

Результаты и обсуждение

Результаты исследования противовоспалительной активности синтезированных соединений представлены в таблице.

Из представленных данных видно, что все синтезированные вещества по проявляемой антиэкссудативной активности превышают препарат сравнения – кетонал, тогда как индометацин – все за исключением NcQPhoAB, NcQPhmAB и NcQPhGAB. Нужно отметить, что ациклические формы проявляют меньшую активность по сравнению с циклическими, что еще раз доказывает эффективность использования производных хиназолинона-4 для поиска новых НПВС.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединение QPhGT

обладает максимальной антиэкссудативной активностью, что соответствует ранее проведенному прогнозу.

Список литературы

1. *Сернов, Л.Н.* Элементы экспериментальной фармакологии. /Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М., 2000. – 352 с.
2. *Хельтге Х.-Д.* Молекулярное моделирование: теория и практика/Х.-Д. Хельтге, В. Зиппль, Д. Роньян, Г. Фолькерс. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010 – 318 с.: ил. – (Медицинская химия).
3. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 65 No. 1 pp. 11-20, 2008.
4. E-Journal of Chemistry, 6(4), 1055-1062, 2009.
5. European Journal of Medicinal Chemistry, Volume 44, Issue 1, January, Pages 83-90, 2009.

Применение метода ВЭЖХ для анализа соединений платины в лекарственных препаратах

А.С.Осипов, П.В.Бобылев, А.А.Новак, Е.Б.Нечаева

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва

Координационные соединения платины II длительное время применяют в медицинской практике для лечения онкологических заболеваний [2]. Цисплатин (цис-изомер диаминодихлорплатины; цис-ДДП) и карбоплатин описаны в Британской и Американской Фармакопеех [3, 4]. За последние десятилетия в Российской Федерации зарегистрированы десятки лекарственных препаратов из данной фармакологической группы. Зарегистрированные лекарственные препараты производятся фармацевтическими фирмами России, Чехии, Румы-

нии, Аргентины, Индии, Германии и ряда других стран.

В нормативных документах на эти препараты, особенно регистрации конца 80-90-х годов, приведены различные методики контроля качества препаратов платины по показателям «количественное содержание» и «однородность дозирования». Однако, необходимо отметить, что в нормативных документах на эти препараты последних лет регистрации приведена унифицированная методика количественного определения, описанная в Европейской и Бри-

танской Фармакопеех. Методика основана на хроматографировании соединений платины в условиях нормально-фазовой хроматографии; сорбент колонок – аминопропилсилил силикагель, подвижная фаза – смесь ацетонитрила и воды в соотношении 87:13.

Начиная с 2000 г. в Российской Федерации регистрируются препараты оксалиплатина [4, 5]. Для определения количественного содержания оксалиплатина в лекарственных препаратах применяют различные варианты обращено-фазовой и ион-парной хроматографии. Следует отметить, что методики хроматографирования оксалиплатина на колонках с аминопропилсилил силикагелем в нормативных документах на эти препараты не приведены.

Цель. Исследование возможности применения нормально-фазовой хроматографии на колонках с аминопропилсилил силикагелем для анализа препаратов оксалиплатина, а также доказательство возможности применение этих колонок для определения примеси транс-изомера диаминодихлорплатины (транс-ДДП), поскольку содержание транс-ДДП нормируется в препаратах цисплатина.

Материалы и методы

Работа проводилась с использованием хроматографа «Agilent», серия 1100 с диодно-матричным детектором; производство Agilent Technologies (США).

Хроматографирование осуществляли на колонках: Zorbax NH2 250 × 4,6 мм (5 мкм) производства Agilent Technologies (США), Luna NH2 250 × 4,6 мм (5 мкм) производства Phenomenex (США) и Equisil APS-2 150 × 4,6 мм (3 мкм) производства Dr. Maisch GmbH (Германия). Тип сорбента всех тестируемых колонок

– аминопропилсилил силикагель.

Применяли подвижную фазу: ацетонитрил–вода (9:1), скорость потока – 1,5 мл/мин. Температура 25°C. Образцы вводили в объёме 5 мкл. Детектирование осуществляли при 220 нм и 250 нм (селективное детектирование оксалиплатина). Запись спектров поглощения от 200 до 400 нм. В работе использовали стандартные образцы цисплатина, оксалиплатина и карбоплатина Европейской Фармакопеи.

