

УДК 615.22.224:54.061/.062:547.822.1

<https://doi.org/10.24959/ubphj.17.133>

О. О. МАМІНА, В. І. КАБАЧНИЙ, Т. О. ТОМАРОВСЬКА

*Національний фармацевтичний університет*

## ВИВЧЕННЯ ТЕРМІНУ ЗБЕРІГАННЯ АМЛОДИПІНУ У БІОЛОГІЧНОМУ МАТЕРІАЛІ ПРИ ЙОГО ГНІЛЬНОМУ РОЗКЛАДАННІ

**Актуальність.** Амлодипіну бесилат належить до групи блокаторів кальцієвих каналів, похідних 1,4-дигідропіридину. Фармакологічні ефекти амлодипіну зумовлюють його ефективність у лікуванні артеріальної гіпертензії та вазоспастичної форми стенокардії. Згідно з даними літературних джерел амлодипін при передозуванні може провокувати розвиток ракових захворювань молочних залоз, бути причиною ішемії зорового нерва. Смертельні отруєння амлодипіном можуть супроводжувати передозування препарату або суїцидальні випадки. Розробка високочутливих та селективних методик дослідження амлодипіну при проведенні судово-токсикологічної експертизи біологічного матеріалу є актуальною задачею.

**Метою** дослідження є розробка алгоритму спрямованого аналізу амлодипіну у гнильному біологічному матеріалі, придатного для судово-токсикологічної експертизи та вивчення терміну зберігання досліджуваної речовини.

**Матеріали та методи.** Для дослідження використовували модельні суміші тканини печінки з амлодипіну бесилатом, які залишали на зберігання при температурі 5 °С – 1, 10, 20, 30 та 40 діб. Паралельно ставили контрольні досліді. Екстракцію речовини проводили за модифікованою методикою Стаса-Отто, очистку виконували екстракцією домішок діетиловим етером при рН 2,0-3,0 та ТШХ-методом. Амлодипін ідентифікували в біогенних екстрактах ТШХ-методом у трьох системах рухомих розчинників. Вміст речовини визначали методами спектрофотометрії в УФ-області спектра та екстракційної фотометрії.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що через добу зберігання у тканині печінки амлодипін можна ізолювати за модифікованим методом Стаса-Отто – 20,0-23,3 % ( $\bar{\epsilon} = \pm 3,01-4,87$  %,  $RSD\bar{x} = 22,32-38,84$  %). Через 20 діб зберігання при гнитті у печінці трупа можна виявити 12,97  $\pm$  5,12 % амлодипіну методом спектрофотометрії в УФ-області спектра та 12,38  $\pm$  4,68 % – методом екстракційної фотометрії. Через 30 діб виявити амлодипін можна лише при застосуванні методу спектрофотометрії в УФ-області спектра – 6,40  $\pm$  6,97 % речовини, а через 40 днів виявити амлодипін у печінці трупа при його гнитті неможливо.

**Висновки.** За результатами досліджень розроблено алгоритм спрямованого аналізу амлодипіну у гнильному біологічному матеріалі, придатного для судово-токсикологічної експертизи, та визначено термін зберігання досліджуваної речовини. Встановлено, що через 30 діб виявити амлодипін можна лише при застосуванні методу спектрофотометрії в УФ-області спектра – 6,40  $\pm$  6,97 % речовини; через 40 діб виявити амлодипін у печінці трупа при його гнитті неможливо. Розроблені методики можуть бути запропоновані для впровадження в практику роботи бюро судово-медичної експертизи і токсикологічних центрів.

**Ключові слова:** амлодипіну бесилат; біологічний матеріал при його гнильному розкладанні; термін зберігання

O. Mamina, V. Kabachny, T. Tomarovsky

### Investigation of the term of amlodipine storage in biological material in its putrefactive decomposition

**Topicality.** Amlodipine besylate belongs to the group of calcium channel blockers, derivative from 1,4-dihydropyridine. The pharmacological effects of amlodipine are the cause its effectiveness in the treatment of hypertension and the vasospastic form of stenocardia. According to the literature sources, amlodipine in case of overdose can provoke the development of breast cancer, cause ischemia of the optic nerve. Deadly poisoning with amlodipine may accompany drug overdoses or suicidal cases. The development of highly sensitive and selective methods for the study of amlodipine during forensic toxicological examination of biological material is an actual task.

**Aim.** To develop an algorithm for the direct analysis of amlodipine in putrefactive biological material suitable for forensic toxicological examination and the study of the term of storage of the test substance.

**Materials and methods.** For the study, model mixtures of liver tissue with amlodipine besylate were used, which were stored at 5 °C for 1, 10, 20, 30 and 40 days. At the same time, control experiments were put. Extraction of the substance was carried out by the modified Stas-Otto method, purification was performed by extraction of impurities with diethyl ether at a pH of 2,0-3,0 and TLC method. Amlodipine was identified in biogenic extracts by the TLC method in three mobile solvent systems. The content of the substance was determined by spectrophotometry in the UV spectral region and extraction photometry.

