

ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕЛОДИПИНА

Л.Л. Квачахия

к.фарм.н., доцент кафедры фармакологии,
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: Lekso82@yandex.ru

В.К. Шорманов

д.фарм.н., профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии,
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru

Д.С. Сухомлинов

студент, лечебный факультет,
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Проведен поиск оптимальных условий изолирования фелодипина и его очистки; разработана методика определения фелодипина в биологическом материале. В качестве изолирующего агента для извлечения фелодипина из биологического материала предложен ацетон. Показано, что очистка извлекаемого из биоматриц анализируемого соединения возможна на колонке сорбента «Силасорб С-18» с размером частиц 30 мкм. Выполнена идентификация и оценка количественного содержания исследуемого вещества в биологических объектах методами ТСХ, спектрофотометрии и ГХ-МС. Представленная методика может быть применена в практике химико-токсикологического анализа для исследования тканей свежих и гнилобно изменённых трупных органов на присутствие в них фелодипина.

Ключевые слова: фелодипин, биологический материал, идентификация и определение.

Для цитирования: Квачахия Л.Л., Шорманов В.К., Сухомлинов Д.С. Химико-токсикологическое определение фелодипина. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(6):24–29. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-06-04>

Фелодипин (синонимы: 3-этил-5-метил-4-(2,3-дихлорофенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридина-3,5-дикарбоксилат (IUPAC), 4-(2,3-дихлорофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметил-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты этилметилловый эфир, (\pm)-этилметил-4-(2,3-дихлорофенил)-1,4-дигидро-2,6-диметил-3,5-пиридиндикарбоксилат, 3-этил-5-метил-4-(2,3-дихлорофенил)-2,6-диметил-1,4-дигидро-3,5-пиридиндикарбоксилат) наряду с амлодипином, исрадипином и нифедипином относится к дигидропиридиновой группе блокаторов кальциевых каналов второго поколения и используется в основном для лечения гипертонии.

Как и другие блокаторы кальциевых каналов, фелодипин действует, блокируя приток ионов кальция в гладкие мышцы сосудов и клетки сердечной мышцы во время деполяризации, что приводит к артериальной вазодилатации и уменьшению сердечной деятельности и потребления кислорода [1–3].

Фелодипин представляет собой светло-желтый кристаллический порошок с температурой плавления 145 °С [1] (согласно другому источнику 142–145 °С [4]), нерастворимый в воде (19,7 мг/л), хорошо растворимый в дихлорметане и этаноле.

Определена возможность растворения данного анализа в жидком и сверхкритическом диоксиде углерода при различных температуре и давлении [1, 2, 5]. Константа распределения $\log P$ (октанол-вода) фелодипина равна 3,86 [2]; pK_a фелодипина, определённая спектрофотометрическим методом, составляет 5,07 [6]. Фелодипин и ряд других блокаторов кальциевых каналов токсичны для теплокровных и могут являться причиной отравлений различной степени тяжести [7–9]. Его LD_{50} (мг/кг) для мышей при пероральном введении – 250, при внутривенном – 3,1, при внутрибрюшинном – 76, при подкожном – 205, для крыс при пероральном введении – 1050, при внутривенном – 5,4, при внутрибрюшинном – 23, при подкожном – > 600, для собак при пероральном введении – 200 [2].

Описан ряд летальных отравлений людей фелодипином [7, 10, 11].

В качестве основного метаболита фелодипина называют дегидрофелодипин [1]. Изолирование фелодипина из плазмы человеческой крови может проводиться смесью диэтиловый эфир – гексан (1:1 по объёму). Определение вещества в извлечении осуществляют методом ЖХ-МС/МС, используя колонку Hypersil BOS-C18 (150 мм×2,1 мм,

5 мкм), элюент ацетонитрил – 0,1%-ный раствор муравьиной кислоты (12:88 по объёму), а также принцип распылительной ионизации [12].

