

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)
ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 68

Broj 3

Beograd, 2018.

ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

SPECIJALNI BROJ/SPECIAL ISSUE

VII Kongres farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem

Zajedno stvaramo budućnost farmacije

Beograd, 10-14. oktobar 2018.

VII Serbian Congress of Pharmacy with international participation

Creating the future of pharmacy together

Belgrade, October 10-14, 2018

3/2018

ARHIV ZA FARMACIJU

ČASOPIS SAVEZA FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE
ARCHIVES DE PHARMACIE - ARCHIVES OF PHARMACY

IZLAZI OD 1951. GODINE

IZDAVAČ

SAVEZ FARMACEUTSKIH UDRUŽENJA SRBIJE

11000 Beograd, Bulevar vojvode Mišića 25, pošt. fah 664

tel/fax: + 381 11 2648 385; +381 11 2648 386

e-mail: fds@sbb.rs; sfus@farmacija.org

www.farmacija.org

IZDAVAČKI SAVET

Milana Dučić - Apoteka „Beograd”,

Sonja Kuštrin-Đorđević - Udruženje farmaceuta Beograda,

Ivanka Miletić - Savez farmaceutskih udruženja Srbije,

Dubravka Urošev - Savez farmaceutskih udruženja Srbije,

Nenad Vulović - Udruženje farmaceuta Beograda

UREDNIKA ARHIVA

Marija Primorac

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA

Radica Stepanović-Petrović

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju

Sažeci radova nisu lektorisani

Radove objavljene u časopisu Arhiv za farmaciju indeksiraju: EMBASE i SCOPUS

ARHIV ZA FARMACIJU izlazi šest puta godišnje
na sajtu Saveza farmaceutskih udruženja Srbije
www.farmacija.org

PRIMENA METODA MULTIVARIJANTNIH ANALIZA GLAVNIH KOMPONENTI I HIJERARHIJSKOG GRUPISANJA U ISPITIVANJU RAZDVAJANJA JEDINJENJA ZIPRASIDONA TEČNOM HROMATOGRAFIJOM

Marija Čarapić¹, Katarina Nikolić², Adam Smolinski³, Danica Agbaba²

¹Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, ²Katedra za farmaceutsku hemiju, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet (Srbija), ³Central Mining Institute, Department of Energy Saving and Air Protection, Katowice (Poland)

Ziprasidon je novi atipični antipsihotik druge generacije, koji deluje kao antagonist na serotoninским i dopaminskim receptorima, i inhibira preuzimanje norepinefrina. Glavni cilj hemometrijske studije je ispitivanje selektivnosti 20 reverzno-faznih (RP) stacionarnih faza u odnosu na ziprazidon i šest nečistoća ((I-V) i nepoznata). Velika strukturna sličnost ziprasidona i nečistoće II bila je ključni problem i razdvajanje kritičnog para je bilo odlučujuće za odabir RP stacionarne faze.

Za analizu glavnih komponenti (PCA) korišćen je matematički program Soft Independent Modeling of Class Analogy SIMCA P+ 12.0, a za analizu hijerarhijskog grupisanja (HCA) korišćen je program MATLAB ver. 6.5.

Ispitivanje selektivnosti 20 RP stacionarnih faza je vršeno pri dobijenim optimalnim eksperimentalnim uslovima (25 °C; pH: 2,5; cTEA: 1% i cKH₂PO₄: 50mM) u odnosu na ispitivana jedinjenja. Eksperimentalno dobijeni hromatografski parametri (broj teoretskih platoa-N, faktor simetrije pika -SF, rezolucija -Rs i faktor selektivnosti - α između jedinjenja koja se blizu eluiraju) na 20 RP stacionarnih faza analizirani su primenom PCA i HCA analiza.

Grafikoni rezultata i PCA koeficijena variabli za PC1(osnovna komponenta 1) i PC2 (osnovna komponenta 2) pokazuju glavne razlike između svih 20 RP-kolona i glavne sličnosti između hromatografskih parametara. Rs i α su odabrani kao najznačajniji parametri za izbor stacionarne faze. Dobijeni dendogrami pokazali su tri glavne grupe za stacionarne faze i četiri grupe za hromatografske parametre. Dendogrami RP kolona i hromatografskih parametara su prikazani i obojenom mapom što je jednostavnija metoda vizuelizacije.

Određene su RP stacionarne faze posebno selektivne za efikasno razdvajanje ziprasidona i strukturno sličnih jedinjenja primenom PCA i HCA (grupa 1 PCA i grupa C AHC):Waters Spherisorb® ODS1, Waters Spherisorb® ODS2 i Nucleosil® 100-5 C18. Dobijeni podaci su u skladu sa eksperimentalnim rezultatima. Odabrana je Waters Spherisorb® ODS 1 kolona za HPLC metodu u odnosu na najbolju SF i faktor retencije (k').

MODELING OF LIQUID CHROMATOGRAPHY SEPARATION OF ZIPRASIDONE COMPOUNDS USING MULTIVARIATE METHODS OF PRINCIPAL COMPONENT AND HIERARCHICAL CLUSTERING ANALYSIS

Marija Čarapić¹, Katarina Nikolić², Adam Smolinski³, Danica Agbaba²

¹Medicines and Medical Devices Agency of Serbia, ²Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Belgrade - Faculty of Pharmacy (Serbia), ³Central Mining Institute, Department of Energy Saving and Air Protection, Katowice (Poland)

Ziprasidone is a novel „atypical” or „second generation” antipsychotic drug which acts primarily through serotonergic and dopaminergic receptor antagonism, and as an inhibitor of the norepinephrine reuptake. The main aims of the presented chemometric study was to test selectivity of the set of 20 Reversed-phase (RP) - columns towards ziprasidone and its six impurities ((I-V) and one unknown). Separation of structurally similar pair of ziprasidone/impurity II caused analytical problems and was decisive for the selection of the suitable RP-column.

The Principal Component Analysis (PCA) for column classification was done with use of SIMCA P+ 12.0 program and Hierarchical Clustering Analysis (HCA) with use of MATLAB ver. 6.5. with additional algorithms.

The obtained optimal chromatographic conditions (25°C, pH 2,5, cTEA 1% and cKH₂PO₄ 50 mM) were used to test a set of 20 RP-columns. Plate numbers (N), symmetry factors (SF), resolution (Rs) and selectivity (α) of investigated compounds were subjected to PCA and HCA analysis. Score plot and loading plots PC1 (principal component 1) vs PC2 (principal component 2) visualize the main differences between all 20 RP-columns and main similarities between chromatographic parameters, respectively. The Rs and α were selected as the most significant for the column selection. The obtained dendrograms reveal three distinct clusters of RP-columns and four clusters of chromatographic parameters. The color map of data was used as a simpler presentation of the dendrograms of RP-columns and chromatographic parameters.

The RP-columns selective for the efficient separation of ziprasidone and its structurally related compounds were defined by PCA and HCA (group 1 in PCA study and same cluster C in HCA study) : Waters Spherisorb® ODS1, Waters Spherisorb® ODS2 and Nucleosil® 100-5 C18. The results were in accordance with experimentally obtained results. Finally, the column Waters Spherisorb® ODS 1 was selected for the HPLC method due to best SF and retention factor (k').