



УДК 544.723.232

## Исследование сорбции бензимидазолов методом ВЭЖХ на модифицированных силикагелях и сверхшитом полистироле



А. А. Ядро́ва, Р. В. Шафи́гулин, А. В. Була́нова

Ядро́ва Анастасия Александровна, аспирант кафедры физической химии и хроматографии, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королева, yadrovaaa@mail.ru

Шафи́гулин Роман Владимирович, кандидат химических наук, доцент кафедры физической химии и хроматографии, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королева, shafiro@mail.ru

Була́нова Андже́ла Владимировна, доктор химических наук, профессор кафедры физической химии и хроматографии, Самарский национальный исследовательский университет имени академика С. П. Королева, av.bul@yandex.ru

Одной из приоритетных задач, стоящих перед фармацевтической промышленностью, являются производство качественной, эффективной и безопасной фармацевтической продукции и импортозамещение лекарственных препаратов. Бензимидазол и его производные являются активными веществами многих лекарственных препаратов благодаря широкому спектру проявляемой ими фармакологической активности. В настоящей работе изучена сорбция впервые синтезированных производных бензимидазола из жидких сред. Наиболее подходящим методом, применяемым для анализа биологически активных веществ, в частности лекарственных препаратов, является обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФ ВЭЖХ). В работе рассчитаны термодинамические характеристики сорбции бензимидазола и его впервые синтезированных 14 производных из водно-ацетонитрильных растворов на гексадецил- и октадецилсиликагелях, а также на сверхшитом полистироле (СПС). Рассчитаны энтальпии и энтропийные составляющие сорбции. Изучено влияние состава и природы органического модификатора на термодинамические характеристики сорбции бензимидазолов.

**Ключевые слова:** бензимидазолы, сорбция биологически активных соединений, ВЭЖХ, сверхшитый полистирол (СПС), модифицированные силикагели.

Поступила в редакцию: 02.12.2019 / Принята: 26.02.2020 / Опубликовано: 31.08.2020

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-2-275-283>

### Введение

Одной из приоритетных задач, стоящих перед фармацевтической промышленностью, являются производство качественной, эффективной и безопасной фармацевтической продукции и импортозамещение лекарственных препаратов [1]. В связи

с этим растет интерес к поиску биологически активных соединений для создания новых или модернизации имеющихся лекарственных препаратов [2–4], поэтому важной задачей химиков является изучение физико-химических свойств, в частности сорбции из жидких растворов, впервые синтезированных биологически активных соединений (БАС) [5–6].

Исследование процессов сорбции БАС и приоритетное извлечение их из смесей, в том числе из биологических жидкостей, позволяет изучать фармакокинетику вещества, осуществлять его идентификацию для контроля качества субстанций и лекарственных препаратов в целях предотвращения оборота фальсифицированной, контрафактной и субстандартной продукции [7–9].

Наиболее подходящим методом, применяемым для исследования сорбции лекарственных препаратов из жидких сред, является обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФ ВЭЖХ) [10]. Модифицированные силикагели и сверхшитые полистиролы (СПС) зарекомендовали себя как эффективные, недорогие и химически инертные сорбенты для исследования лекарственных препаратов и их смесей методом ОФ ВЭЖХ [11, 12]. Лекарственные средства на основе бензимидазола и его производных распространены в современной фармацевтике, так как проявляют разную фармакологическую активность [13], поэтому была изучена сорбция впервые синтезированных бензимидазолов в условиях ОФ ВЭЖХ на модифицированных силикагелях и СПС, который применяется в качестве энтеросорбента в медицине [14]. Важным моментом при изучении сорбции соединений является исследование взаимосвязи «структура – свойство», позволяющее выявить влияние структуры соединения на его сорбционные характеристики и, следовательно, подбирать оптимальные условия для приоритетного извлечения исследуемых соединений из жидких растворов [15, 16]. Целью настоящей работы явилось изучение сорбции впервые синтезированных биологически активных производных бензимидазола из водно-органических растворов на октадецилсиликагеле, гексадецилсиликагеле и СПС методом ОФ ВЭЖХ.