Для определения фелодипина в плазме человеческой крови известно применение метода ВЭЖХ в колонке с привитой фазой C-18 при элюировании мицеллярной подвижной фазой (рН 7), состоящей из 85 мМ додецилсульфата натрия, 25 мМ фосфатного буфера и 6,5% пентанола и флуориметрическом детектировании [13]. Изучена возможность извлечения рассматриваемого аналита из плазмы человека смесью диэтиловый эфир – гексан (80:20 по объёму) для дальнейшего определения аналита методом ВЭЖХ с детектором МС/МС [14].

Известна методика выделения фелодипина из плазмы собаки путём обработки биожидкости метанолом, очистки на предколонке и дальнейшего определения методом ЖХ-МС/МС в колонке ZORBAX SB-C₁₈ [15]. В литературе отсутствуют данные по изолированию фелодипина из трупного материала. В качестве изолирующих агентов для извлечения блокаторов кальциевых каналов производных 1,4-дигидропиридина, к которым относятся и фелодипин, из крови и тканей трупных органов описаны хлороформ и ацетон [16, 17].

Активное применение фелодипина в отечественной и зарубежной медицине, наличие у него токсических свойств, случаи летальных исходов при отравлениях этим соединением определяют его важное судебно-химическое значение. Несмотря на очевидное судебно-химическое значение фелодипина, в химико-токсикологическом отношении он изучен недостаточно. Например, требуют дальнейшей разработки вопросы извлечения его из биоматериала, очистки и определения в извлечениях.

Цель исследования – поиск оптимальных условий изолирования фелодипина, его очистки и разработка методики определения фелодипина в биологическом материале.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – фелодипин (3-этил-5-метил-4-(2,3-дихлорофенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридина-3,5-дикарбоксилат) (ФСП 42-9597-08).

Проводили исследования по сравнительному изолированию фелодипина из биоматериала жидкостями органической природы, водой и водными растворами различной реакции. Для выполнения

экспериментов готовили модельные смеси фелодипина и измельченной ткани печени (размер частиц 0,2–0,5 см) с содержанием 0,05% вещества, которые выдерживали 90 мин при температуре 18–22 °С. Фелодипин изолировали двукратно (каждый раз по 30 мин) при массовом отношении изолирующего агента и биоматериала 2:1. Оба извлечения объединяли, часть объединенного извлечения наносили на пластину «Сорбфил» ПТСХ-АФ-В-УФ и хроматографировали, используя подвижную фазу гексан – ацетон (7:3 по объёму). Фелодипин обнаруживали на хроматограммах (пятно с R_f 0,45±0,03), облучая их УФ-светом. Вещество элюировали гидрофильным элюентом и идентифицировали по особенностям поглощения элюата в УФ-части спектра. По величине оптической плотности элюата, измеренной при 363 нм (спектрофотометр СФ-2000), определяли количество фелодипина, используя уравнение градуировочного графика.

По наибольшему значению степени извлечения фелодипина из биоматериала определяли оптимальный изолирующий агент. С помощью описанной выше схемы изолирования, очистки и определения фелодипина исследовали зависимость величины степени его извлечения из биоматериала оптимальным изолирующим агентом от продолжительности контакта изолирующей жидкости с биоматериалом, кратности настаивания и количественного соотношения изолирующего агента и биологической ткани.

Очистку извлекаемого фелодипина проводили в макроколонке сорбента с привитой фазой при элюировании полярной подвижной фазой.

Предварительную идентификацию осуществляли методом ТСХ на пластинах «Сорбфил» ПТСХ-АФ-А-УФ.

Одним из вариантов подтверждающей идентификации явилась электронная спектрофотометрия (спектрофотометр СФ-2000, растворяющая среда – этанол, волновой диапазон 200–380 нм, *l* = 1 см). Этот метод использовался и для количественной оценки содержания фелодипина. Дополнительный метод подтверждающей идентификации – ГХ-МС (хроматограф «Agilent Technologies» 6890 Network GC System с МС-детектором 5973 Network, режим фрагментации молекул – электронный удар с энергией 70 эВ, регистрация сигнала – по полному ионному току, сканирование в диапазоне 40–550 *m/z*).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнительного изолирования фелодипина из ткани печени различными растворителями представлены на рис. 1. Как свидетельствуют полученные данные, наибольшая степень извлечения достигается при использовании в качестве изолирующего агента ацетона.