**Results and discussion.** It was found that after storage in the liver tissue, amlodipine can be isolated by the modified Stas-Otto method – 20.0-23.3 % ( $\bar{\epsilon} = \pm 3.01-4.87$  %,  $RSD\bar{x} = 22.32-38.84$  %). After 20 days of storage, 12.97  $\pm$  5.12 % amlodipine can be detected by decay in the liver of the corpse by spectrophotometry in the UV region of the spectrum and 12.38  $\pm$  4.68 % by extraction photometry. After 30 days, it is possible to detect amlodipine only when using spectrophotometry in the UV region of the spectrum – 6.40  $\pm$  6.97 % of the substance, and after 40 days, it is impossible to detect amlodipine in the liver of the corpse when it rot.

**Conclusions.** Based on the results of the research, an algorithm for directional analysis of amlodipine in putrefactive biological material was developed, suitable for forensic toxicological examination, and the term of storage of the test substance was studied. It was established that after 30 days, amlodipine can be detected only when spectrophotometry is used in the UV region of the spectrum –  $6.40 \pm 6.97$  % of the substance; after 40 days, it is impossible to detect amlodipine in the liver of a corpse when it is rotting. The developed methods can be proposed for introduction into the practice of the Bureau of Forensic Science, toxicological centers.

**Key words:** amlodipine besylate; biological material in its putrefactive decomposition; the term of storage

**Е. А. Мамина, В. И. Кабачный, Т. А. Томаровская**  
**Изучение периода сохраняемости амлодипина в биологическом материале при его гнилом разложении**

**Актуальность.** Амлодипина бесилат относится к группе блокаторов кальциевых каналов, производных 1,4-дигидропиридина. Фармакологические эффекты амлодипина обуславливают его эффективность при лечении артериальной гипертензии и вазоспастической формы стенокардии. Согласно данным литературных источников амлодипин при передозировке может провоцировать развитие раковых заболеваний молочных желез, быть причиной ишемии зрительного нерва. Смертельные отравления амлодипином могут сопровождать передозировки препаратом или суицидальные случаи. Разработка высокочувствительных и селективных методик исследования амлодипина при проведении судебно-токсикологической экспертизы биологического материала является актуальной задачей.

**Целью** исследования является разработка алгоритма направленного анализа амлодипина в гнилом биологическом материале, пригодного для судебно-токсикологической экспертизы, и изучение периода сохраняемости исследуемого вещества.

**Материалы и методы.** Для исследования использовали модельные смеси ткани печени с амлодипина бесилатом, которые оставляли на хранение при температуре  $5^\circ\text{C}$  – 1, 10, 20, 30 и 40 суток. Параллельно ставили контрольные опыты. Экстракцию вещества проводили по модифицированной методике Стаса-Отто, очистку выполняли экстракцией примесей диэтиловым эфиром при pH 2,0-3,0 и ТСХ-методом. Амлодипин идентифицировали в биогенных экстрактах ТСХ-методом в трех системах подвижных растворителей. Содержание вещества определяли методами спектрофотометрии в УФ-области спектра и экстракционной фотометрии.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что через сутки хранения в ткани печени амлодипин можно изолировать по модифицированному методу Стаса-Отто –  $20,0-23,3$  % ( $\bar{x} = \pm 3,01-4,87$  %,  $\text{RSD}\bar{x} = 22,32-38,84$  %). Через 20 суток хранения при гниении в печени трупа можно обнаружить  $12,97 \pm 5,12$  % амлодипина методом спектрофотометрии в УФ-области спектра и  $12,38 \pm 4,68$  % – методом экстракционной фотометрии. Через 30 суток выявить амлодипин можно только при применении метода спектрофотометрии в УФ-области спектра –  $6,40 \pm 6,97$  % вещества, а через 40 дней выявить амлодипин в печени трупа при его гниении невозможно.

**Выводы.** По результатам исследований разработан алгоритм направленного анализа амлодипина в гнилом биологическом материале, пригодный для судебно-токсикологической экспертизы, и изучен срок хранения исследуемого вещества. Установлено, что через 30 суток выявить амлодипин можно только при применении метода спектрофотометрии в УФ-области спектра –  $6,40 \pm 6,97$  % вещества; через 40 суток выявить амлодипин в печени трупа при его гниении невозможно. Разработанные методики могут быть предложены для внедрения в практику работы бюро судебно-медицинской экспертизы и токсикологических центров.