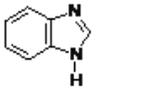
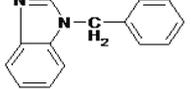
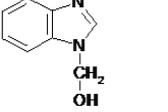
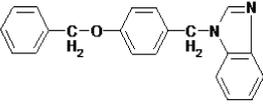
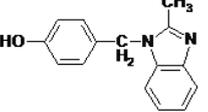
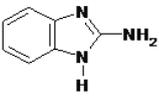
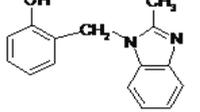
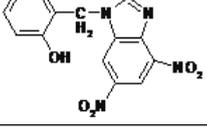
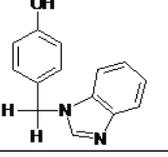
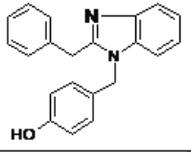
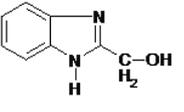
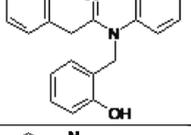
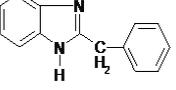
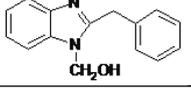
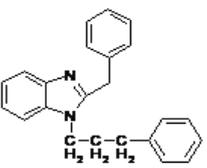
## Материалы и методы

Исследование проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе «Милихром А-02» с УФ-спектрофотометрическим детектором. Детектирование осуществляли при длинах волн 210, 254 и 300 нм. В качестве элюентов были использованы водно-ацетонитрильные растворы разного количественного состава. Диапазон концентраций органического модификатора в подвижной фазе подбирался для каждого из исследуемых сорбентов в соответствии с особенностью их взаимодействия с сорбатами. Температуру колонок варьировали от 35 до 75° С ( $\pm 0.3^\circ$  С), с шагом в 10° С. Элюирование осуществляли в изократическом режиме; перед каждым анализом колонки регенерировали в течение 15 мин и термостатировали в твердотельном электрическом термостате.

Исследование проводили в линейной области изотермы сорбции, используя сильно разбавленные растворы бензимидазолов. В качестве неполярных сорбентов были использованы: октадецилсиликагель ProntoSil 120-5-C18 AQ(C<sub>18</sub>), удельная площадь поверхности сорбента – 300 м<sup>2</sup>/г; гексадецилсиликагель Диасфер (C<sub>16</sub>); монодисперсный сверхсшитый полистирол (СПС) со степенью сшивки 150%: размер частиц 3.2 мкм, удельная площадь поверхности – 1000 м<sup>2</sup>/г.

Объектами настоящего исследования являлись бензимидазол и 14 впервые синтезированных его производных. Чистота и структура рассматриваемых соединений были подтверждены ТСХ, ИК и 13С ЯМР-спектроскопией (таблица).

Структуры исследуемых биологически активных соединений  
The structures of the biologically active compounds under study

№	Сорбат / Sorbate	Структура / Structure	№	Сорбат / Sorbate	Структура / Structure
1	Бензимидазол		8	1-Бензилбензимидазол	
2	1-Гидроксиметил-бензимидазол		9	1-(4-Бензилоксибензил) бензимидазол	
3	[(2-Метил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил] фенол		10	2-Аминобензимидазол	
4	2-[(2-Метил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил] фенол		11	2-[(4,6-Динитро бензимидазол-1-ил) метил]фенол	
5	4-[(1Н-Бензимидазол-1-ил)метил]фенол		12	4-[(2-Бензил-бензимидазол-1-ил)метил]фенол	
6	2-Гидроксиметилбензимидазол		13	2-[(2-Бензил-бензимидазол-1-ил)метил]фенол	
7	2-Бензилбензимидазол		14	1-Гидроксиметил-2-фенилметил-1Н-бензимидазол	
			15	2-Бензил-1-(3-фенилпропил)-1Н-бензимидазол	



### Результаты и их обсуждение

#### Термодинамические особенности сорбции бензимидазолов

Для расчета термодинамических характеристик использовали температурную зависимость фактора удерживания. В небольшом интервале рабочих температур зависимость  $\ln k$  от  $1/T$  линейна и можно использовать следующее выражение для расчета стандартных термодинамических характеристик [17]:

$$\ln k = -\frac{\Delta H^o}{RT} + \frac{\Delta S^o}{R} + \ln \varphi = -\frac{\Delta H^o}{RT} + A, \quad (1)$$