Для максимально эффективного извлечения фелодипина ацетоном из ткани печени необходимо как минимум двукратное настаивание биоматериала с изолирующим агентом, если масса ацетона в каждом случае превышает массу биоматериала как минимум в 2 раза, а продолжительность каждого настаивания составляет не менее 30 мин (рис. 2).

Оптимальные условия очистки фелодипина достигались в макроколонке сорбента «Силасорб С-18» 30 мкм высотой 150 мм и диаметром 10 мм при элюировании вещества полярным элюентом ацетонитрил – вода (7:3) (полярность смеси $R' = 7,12$). Процесс очистки сводился к тому, что сухой остаток в выпарительной чашке, оставшийся после изолирования, обрабатывали 2–2,5 мл смеси ацетонитрил – вода (7:3). Раствор вносили в макроколонку и проводили процесс вымывания

(элюирования) фелодипина. Фракции элюата, по 2 мл каждая, собирали в отдельные градуированные пробирки. Присутствие фелодипина во фракциях определяли методом ТСХ (пластины «Сорбфил» ПТСХ-АФ-А-УФ, подвижная фаза гексан – ацетон (7:3), наносимый объём – 5–10 мкл, способ детектирования – облучение УФ-светом (254 нм)).

Обнаружение на хроматограмме пятен с $R_f 0,45 \pm 0,03$ указывало на присутствии фелодипина в исследованных фракциях элюата.

Фракции элюата с 9 по 11 (17–22 мл), в которых обнаруживался фелодипин, вносили в выпарительную чашку и испаряли растворитель. Остаток обрабатывали 5 мл этанола, получая раствор для исследования. Порции раствора для исследования по 0,5–2,5 мл помещали в две выпарительные чашки (№ 1 и № 2) и испаряли растворитель в токе воздуха комнатной (18–22 °С) температуры, получая два сухих остатка.

Для идентификация методом ТСХ предложено элюирование среднеполярной (полярность $R' = 2,23$) смесью гексан – ацетон (7:3). В процессе определения сухой остаток в чашке № 1 3–4 раза обрабатывали незначительными (0,1–0,2 мл) порциями этанола, количественно перенося образующийся раствор на линию старта хроматографической пластины в форме полосы. На стартовую линию также наносили 0,2%-ный этанольный раствор фелодипина-стандарта (в одну точку) в объёме 0,005–0,001 мл. После облучения высушенных от остатков подвижной фазы хромото-графических пластин УФ-светом (длина волны 254 нм) проявляющийся фелодипин (пятна тёмного цвета) идентифицировали по величине $R_f (0,45 \pm 0,03)$, соответствующей величине R_f вещества-стандарта.

Далее фелодипин извлекали из сорбента гидрофильным элюентом, идентифицировали и количественно определяли методом электронной спектрофотометрии.

Подтверждая идентичность изолированного вещества фелодипину методом УФ-спектрофотометрии, вырезанный участок хроматограммы с пятном вещества погружали на 15 мин в заданный (5 или 10 мл) объём этанола, находящийся в пробирке, элюируя аналит при эпизодическом встряхивании пробирки.

Элюат отделяли и исследовали его светопоглощение. Сравнение спектральных кривых извлечённого из биоматриц и прошедшего предложенную очистку вещества со спектром фелодипина-стандарта в этаноле показало совпадение спек-

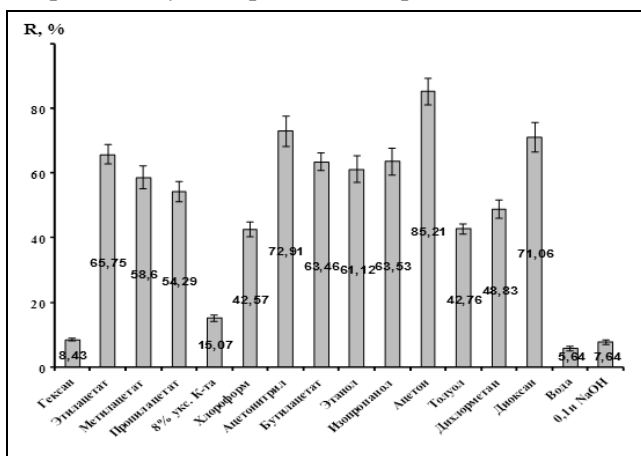


Рис. 1. Результаты сравнительного изолирования фелодипина из ткани печени различными растворителями