**Ключевые слова:** амлодипина бесилат; биологический материал при его гнилом разложении; период сохраняемости

### ВСТУП

Амлодипіну бесилат – 3-етил-5-метил(4RS)-2-[(2-аміно-етокси)метил]-4-(2-хлорофеніл)-6-метил-1,4-дигідропіридину-3,5-дикарбоксилату бензен-сульфонат – належить до групи блокаторів кальцієвих каналів, похідних 1,4-дигідропіридину [1, 2].

Амлодипін чинить інгібуючий вплив на скорочення гладком'язових елементів кровоносних судин та міокарда, знижує периферійний та коронарний опір, покращує коронарний кровотік, зменшує внутрішньоклітинне перевантаження кальцієм, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Фармакологічні ефекти амлодипіну зумовлюють його ефективність у лікуванні артеріальної гіпертензії та вазоспастичної форми стенокардії [1].

Амлодипін при сучасній терапії гіпертонії широко використовується сумісно з препаратами основних груп антигіпертензивних засобів: периндоприлу [3], раміприлу та лізиноприлу [4].

При застосуванні амлодипіну можливі побічні ефекти: артеріальна гіпотензія, тахікардія, головний біль, нудота, запаморочення, порушення зору, депресія. Основними проявами передозування амлодипіну є гіперглікемія, метаболічний ацидоз, порушення електролітного балансу, синусова брадикардія, колапс [1]. Згідно з даними літературних джерел амлодипін при передозуванні може провокувати розвиток ракових захворювань молочних залоз [5], бути причиною ішемії зорового нерва [6]. Смертельні отруєння амлодипіном можуть супроводжувати передозування препарату або суїцидальні випадки. Летальні дози для дітей та дорослих складають від 0,9 до 4,1 мг/кг [7, 8].

Одним з важливих етапів проведення судово-токсикологічної експертизи є дослідження гнильних органів трупів або органів ексгумованих трупів на наявність у них речовин, які могли бути причиною отруєння.

Для сучасних досліджень амлодипіну у біологічному матеріалі та лікарських формах широко використовуються високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) [9, 10] та спектрофотометрія [11], але ці методики не адаптовані до умов аналізу гнильних біологічних об'єктів.

У літературі наведені дані щодо застосування методики ізолювання амлодипіну з гнильного біологічного матеріалу сумішшю метанолу та ацетонітрилу (2 : 3). Встановлено, що через 40 діб у тканині печінки з ознаками гниття можна визначити 3,52 % препарату [12]. Ці результати необхідно враховувати при проведенні систематичних досліджень амлодипіну у біологічному матеріалі як попередні, тому що для судово-токсикологічної експертизи гнильних біологічних об'єктів рекомендовано використовувати ізолювання речовин методом Стаса-Отто – спиртом етиловим, підкисленим кислотою оксалатною [13].

**Метою** дослідження є розробка алгоритму спрямованого аналізу амлодипіну у гнильному біологічному матеріалі, придатного для судово-токсикологічної експертизи, та вивчення терміну зберігання досліджуваної речовини.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для дослідження використовували модельні суміші 10,0 г тканини печінки з 1000,0 мкг амлодипіну бесилату, а також контрольні проби, які залишали на зберігання при температурі 5 °С – 1, 10, 20, 30 та 40 діб.

**Екстракцію амлодипіну спиртом етиловим, підкисленим кислотою оксалатною**, проводили за розробленою методикою [14]: до 10,0 г модельної суміші додавали 10,0 мл 96 % спирту етилового, підкислювали 10 % спиртовим розчином кислоти оксалатної до рН 2,0-3,0 за універсальним паперовим індикатором, перемішували. Через 2-3 години контролювали рН середовища (при необхідності підкислювали 10 % спиртовим розчином кислоти оксалатної до рН 2,0-3,0) та залишали на добу при періодичному перемішуванні.

Кислу спиртову витяжку відокремлювали, а біологічний матеріал ще двічі настоювали з новими порціями 96 % спирту етилового по 10,0 мл, підкисленого 10 % розчином кислоти оксалатної до рН 2,0-3,0. Кислі спиртові витяжки об'єднували, переносили у порцелянову чашку та випаровували на водяному огрівнику (при температурі не вище 40 °С) до густоти сиропу. Сиропоподібну рідину обробляли 96 % етанолом, додаючи його по краплях, до припинення осадження білків з витяжок. Утворений осад відфільтровували, фільтр промивали етанолом. Фільтрат знову упарювали до густоти сиропу, як зазначено вище. Із сиропоподібного залишку домішки осаджували етиловим спиртом. Упарювання спиртових фільтратів і осадження домішок із сиропоподібної рідини здійснювали до припинення осаджування білків з витяжок при додаванні етилового спирту.