где  $\Delta H^o$  и  $\Delta S^o$  – изменение стандартной энтальпии и энтропии процесса перехода сорбата из водно-ацетонитрильного раствора в фазу сорбента;  $\varphi$  – фазовое отношение хроматографической колонки, равное отношению объема сорбционной фазы к свободному объему колонки ( $\varphi = V_s/V_M$ );  $A = \left(\frac{\Delta S^o}{R} + \ln \varphi\right)$  – энтропийная составляющая

процесса (величина, пропорциональная величине изменения стандартной энтропии). Погрешность расчета факторов удерживания не превышала 3%, а термодинамических величин – 5%.

Значения изменений стандартных энтальпий при переходе сорбата из объемной фазы в поверхностный слой сорбента невысокие (не превышают 20 кДж/моль). Это, очевидно, связано с сольватационными эффектами в элюенте и в поверхностном слое сорбента, а также с конкурентной сорбцией бензимидазолов и компонентов подвижной фазы. Рассчитанная величина энтальпии сорбции представляет собой суммарную теплоту всех этих процессов.

Сравнительные диаграммы изменений стандартных энтальпий сорбции для исследуемых производных бензимидазола в системах «водно-ацетонитрильный элюент – октадецилсиликагель», «водно-ацетонитрильный элюент – гексадецилсиликагель» и «водно-ацетонитрильный элюент – СПС» представлены на рис. 1.