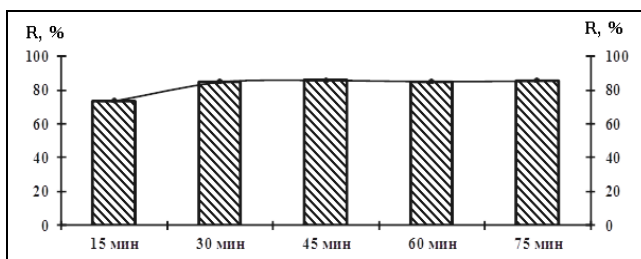


Рис. 2. Результаты изучения зависимости степени извлечения фелодипина из биоматериала ацетоном ($n=5$) от продолжительности контакта изолирующего агента с биологическим объектом

тральных кривых по форме и положению точек экстремумов.

В контрольных опытах выявлено отсутствие фелодипина в образцах печени и гнилостно изменённой печени контрольной серии. Также установлено, что фоновое поглощение раствора четверти сухого остатка фракций элюата, в которых возможно присутствие данного вещества, в 5 мл этанола не превышает 0,01 при 363 нм для печени и 0,14 для гнилостно изменённой печени.

Идентифицируя фелодипин методом ГХ-МС, применяли колонку DB-1MS (длина 30 м, диаметр $2,5 \cdot 10^{-4}$ м, слой неподвижной фазы (диметилполисилоксана) $2,5 \cdot 10^{-7}$ м). Предложены условия определения: температура инжектора 280 °С, интерфейса детектора – 300 °С, нагрев клонки от 80 °С (выдержка 2,0 мин) со скоростью 40 °С/мин до 250 °С (выдержка 6 мин), газ-носитель гелий, его линейная скорость 0,39 м/с. При идентификации сухой остаток в чашке № 2 обрабатывали 2 мл дихлорметана и вводили 4 мкл дихлорметанового раствора в хроматограф без деления потока (задержка 0,05 ч).

В табл. 1 представлены характеристики хроматограмм и масс-спектров фелодипина-стандарта

и этого же вещества, выделенного из тканей трупной печени и гнилостно изменённой печени.

Оценка результатов идентификации методом ГХ-МС позволяет сделать вывод, что значения времен удерживания изолированного из биоматериала фелодипина и его стандарта практически совпадали и находились в пределах 9,30–9,61 мин. На хроматограммах анализируемого соединения в области значений времени удерживания 8,5–10,5 мин не обнаруживалось (по сравнению с хроматограммой вещества-стандарта) дополнительных пиков и заметного смещения базовой линии. В масс-спектрах вещества, извлечённого из биоматериала, присутствовали сигналы характерных для структуры фелодипина положительно заряженных частиц с массами (m/z) 42, 67, 106, 150, 178, 210, 238, 280, 310, 338, 354, 383. Среди них основной ион – 238 m/z , молекулярный – 338 m/z .

По оптической плотности этанольного элюата в области 363 нм определяли количество фелодипина спектрофотометрическим методом.

Количественная оценка присутствия данного соединения в двух видах биоматериала представлена в табл. 2.