Результаты и их обсуждение

Хроматографирование на колонках Zorbax NH2 и Luna NH2 применяли для разделения транс-ДДП и цис-ДДП. Коэффициенты емкости (K'), полученные на колонке Zorbax NH2, составили: транс-ДДП – 0,47; цис-ДДП – 1,67; селективность колонки – 3,55. Значение K' анализируемых соединений на колонке Luna NH2: транс-ДДП – 0,76; цис-ДДП – 4,14; селективность сорбента колонки Luna NH2 существенно выше – 5,45. Величина K' цисплатина (цис-ДДП) на колонке Equisil APS-2 – 0,77. Значения K' для оксалиплатина составили: 3,72 – на колонке Zorbax NH2, 4,57 – на колонке Luna NH2 и 1,61 – на колонке Equisil APS-2. Величины K' для карбоплатина составили: 14,97 – на колонке Luna NH2 и 4,81 – на колонке Equisil APS-2. На основании особенностей структурной формулы карбоплатина можно предположить, что при анализе данного соединения на колонке Luna NH2 имеет место смешанный нормально-фазовый и обращено-фазовый механизм разделения. Наилучшая форма пиков анализируемых соединений была получена при хроматографировании на колонке Equisil APS-2 (рис.).

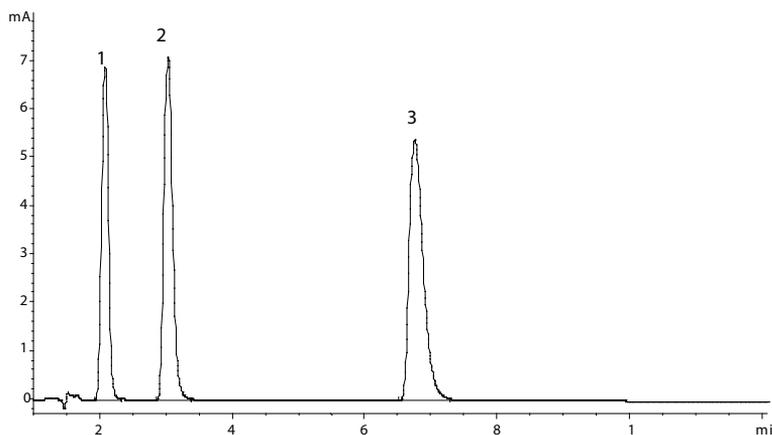


Рис.1. Хроматограмма разделения смеси стандартных образцов координационных соединений платины на колонке Equisil APS-2 150 × 4,6 мм (3 мкм). Условия анализа: подвижная фаза – ацетонитрил – вода (9:1); скорость потока – 1,5 мл/мин; детектирование при 220 нм.

1 – цисплатин, 2 – оксалиплатин, 3 – карбоплатин.

В процессе хроматографирования были записаны спектры поглощения анализируемых соединений. Цисплатин имеет максимумы поглощения 207 нм и 310 нм (существенно меньшей интенсивности). Оксалиплатин имеет два максимума поглощения 207 нм и 250 нм. При хроматографировании карбоплатина с использованием диодноматричного детектора у соединения не было обнаружено выраженных максимумов поглощения.

Выводы

1. Хроматографические колонки на основе аминопилсиллил силикагеля

могут быть использованы для анализа всех лекарственных препаратов (в том числе оксалиплатина) из группы координационных соединений платины. В ходе исследования было выявлено, что колонки весьма существенно отличаются по свойствам при анализе этих соединений.

2. Установлено, что колонка Luna NH2 обладает наибольшей селективностью к паре транс-ДДП / цис-ДДП, поэтому обладает преимуществом при анализе препаратов цисплатина.

3. Для анализа препаратов карбоплатина наиболее рационально применение колонки Equisil APS-2, поскольку позволяет значительно сократить время анализа.

Список литературы

1. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна. Т.2. С 427-429, 2000.
2. The United States Pharmacopoeia XXX ed.
3. British Pharmacopoeia 2007.
4. European Pharmacopoeia ver. 6.8.