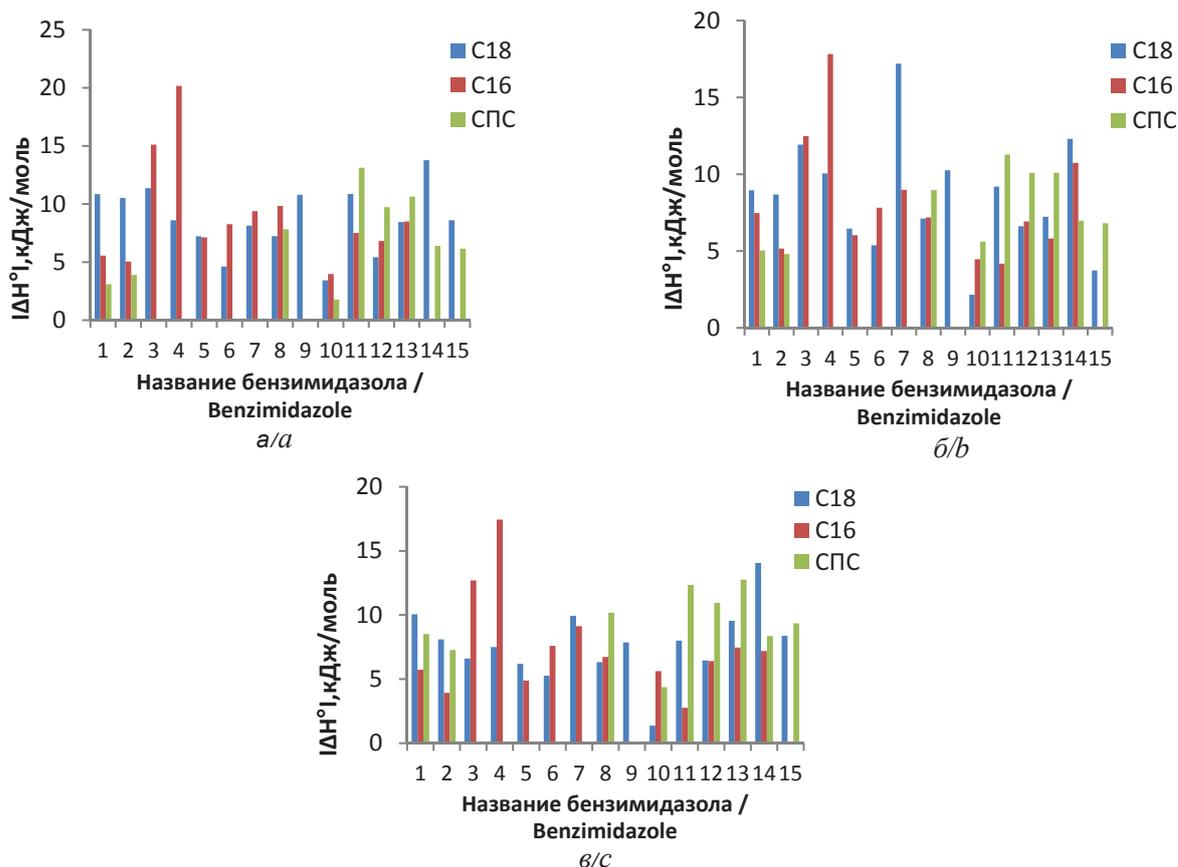


Рис. 1. Сравнительные диаграммы значений энтальпий сорбции для исследуемых производных бензимидазола в системах «водно-ацетонитрильный элюент – октадецилсиликагель», «водно-ацетонитрильный элюент – гексадецилсиликагель» и «водно-ацетонитрильный элюент – СПС» при содержании органического модификатора 55 об.% (а), 65 об.% (б) и 75 об.% (в) (цвет online)

Fig. 1. Comparative diagrams of enthalpy sorption for the studied derivatives of benzimidazole in “water-acetonitrile eluent – octadecyl silica gel”, “water-acetonitrile eluent – hexadecyl silica gel” and “water-acetonitrile eluent – HCP” systems with 55 vol. % (a), 65 vol. % (b) and 75% vol. (c) content of organic modifier (color online)



Из представленных на рис. 1 диаграмм следует, что для бензимидазолов № 3, 4, 6, 10 и 12 (см. таблицу) значения энтальпий выше на гексадецилсиликагеле. Это говорит о большей сорбционной способности системы «водно-ацетонитрильный раствор – гексадецилсиликагель» по сравнению с системой «водно-ацетонитрильный раствор – октадецилсиликагель» для этих объемных соединений. Для производных бензимидазола, характеризующихся большими объемами и имеющих в своей структуре гидрофобные заместители значения энтальпий в системе «водно-ацетонитрильный раствор – сверхсшитый полистирол (СПС)» больше, чем в системах с октадецил- и гексадецилсиликагелем. Исключением является соединение № 14, энтальпия сорбции которого ниже, чем в системах с модифицированными силикагелями. Вероятно, это связано с наличием гидроксиметиленовой группы в структуре соединения, способной вступать в специфическое взаимодействие с подвижной фазой.

Основным типом межмолекулярного взаимодействия при сорбции сорбатов на сильно гидрофобных неполярных сорбентах из полярного водно-ацетонитрильного раствора являются дисперсионные взаимодействия. Таким образом, можно предположить, что для изучаемых бензимидазолов физико-химические закономерности процесса при сорбции схожи и должна существовать линейная корреляционная термодинамическая зависимость между энтальпией и энтропией, описываемая уравнением

$$\Delta H^{\circ} = \beta \Delta S + \Delta G_{\beta}^{\circ}, \quad (2)$$

где  $\beta$  – температура компенсации,  $\Delta G_{\beta}^{\circ}$  – изменение свободной энергии взаимодействия при температуре  $\beta$ . В настоящей работе была рассчитана величина  $A$ , являющаяся вторым слагаемым в уравнении (1). Зависимость между энтальпией сорбции и величиной  $A$  представлена на рис. 2.

В системах «гексадецилсиликагель – водно-ацетонитрильный раствор» прослеживается энтальпийно-энтропийная компенсация. Это, по-видимому, связано с тем, что роль гидрофобного эффекта в этой системе снижена и определяющими являются специфические взаимодействия в объемной фазе. Для системы с гидрофобным октадецилсиликагелем термодинамическая компенсация несколько нарушается на фазе с большим содержанием воды.