Таблица 1. Результаты идентификации фелодипина методом газо-жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией

Фелодипин-стандарт		Фелодипин, извлечённый из печени		Фелодипин, извлечённый из гнилостно изменённой печени	
Время удерживания, мин	Характеристические ионы в масс-спектре, m/z	Время удерживания, мин	Характеристические ионы в масс-спектре, m/z	Время удерживания, мин	Характеристические ионы в масс-спектре, m/z
9,44±0,09	42, 67, 106, 150, 178, 210, 238, 280, 310, 338, 354, 383	9,45±0,11	42, 106, 150, 178, 210, 238, 280, 310, 354, 383	9,47±0,15	41, 67, 106, 150, 178, 210, 238, 280, 310, 354, 383

Таблица 2. Результаты количественного определения фелодипина в модельных смесях с биологическими объектами

Внесено фелодипина, мг в 25 г биологического объекта	Найдено, % ($n = 5; p = 0,95$)			
	x	S	$S_{\bar{x}}$	Δx
В печени				
50,00	85,55	2,31	1,03	2,87
25,00	85,34	2,37	1,06	2,94
12,50	84,88	2,49	1,11	3,09
5,00	83,91	2,75	1,23	3,42
2,50	84,41	2,98	1,34	3,71
В гнилостно изменённой печени				
50,00	85,37	2,40	1,07	2,98
25,00	85,63	2,51	1,12	3,12
12,50	84,95	2,69	1,20	3,34
5,00	84,36	3,03	1,36	3,77
2,50	83,82	3,27	1,46	4,06

Как показывают результаты, изменение содержания фелодипина в модельных смесях от 2,5 до 50,0 мг при постоянных массах навесок биологических матриц (25 г) сопровождается изменением среднего значения степени извлечения, не превышающим 1,81%. При содержании фелодипина в количестве 25 мг в 25 г биоматериала разработанная методика позволяют определить в печени 83,91–85,55%, в гнилостно изменённой печени 83,82–85,63% данного вещества. Открываемый минимум методики (в 100 г биологического объекта) составляет: 0,150 мг вещества в печени, 0,220 мг – в гнилостно изменённой печени.

Таким образом, представленная методика может быть применена в практике химико-токсикологического анализа для исследования тканей свежих и гнилостно изменённых трупных органов на присутствие в них фелодипина.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально обосновано использование ацетона в качестве изолирующего агента для извлечения фелодипина из биологического материала. Оптимальными для изолирования фелодипина из биоматриц явились: настаивание с ацетоном (два раза по 30 мин) и минимальное массовое отношение ацетон – биоматериал 2:1.
2. Эффективность очистки аналита достигнута в колонке сорбента «Силасорб С-18» при элюировании смесью ацетонитрил – вода (7:3).
3. Разработана универсальная методика определения фелодипина в тканях органов (печени и гнилостно изменённой печени) на основе изолирования рассматриваемым растворителем.
4. Для идентификации и оценки количественного содержания исследуемого вещества в биологических объектах предложены методы ТСХ, спектрофотометрии и ГХ-МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Felodipine. Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01023>. Accessed December 25, 2018.
2. Felodipine. ChemIDplus (a toxnet database). Available at: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/72509-76-3>. Accessed December 25, 2018.
3. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. 16-е издание / М.: Новая Волна, 2012; 1216 с.