**Екстракційну очистку витяжки з тканини печінки проводили за наступною методикою:** до очи-

щеної від білків кислої спиртової витяжки додавали 25,0 мл води очищеної, фільтрували в ділительну лійку і тричі екстрагували біогенні домішки порціями діетилового етеру по 10,0 мл. Етерні шари відокремлювали і надалі не досліджували.

Кислу водно-спиртову витяжку підлугували 25 % розчином амонію гідроксиду до рН 7,0-7,5 і тричі екстрагували амлодипін порціями хлороформу по 10,0 мл. Хлороформні витяжки об'єднували та центрифугували впродовж 10 хв при 5000 об/хв для руйнування стійких емульсій. Хлороформні витяжки фільтрували через паперовий фільтр («червона стрічка») з 1,0 г натрію сульфату безводного, випаровували до сухого залишку, який розчиняли в метанолі, після чого кількісно переносили в мірну колбу місткістю 5,0 мл, доводили до мітки метанолом та досліджували методом ТШХ.

**ТШХ-очистку та ідентифікацію амлодипіну у витяжках** проводили за наступною методикою [15]: 1,0 мл отриманого метанольного розчину амлодипіну, який відповідав 2,0 г біологічного матеріалу, упарювали до 0,3-0,5 мл та наносили у вигляді смуги довжиною 2 см на лінію старту хроматографічної пластинки для високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ, виробництво Естонії, силікагель КСКГ, фракція 5-20 мкм, товщина шару  $130 \pm 25$  мкм, розмір пластинки 20 × 20 см). На відстані 2 см від смуги наносили в точку стандартний метанольний розчин (20,0 мкг/мл) амлодипіну. На відстані 2 см від точки, яка відповідала свідку, наносили отриману, як зазначено вище, витяжку з контрольної проби. Хроматографування проводили у камері об'ємом 500 см<sup>3</sup>, в яку вносили 50,0 мл системи органічних розчинників – хлороформ – метанол (9 : 1) з наступним насиченням камери парами розчинників не менше 30 хв; довжина пробігу фронту рухомої фази – 7 см.

Хроматографічну пластинку висушували при кімнатній температурі, після чого її частину, де знаходився свідок та витяжка з контрольної проби, проявляли найбільш чутливим реактивом Драгендорфа за Муньє (чутливість проявника – 3,0-5,0 мкг речовини у пробі);  $R_f$  амлодипіну = 0,51-0,53, домішки розташовані на лінії старту або на лінії фінішу.

**Для підтвердження результатів ідентифікації амлодипіну ТШХ-методом** застосовували хроматографічні пластинки ВЕТШХ, системи рухомих розчинників – хлороформ-ацетон-ізопропанол-25 % розчин амонію гідроксиду (7 : 7 : 7 : 2),  $R_f$  амлодипіну = 0,55-0,57 та хлороформ-ацетон-25 % розчин амонію гідроксиду (15 : 15 : 1),  $R_f$  амлодипіну = 0,49-0,5.

На рівні знаходження плями стандартного розчину досліджуваної речовини з частини пластинки, яка не була оброблена проявником, знімали шар сорбенту площею 4-5 см<sup>2</sup>, переносили на фільтр та тричі елюювали речовину метанолом по 5,0 мл та фільтрували через фільтр («червона стрічка»).

Отриманий розчин випаровували до сухого залишку, який розчиняли в хлороформі, після чого кількісно переносили в мірну колбу місткістю 10,0 мл, до-

Таблиця

**РЕЗУЛЬТАТИ ІЗОЛЮВАННЯ АМЛОДИПІНУ СПИРТОМ ЕТИЛОВИМ, ПІДКИСЛЕНИМ КИСЛОТОЮ  
ОКСАЛАТНОЮ З ТКАНИНИ ПЕЧІНКИ ( $n = 5, P = 95 \%$ )**

Метод кількісного визначення	Виділено речовини, %	Метрологічні характеристики, %					
		$\bar{X}$	$S^2$	$S$	$S\bar{x}$	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$
Спектрофотометричний в УФ-області спектра	23,3-21,2	22,26	0,76	0,87	0,39	1,08	4,87
Екстракційно-фотометричний	21,2-20,0	20,60	0,25	0,50	0,22	0,62	3,01

водили до мітки розчинником та застосовували для кількісного визначення методами спектрофотометрії в УФ-області спектра та екстракційної фотометрії за розробленими методиками.