В системе «СПС – водно-ацетонитрильный раствор» на всех компенсационных диаграммах можно выделить несколько групп сорбатов, что особенно прослеживается с увеличением со-

держания воды в элюенте. Первая группа представляет собой бензимидазол и его производные, молекулы которых характеризуются небольшими объемами и содержат в своей структуре гидрофильные amino- и гидроксиметиленовые заместители (сорбаты № 1, 2 и 10). Бензимидазол, в структуре которого содержится две нитрогруппы (сорбат № 11), характеризуется высокими значениями энтальпии и энтропийной составляющей. Это, очевидно, связано с тем, что нитрогруппы, могут специфически взаимодействовать с ароматическими структурами сетки сверхсшитого полистирола. Отдельную группу на рис. 2 представляют производные бензимидазола, содержащие объемные гидрофобные заместители (сорбаты № 8, 12, 13, 14 и 15), характеризующиеся промежуточными значениями энтальпий.

Таким образом, из рис. 2. следует, что сорбция исследуемых бензимидазолов на СПС протекает по различным механизмам в зависимости от природы функциональных групп в молекулах сорбатов.

#### *Влияние состава элюента на сорбцию бензимидазолов*

Изучена взаимосвязь концентрации органического модификатора в элюенте и факторов удерживания в рамках модели Снайдера – Сочевинского. Зависимости в соответствующих координатах для исследуемых ВЭЖХ-систем представлены на рис. 3.

Коэффициенты детерминации уравнений Снайдера – Сочевинского достаточно высокие, что указывает на возможность применения этой модели для описания сорбции изучаемых бензимидазолов в системах «водно-ацетонитрильный раствор – октадецилсиликагель», «водно-ацетонитрильный раствор – гексадецилсиликагель» и «водно-ацетонитрильный раствор – СПС» в используемом концентрационном интервале органического модификатора (45–85 об%).

Тем не менее из графиков (см. рис. 3) следует, что модель Снайдера – Сочевинского не выполняется для сорбатов №№ 1, 2 и 4 в системе «водно-ацетонитрильный раствор – СПС». Эти соединения характеризуются наименьшими объемами и содержат в своей структуре amino- и гидроксиметиленовые заместители, усиливающие специфические взаимодействия молекул сорбатов с подвижной фазой. Линейность нарушается при переходе от 75%-го содержания ацетонитрила к 85%-му. Это выражается в росте удерживания рассматриваемых соединений с увеличением содержания органического модификатора, что не совсем типично для ОФ ВЭЖХ. По-видимому, это связано с тем, что при