4. Felodipine. ChemicalBook. Available at: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProper-ty_EN_CB4300661.htm. Accessed December 25, 2018.
5. *Weinstein R.D., Hanlon W.H., Donohue J.P. et al.* Solubility of Felodipine and Nitrendipine in Liquid and Supercritical Carbon Dioxide by Cloud Point and UV Spectroscopy // *J. Chem. Eng.* 2007; 52(1): 256–260.
6. *Pandey M.M., Jaipal A., Kumar A., Malik R., Charde S.Y.* Determination of pK(a) of felodipine using UV-Visible spectroscopy // *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 2013; 115: 887–890.
7. *St-Onge M., Dubé P.-A., Gosselin S., Guimont C., Godwin J.* Treatment for calcium channel blocker poisoning: A systematic review // *Clin Toxicol (Phila).* 2014; 52(9): 926–944.
8. *Engebretsen K.M., Kaczmarek K.M., Morgan J., Holger J.S.* High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning // *Clinical toxicology.* 2011; 49(4): 277–283.
9. *Barnicott L.R., Tarmey N.T., Craig G.R., Thomas S.H.* Intravenous lipid emulsion (ILE) therapy for severe felodipine toxicity // *Journal of the Intensive Care Society.* 2013; 14(4): 346–348.
10. *Deters M., Friesecke S., Hentschel H.* Fatal poisoning caused by felodipine // *Clin Toxicol.* 2010; 48: 281–285.
11. *Lota H., Powell N., Negus R. et al.* A case of fatal felodipine overdose // *Acute medicine.* 2008; 7(1): 39–42.
12. *Yu P., Cheng H., Liu Z. et al.* LC-MS/MS determination of felodipine in human plasma // *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2012; 32(1): 35–39.
13. *Walash M., Belal F., El-Enany N., Zayed S.* Micellar liquid chromatographic determination of felodipine in tablets and human plasma with fluorescence detection: Application to stability studies and content uniformity testing // *Analytical methods.* 2014; 6(10): 3401–3409.
14. *Miglorança L.H., Barrientos-Astigarraga R.E., Schug B.S. et al.* Felodipine quantification in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2005; 814(2): 217–223.
15. *Chen M., Zhou J., Mei L. et al.* Simultaneous Determination of Felodipine and Metoprolol in Beagle Dog Plasma by Online SPE-LC-MS/MS and Its Application in a Pharmacokinetic Study // *Analytical Sciences.* 2017; 33(7): 755–759.
16. *Квачахия Л.Л., Шорманов В.К.* Идентификация нифедипина в биологических жидкостях // *Фармация.* 2013; 62(8): 16–19.
17. *Шорманов В.К., Квачахия Л.Л.* Распределение амлодипина в организме теплокровных животных // *Судебно-медицинская экспертиза.* 2017; 60(1): 23–28.
18. *Шорманов В.К., Пугачёва О.И., Асташкина А.П., Цацуа Е.П.* Особенности распределения 2,6-ди-трет-бутил-4-метилгидроксибензола в организме теплокровных животных // *Судебно-медицинская экспертиза.* 2016; 59(1): 29–34.

Поступила 27 марта 2019 г.

CHEMICAL-TOXICOLOGICAL DETERMINATION OF FELODIPINE

© Authors, 2019

L.L. Kvachakhiya

Ph.D. (Pharm.), Associate Professor of the Department Pharmacology, Kursk State Medical University

E-mail: Lekso82@yandex.ru

V.K. Shormanov

Dr.Sc. (Pharm.), Professor of Department of Pharmaceutical, toxicological and analytical Chemistry, Kursk State Medical University

E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru

D.S. Sukhomlinov

Student, Medical Faculty, Kursk State Medical University

E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru

Aim purpose. The search for optimal conditions for isolating felodipine, its purification and the development of methods for determining felodipine in biological material.

Methods. The object of study is felodipine (3-ethyl-5-methyl-4-(2,3-dichlorophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate). Conducted research on the comparative isolation of felodipine from the biomaterial with fluids of organic nature, water and aqueous solutions of various reactions. To perform the experiments, model mixtures of felodipine and crushed liver tissue (particle size 0.2-0.5 cm) with a content of 0.05% of the substance were prepared. Acetone has been proposed as an insulating agent for the recovery of felodipine from biological fluids. For identification and quantification of felodipine in extracts from biological material have been proposed methods of thin layer chromatography (TLC), spectrophotometry, and chromatography – mass spectrometry (GC – MS)

Results. It has been established that optimal conditions for the extraction of felodipine from biological material are achieved already with double infusion of a biological object with an insulating agent, if the mass ratio of the insulating liquid and the biomaterial at each stage of infusion is at least 2 : 1, and the duration of infusion is at least 30 minutes. Optimal purification conditions for felodipine were achieved in the macrocolumn of the Silaborus S-18 sorbent 30 µm in height 150 mm and 10 mm in diameter with elution of the substance with acetonitrile-water polar eluant (7 : 3). When the content of felodipine in the amount of 25 mg in 25 g of biological material, the developed method allows to determine 83.91-85.55% in the liver, 83.82-85.63% in the putrefactive liver of this substance. The openable minimum by the method (100 g of a biological object) is: 0.150 mg of the substance in the liver, 0.220 mg in the rotten liver.