**Кількісне визначення амлодипіну методом спектрофотометрії в УФ-області спектра** проводили в наступних умовах [16]: оптичну густину отриманого після очистки хлороформного розчину визначали на спектрофотометрі СФ-46, кювета товщиною 10 мм;  $\lambda_{\max} = 365 \pm 2$  нм. Як розчин порівняння використовували розчин, отриманий з контрольного дослідження. Концентрацію амлодипіну в розчині (С, мкг/мл) розраховували за градувальним графіком або за рівнянням лінійної залежності оптичної густини та його концентрації [16]:  $A = 0,0329 + 0,0225 C$ , де А – оптична густина хлороформного розчину амлодипіну; С – концентрація розчину амлодипіну, мкг/мл. Інтервал лінійності градувального графіка – 5,0-35,0 мкг/мл, нижня межа визначення – 5,0 мкг/мл, коефіцієнт кореляції – 0,9997. Відносна невизначеність середнього результату при аналізі амлодипіну у модельних розчинах становила  $\bar{\varepsilon} = \pm 1,64 \%$ ,  $RSD\bar{x} = 58,48 \%$ .

**Кількісне визначення амлодипіну методом екстракційної фотометрії** проводили за методикою [16]: в ділильну лійку вносили 9,0 мл універсальної буферної суміші Бріттона-Робінсона з рН 7,0; по 1,0 мл 0,04 % розчину бромтимолового синього та отриманого після очистки хлороформного розчину; 9,0 мл хлороформу. Ділильну лійку струшували (апарат для струшування АБУ-6с, частота 120 стр/хв) впродовж 3-5 хв та залишали на 10 хв для розділення фаз. Забарвлений у жовтий колір органічний шар збирали в ділильну лійку з 10,0 мл 0,02 М розчину натрію гідроксиду, струшували впродовж 3-5 хв та залишали на 10 хв для розділення фаз. Забарвлений у синій колір водний шар відокремлювали та фотометризували на фотокориметрі КФК-2 (світлофільтр з  $\lambda_{\max} = 590 \pm 10$  нм, кювета товщиною 20 мм). Як розчин порівняння використовували розчин, отриманий з контрольного дослідження. Концентрацію амлодипіну в розчині (С, мкг/мл) розраховували за градувальним графіком або за рівнянням лінійної залежності оптичної густини та його концентрації [16]:  $A = 0,032 + 0,0081 C$ , де А – оптична густина хлороформного розчину амлодипіну; С – концентрація розчину амлодипіну, мкг/мл. Інтервал лінійності градувального графіка – 10,0-90,0 мкг/мл, нижня межа визначення – 10,0 мкг/мл, коефіцієнт ко-

реляції – 0,9953. Відносна невизначеність середнього результату при аналізі амлодипіну у модельних розчинах становила  $\bar{\varepsilon} = \pm 2,92 \%$ ,  $RSD\bar{x} = 91,11 \%$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

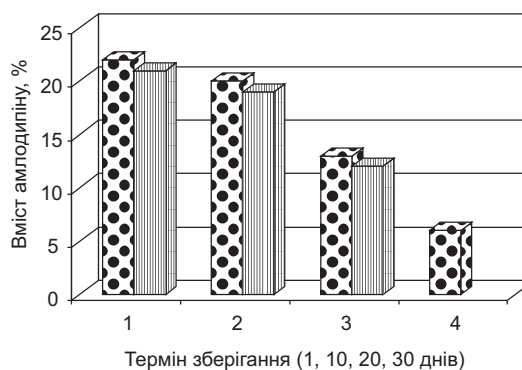
Результати кількісного визначення амлодипіну у витяжках з біологічного матеріалу методами спектрофотометрії в УФ-області спектра та екстракційної фотометрії наведені в таблиці.

Встановлено, що за модифікованим методом Стаса-Отто можна ізолювати з тканини печінки 20,0-23,3 % амлодипіну ( $\bar{\varepsilon} = \pm 3,01$ -4,87 %,  $RSD\bar{x} = 22,32$ -38,84 %).