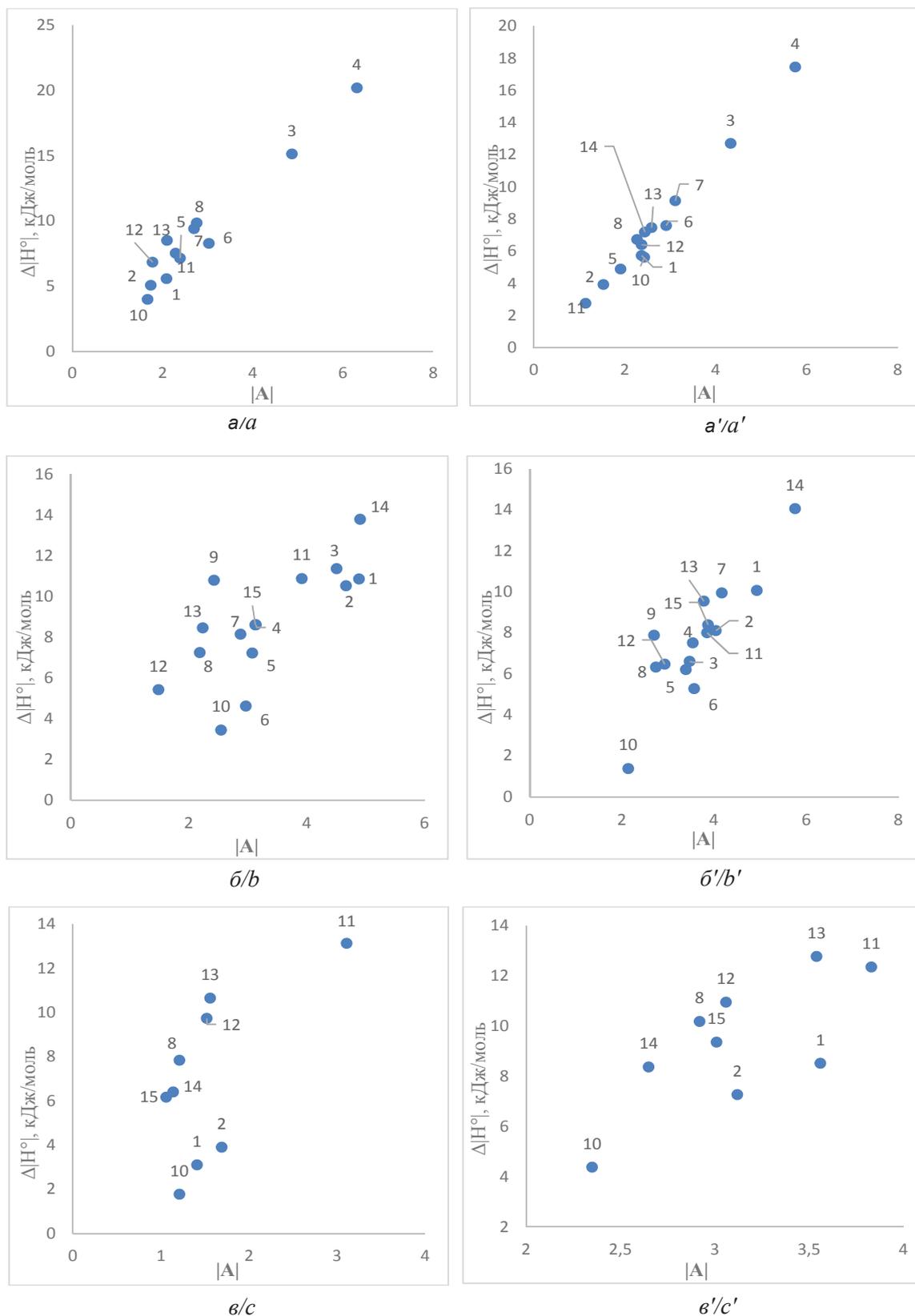


Рис. 2. Энтальпийно-энтропийные компенсации процесса сорбции бензимидазолов из водно-ацетонитрильных растворов (*a*, *b*, *c*) CH<sub>3</sub>CN / вода – 55/45 и (*a'*, *b'*, *c'*) CH<sub>3</sub>CN / вода – 75/25 об. % на C<sub>16</sub> (*a*, *a'*), C<sub>18</sub> (*b*, *b'*) и СПС (*c*, *c'*)  
 Fig. 2. Enthalpy-entropy compensation of the benzimidazoles sorption process from water-acetonitrile solutions (*a*, *b*, *c*) CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O – 55/45 vol. % and (*a'*, *b'*, *c'*) CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O – 75/25 vol. % on C<sub>16</sub> (*a*, *a'*), C<sub>18</sub> (*b*, *b'*) and HCP (*c*, *c'*)