Conclusion. Thus, the technique can be applied in the practice of chemical-toxicological analysis to study the tissues of fresh and putrefactive corpse organs for the presence of felodipine in them.

Key words: *felodipine, biological material, identification and definition.*

For citation: Kvachakhiya L.L., Shormanov V.K., Sukhomlinov D.S. Chemical-toxicological determination of felodipine. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019;22(6):24–29. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-06-04>

REFERENCES

1. Felodipine. Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01023>. Accessed December 25, 2018.
2. Felodipine. ChemIDplus (a toxnet database). Available at: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/72509-76-3>. Accessed December 25, 2018.
3. Mashkovskij M.D. Lekarstvenny'e sredstva. 16-e izdanie / M.: Novaya Volna, 2012; 1216 s.
4. Felodipine. Chemical Book. Available at: https://www.chemical-book.com/ChemicalProductProper-ty_EN_CB4300_661.htm. Accessed December 25, 2018.
5. Weinstein R.D., Hanlon W.H., Donohue J.P Malik R., Charde S.Y. Solubility of Felodipine and Nitrendipine in Liquid and Supercritical Carbon Dioxide by Cloud Point and UV Spectroscopy // J. Chem. Eng. 2007; 52(1): 256–260.
6. Pandey M.M., Jaipal A., Kumar A., et al. Determination of pK(a) of felodipine using UV-Visible spectroscopy // Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy. 2013; 115: 887–890.
7. St-Onge M., Dubé P.-A., Gosselin S. Guimont C., Godwin J. Treatment for calcium channel blocker poisoning: A systematic review // Clin Toxicol (Phila). 2014; 52(9): 926–944.
8. Engebretsen K.M., Kaczmarek K.M., Morgan J., Holger J.S. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning // Clinical toxicology. 2011; 49(4): 277–283.
9. Barnicott L.R., Tarmey N.T., Craig G.R., Thomas S.H. Intravenous lipid emulsion (ILE) therapy for severe felodipine toxicity // Journal of the Intensive Care Society. 2013; 14(4): 346–348.
10. Deters M., Friesecke S., Hentschel H. Fatal poisoning caused by felodipine // Clin Toxicol. 2010; 48: 281–285.
11. Lota H., Powell N., Negus R. et al. A case of fatal felodipine overdose // Acute medicine. 2008; 7(1): 39–42.
12. Yu P., Cheng H., Liu Z. et al. LC-MS/MS determination of felodipine in human plasma // Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis. 2012; 32(1): 35–39.
13. Walash M., Belal F., El-Enany N., Zayed S. Micellar liquid chromatographic determination of felodipine in tablets and human plasma with fluorescence detection: Application to stability studies and content uniformity testing // Analytical methods. 2014; 6(10): 3401–3409.
14. Miglioranza L.H., Barrientos-Astigarraga R.E., Schug B.S. et al. Felodipine quantification in human plasma by high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2005; 814(2): 217–223.
15. Chen M., Zhou J., Mei L. et al. Simultaneous Determination of Felodipine and Metoprolol in Beagle Dog Plasma by Online SPE-LC-MS/MS and Its Application in a Pharmacokinetic Study // Analytical Sciences. 2017; 33(7): 755–759.
16. Kvachakhiya L.L., Shormanov V.K. Identifikatsiya nifedipina v biologicheskikh zhidkostyakh // Farmatsiya. 2013; 62(8): 16–19.
17. Shormanov V.K. Kvachakhiya L.L. Raspredelenie amlodipina v organizme teplokrovny'kh zhivotny'kh // Sudebno-medicinskaya e`kspertiza. 2017; 60(1): 23–28.
18. Shormanov V.K., Pugachyova O.I., Astashkina A.P., Czaczua E.P. Osobennosti raspredeleniya 2,6-di-tret-butil-4-metilgidroksibenzola v organizme teplokrovny'kh zhivotny'kh // Sudebno-medicinskaya e`kspertiza. 2016; 59(1): 29–34.