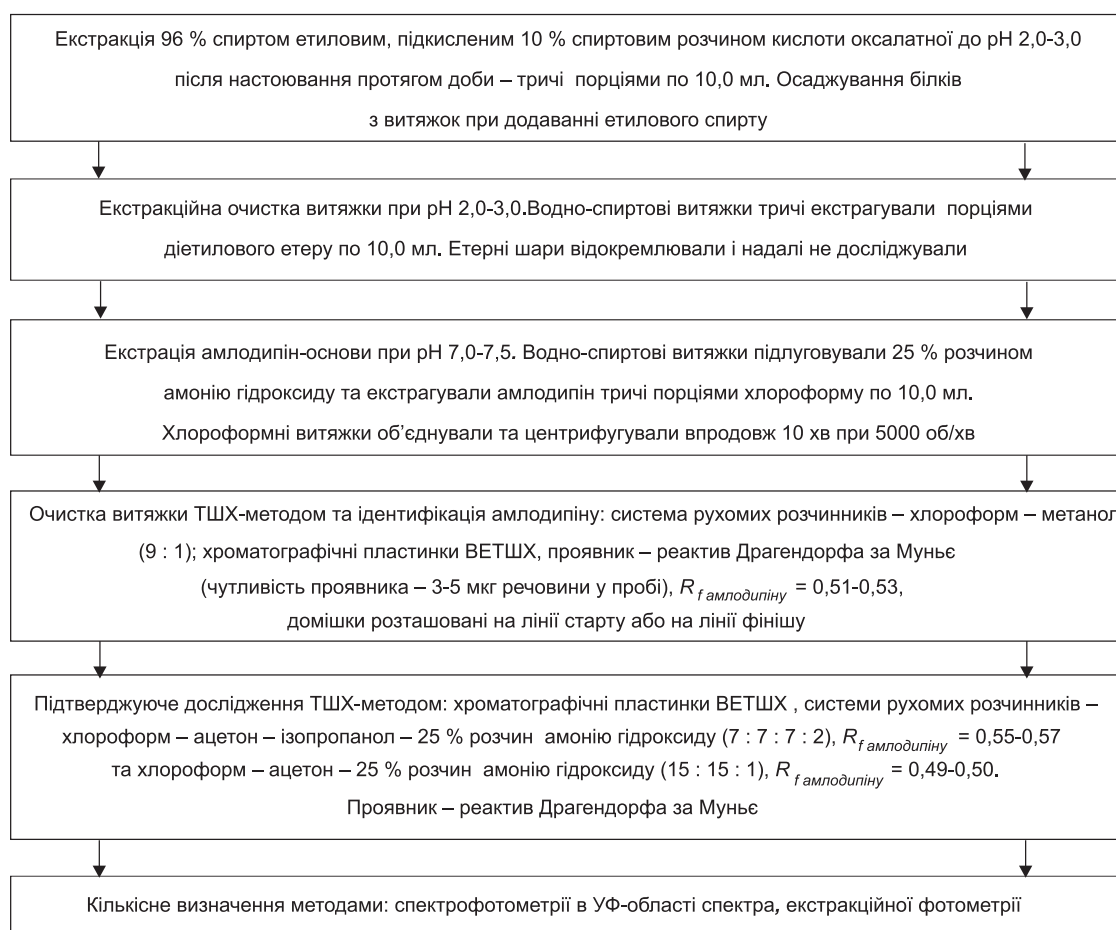
Результати проведених досліджень терміну зберігання амлодипіну впродовж 1, 10, 20, 30 та 40 днів, які виконували за наведеними вище методиками, наведені на рис. 1.

Встановлено, що через 20 діб зберігання досліджуваної речовини при гнитті у печінці трупа можна виявити  $12,97 \pm 5,12 \%$  амлодипіну методом спектрофотометрії в УФ-області спектра та  $12,38 \pm 4,68 \%$  – методом екстракційної фотометрії. Через 30 діб виявити амлодипін можна лише при застосуванні методу спектрофотометрії в УФ-області спектра –  $6,40 \pm 6,97 \%$  речовини; через 40 діб виявити амлодипін у печінці трупа при його гнитті неможливо.

За результатами досліджень розроблено алгоритм спрямованого аналізу амлодипіну у гнильному біологічному матеріалі, придатний для судово-токсикологічної експертизи. Розроблені методики можуть бути запропоновані для впровадження в практику робо-



**Рис. 1.** Вміст амлодипіну в біологічному матеріалі, що піддався гниттю, в залежності від терміну зберігання ( $n = 3$ ). Зберігання амлодипіну у печінці трупа при його гнитті: 1 – початковий вміст; 2 – через 10 днів; 3 – 20 днів; 4 – 30 днів



**Рис. 2.** Алгоритм спрямованого аналізу амлодипіну у гнильному біологічному матеріалі, придатний для судово-токсикологічної експертизи

ти бюро судово-медичної експертизи і токсикологічних центрів (рис. 2).

### ВИСНОВКИ

1. За результатами досліджень розроблено алгоритм спрямованого аналізу амлодипіну у гнильному біологічному матеріалі, придатний для судово-токсикологічної експертизи, та вивчено термін зберігання досліджуваної речовини.

2. Встановлено, що через 30 діб виявити амлодипін можна лише при застосуванні методу спектрофотометрії в УФ-області спектра –  $6,40 \pm 6,97\%$  речовини; через 40 діб виявити амлодипін у печінці трупа при його гнитті неможливо.

