp. 731–735. DOI: 10.1016/S0014-827X(01)01093-X.
22. Rahman N., Singh M., Hoda M. H. Application of oxidants to the spectrophotometric determination of amlodipine besylate in pharmaceutical formulations. *II Farmaco*, 2004, vol. 59, issue 11, pp. 913–919. DOI: 10.1016/j.farmac.2004.07.009.
23. Rahman N., Azmi S. N. Spectrophotometric determination of amlodipine besylate by charge-transfer complex formation with p-chloranilic acid. *Analytical Sciences*, 2000, vol. 16, pp. 1353–1356. DOI: 10.2116/analsci.16.1353.
24. Hygienic standard “Safety and harmlessness indicators of microorganisms-producers, microbial preparations and their components, harmful substances in the air of the working area and on the skin of workers”. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=C22100037> (accessed 22.06.2024) (In Russian).
25. Sridhar K., Sastry C., Reddy M. N., Sankar D., Srinivas K. R. Spectrophotometric determination of amlodipine besylate in pure forms and tablets. *Analytical Letters*, 1997, no. 30, pp. 121–133. DOI: 10.5958/0974-360X.2019.00572.9.
26. STB ISO 5725-2-2002. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 2. Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method. Minsk, BelGISS Publ., 2003. 56 p. (In Russian).
27. STB ISO 5725-4-2002. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 4. Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method. Minsk, BelGISS Publ., 2003. 32 p. (In Russian).

Информация об авторах

Крымская Татьяна Петровна – заведующий лабораторией хроматографических исследований. Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии (ул. Академическая, 8, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: chromatographic@rspch.by

Чеботкова Дарья Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории хроматографических исследований. Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии (ул. Академическая, 8, 220012, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: chromatographic@rspch.by

Ламоткин Сергей Александрович – кандидат химических наук, доцент кафедры физико-химических методов сертификации продукции. Белорусский государственный технологический университет (ул. Свердлова, 13а, 220006, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: jossby@rambler.ru

Information about the authors

Krymskaya Tat'yana Petrovna – Head of the Chromatographic Research Laboratory. Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology (8 Akademicheskaya str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: chromatographic@rspch.by

Chebotkova Dar'ya Viktorovna – Junior Researcher, the Chromatographic Research Laboratory. Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology (8 Akademicheskaya str., 220012, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: chromatographic@rspch.by

Lamotkin Sergey Aleksandrovich – PhD (Chemistry), Assistant Professor, the Department of Physical-Chemical Methods of Product Certification. Belarusian State Technological University (13a Sverdlova str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: jossby@rambler.ru

Поступила 20.11.2024