3. Розроблені методики можуть бути запропоновані для впровадження в практику роботи бюро судово-медичної експертизи, токсикологічних центрів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М. Д. Машковский. – М. : Новая Волна, 2012. – 1216 с.
2. Clarke, E. J. C. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material / E. J. C. Clarke. – London : The Pharm. Press, 2011. – 2463 p.
3. A perindopril / amlodipin szabad és fix kombinációk egyéves terápiásúsége / G. Simonyi, T. Ferenci, M. Medvegy et al. // Orv Hetil. – 2017. – Vol. 156, Issue 36. – P. 1421–1425. doi: 10.1556/650.2017.30851
4. Simonyi, G. A ramipril/amlodipin és a lisinopril/amlodipin fix kombinációk a terápiásúség tükrében / G. Simonyi, T. Ferenci // Orv. Hetil. – 2016. – Vol. 157, Issue 1. – P. 30–34. doi: 10.1556/650.2016.30344
5. Calcium channel blockers and breast cancer incidence : An updated systematic review and meta-analysis of the evidence / C. M. Wright, R. E. Moorin, E. K. Chowdhury et al. // Cancer Epidemiol. – 2017. – Vol. 50. – P. 113–124. doi: 10.1016/j.canep.2017.08.012
6. Bilateral blindness secondary to optic nerve ischemia from severe amlodipine overdose : a case report / R. Kao, Y. Landry, G. Chick, A. Leung // J. Med. Case. Rep. – 2017. – Vol. 11, Issue 1. – 211 p. doi: 10.1186/s13256-017-1374-4
7. Graudins, A. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose : antidotes and adjunct therapies. / A. Graudins, H.M. Lee, D. Druda // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2016. – Vol. 81, Issue 3. – P. 453–461. doi: 10.1111/bcp.12763
8. Spiller, Henry A. Amlodipine Fatality in an Infant with Postmortem Blood Levels / Henry A. Spiller, Beth A. Milliner, George M. Bosse // J. Med. Toxicol. – 2012. – Vol. 8, Issue 2. – P. 179–182. doi: 10.1007/s13181-011-0207-x

9. A Validated HPLC Method for Simultaneous Determination of Perindopril Arginine, Amlodipine, and Indapamide : Application in Bulk and in Different Pharmaceutical Dosage Forms / R. I. El-Bagary, E. F. Elkady, S. Mowaka, M. A. Attallah // J. AOAC Int. – 2017. – Vol. 100, Issue 4. – P. 992–999. doi: 10.5740/jaoacint.16-0279
10. Duraisamy, K. Method development and validation of HPLC tandem / mass spectrometry for quantification of perindopril arginine and amlodipine besylate combination in bulk and pharmaceutical formulations / K. Duraisamy, K. S. Jaganathan, M. V. Krishna // Res. Pharm. Sci. – 2017. – Vol. 12, Issue 4. – 307 p. doi: 10.4103/1735-5362.212048
11. Mohamed, H. M. Application and validation of superior spectrophotometric methods for simultaneous determination of ternary mixture used for hypertension management / H. M. Mohamed, N. T. Lamie // Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. – 2016. – Vol. 155. – P. 103–110. doi: 10.1016/j.saa.2015.11.001
12. Бондар, Н. М. Ізолювання амлодипіну з біологічного матеріалу за допомогою метанолу та ацетонітрилу (4 : 6) / Н. М. Бондар, В. С. Бондар, О. О. Маміна // Стан, перспективи судово-токсикологічної служби та наукових досліджень : матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Х. : НФаУ, 2005. – С. 35–36.
13. Загальні методи ізолювання отруйних та сильнодіючих речовин із біологічного матеріалу : метод. рек. / В. Г. Бурчинський, Ф. М. Кахановський, К. І. Кахановська, Т. В. Хохолева. – Одеса : Астропринт, 2010. – 44 с.
14. Бондар, Н. М. Дослідження ефективності методів ізолювання амлодипіну з біологічного матеріалу / Н. М. Бондар, В. С. Бондар, О. О. Маміна // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : зб. наук. статей. – Запоріжжя : ЗДМУ. – Вип. XV, Т. 1. – 2006. – С. 70–75.
15. Бондар, Н. М. Розробка методів ідентифікації амлодипіну, придатних для хіміко-токсикологічного аналізу / Н. М. Бондар, В. С. Бондар, О. О. Маміна // Вісник фармації. – 2004. – № 2 (38). – С. 18–22.
16. Маміна, О. О. Розробка методів кількісного визначення амлодипіну, придатних для хіміко-токсикологічного аналізу / О. О. Маміна, Н. М. Бондар // Фармац. журн. – 2005. – № 5. – С. 87–92.

## REFERENCES

1. Mashkovskii, M. D. (2012). *Lekarstvennyye sredstva: 16-e izd.* Moscow: Novaia Volna, 1216.
2. Clarke, E. J. C. (2011). *Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material.* London: The Pharm. Press, 2463.
3. Simonyi, G., Ferenci, T., Medvegy, M., Gasparics, R., Finta, E. (2017). A perindopril/amlodipin szabad és fix kombinációk egyéves terápiahúisége. *Orvosi Hetilap, 156 (36)*, 1421–1425. doi: 10.1556/650.2017.30851
4. Simonyi, G., Ferenci, T. (2016). A ramipril/amlodipin és a lisinopril/amlodipin fix kombinációk a terápiahúiség tükrében. *Orvosi Hetilap, 157 (1)*, 30–34. doi: 10.1556/650.2016.30344
5. Wright, C. M., Moorin, R. E., Chowdhury, E. K., Stricker, B. H., Reid, C. M., Saunders, C. M., Hughes, J. D. (2017). Calcium channel blockers and breast cancer incidence: An updated systematic review and meta-analysis of the evidence. *Cancer Epidemiology, 50*, 113–124. doi: 10.1016/j.canep.2017.08.012
6. Kao, R., Landry, Y., Chick, G., Leung, A. (2017). Bilateral blindness secondary to optic nerve ischemia from severe amlodipine overdose: a case report *Journal Medical Case Report, 11 (1)*, 211. doi: 10.1186/s13256-017-1374-4
7. Gaudins, A., Lee, H. M., Druda, D. (2016). Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *British Journal Clinical of Pharmacology, 81 (3)*, 453–461. doi: 10.1111/bcp.12763
8. Spiller, Henry A. Beth A. Milliner, George M. Bosse (2012). Amlodipine Fatality in an Infant with Postmortem Blood Levels. *Journal of Medical Toxicology, 8 (2)*, 179–182. doi: 10.1007/s13181-011-0207-x
9. El-Bagary, R. I., Elkady, E. F., Mowaka, S., Attallah, M. A. (2017). A Validated HPLC Method for Simultaneous Determination of Perindopril Arginine, Amlodipine, and Indapamide: Application in Bulk and in Different Pharmaceutical Dosage Forms. *Journal of AOAC International, 100 (4)*, 992–999. doi: 10.5740/jaoacint.16-0279
10. Duraisamy, K., Jaganathan, K. S., Krishna, M. V. (2017). Method development and validation of HPLC tandem/mass spectrometry for quantification of perindopril arginine and amlodipine besylate combination in bulk and pharmaceutical formulations. *Research in Pharmaceutical Sciences, 12 (4)*, 307–314. doi: 10.4103/1735-5362.212048
11. Mohamed, H. M., Lamie, N. T. (2016). Application and validation of superior spectrophotometric methods for simultaneous determination of ternary mixture used for hypertension management. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 155 (2)*, 103–110. doi: 10.1016/j.saa.2015.11.001
12. Bondar, N. M., Bondar, V. S., Mamina, O. O. (2005). *Stan, perspektivyv sudovo-toksykologichnoi sluzhby ta naukovykh doslidzhen.* Kharkiv: NUPh, 35–36.
13. Burchynskyi, V. H., Kakhanovskiy, F. M., Kakhanovska, K. I., Khokholieva, T. V. (2010). *Zahalni metody izoliuvannia otruiynykh ta synodiichykh rechovyn iz biolohichnoho materialu.* Odesa: Astroprynt, 44.
14. Bondar, N. M., Bondar, V. S., Mamina, O. O. (2006). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi ta medychnoi nauky ta praktyky.* Zaporizhzhia: ZDMU, XV (1), 70–75.
15. Bondar, N. M., Bondar, V. S., Mamina, O. O. (2004). *Visnik farmacii, 2 (38)*, 18–22.
16. Mamina, O. O., Bondar, N. M. (2005). *Farmatsevtichnyi zhurnal, 5*, 87–92.

**Відомості про авторів:**

Мамина О. О., д-р фарм. наук, професор кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: a\_mamina@ukr.net. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-6673-1488>

Кабачний В. І., д-р фарм. наук, професор, завідувач кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: vikpharm@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-8620-2225>

Томаровська Т. О., канд. фарм. наук, доцент кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: tomarovskaya1992@mail.ru. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-1599-2685>

**Information about authors:**

Mamina O. O., Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor of the Department of Physical and Colloid Chemistry, National University of Pharmacy.

E-mail: a\_mamina@ukr.net. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-6673-1488>

Kabachny V. I., Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor, head of the Department of Physical and Colloid Chemistry, National University

of Pharmacy. E-mail: vikpharm@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-8620-2225>

Tomarovska T. O., PhD of Pharmacy, assistant professor of the Department of Physical and Colloid Chemistry, National University of Pharmacy.

E-mail: tomarovskaya1992@mail.ru. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-1599-2685>

**Сведения про авторов:**

Мамина Е. А., д-р фарм. наук, профессор кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: a\_mamina@ukr.net. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-6673-1488>

Кабачный В. И., д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический

университет. E-mail: vikpharm@gmail.com. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-8620-2225>

Томаровская Т. А., канд. фарм. наук, доцент кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: tomarovskaya1992@mail.ru. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-1599-2685>

Рекомендована д. хім. н., професором І. С. Гриценком

Надійшла до редакції 15.09.2017 р.