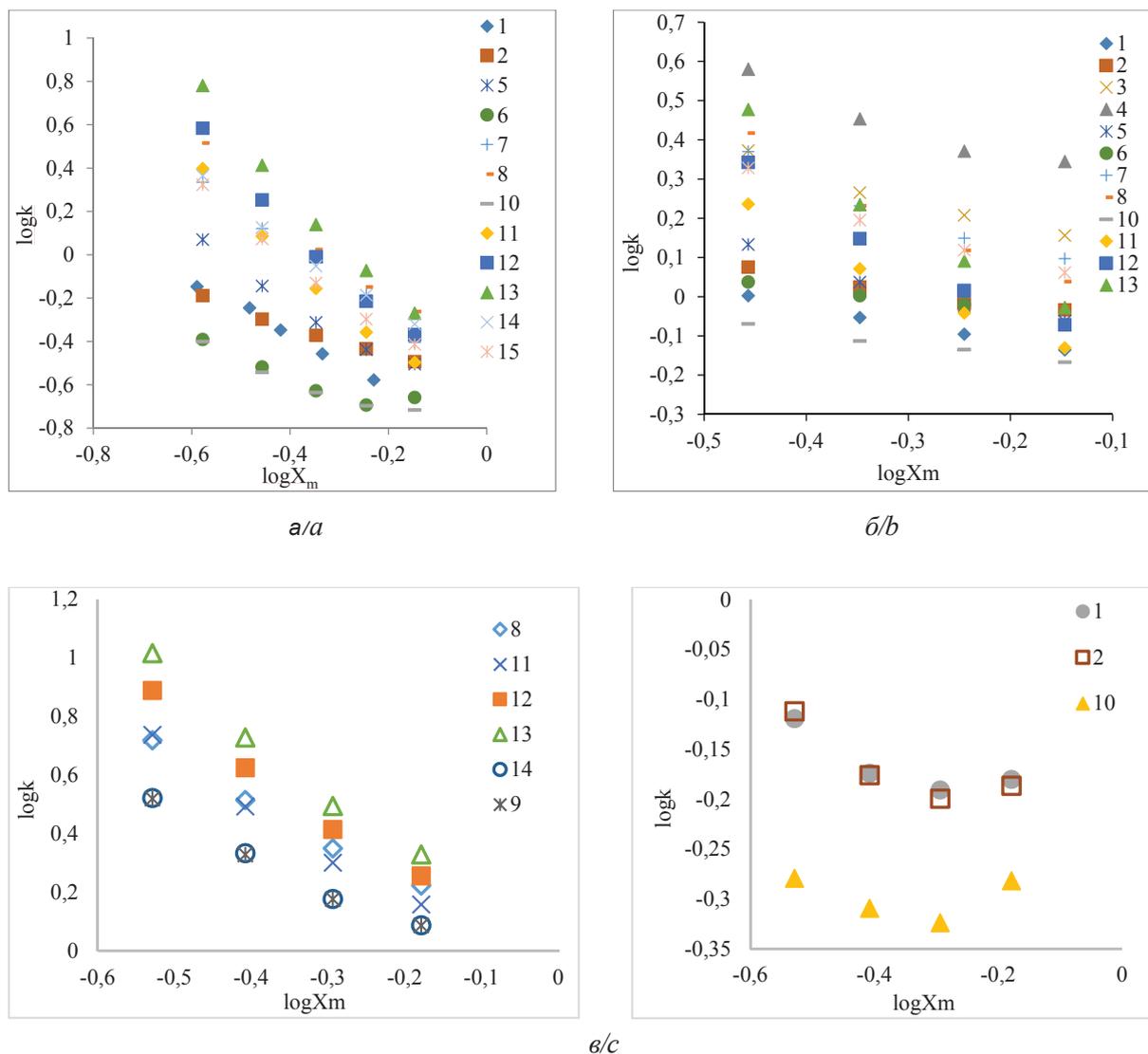


Рис. 3. Зависимости между фактором удерживания и объемной долей ацетонитрила в элюенте для исследуемых производных бензимидазола на октадецилсиликагеле (а) с18, гексадецилсиликагеле (б) и СПС (в)  
Fig. 3. Dependences between retention factor and volumetric fraction of acetonitrile in the eluent for benzimidazole derivatives under study on octadecyl silicagel (a) c18, hexadecyl silicagel (b) c16 and HCP (c)

высоком содержании ацетонитрила трехмерная структура СПС будет иметь такую конформацию, при которой маленькие молекулы будут сильнее проникать в «поры» сорбента, при этом взаимодействие с ароматическими фрагментами сверхсшитого полистирола будет увеличиваться.

На рис. 4 представлена сравнительная диаграмма угловых коэффициентов уравнения Снайдера – Сочевинского для изучаемых бензимидазолов в трех исследуемых ВЭЖХ-системах.

Сравнивая угловые коэффициенты ( $n$ ) уравнений Снайдера – Сочевинского для исследуемых бензимидазолов в системах с тремя сорбентами, можно видеть, что система «водно-ацетонитрильный раствор – октадецилсиликагель»

характеризуется их наибольшими значениями. Это указывает на то, что в этой системе одна молекула бензимидазола вытесняет большее число молекул органического модификатора с поверхности октадецилсиликагеля.

### Заключение

Изучены общие закономерности сорбции впервые синтезированных производных бензимидазола в системах «октадецилсиликагель – водно-ацетонитрильный раствор», «гексадецилсиликагель – водно-ацетонитрильный раствор» и «сверхсшитый полистирол – водно-ацетонитрильный раствор». Рассчитаны величины изменения энтальпии и энтропийные

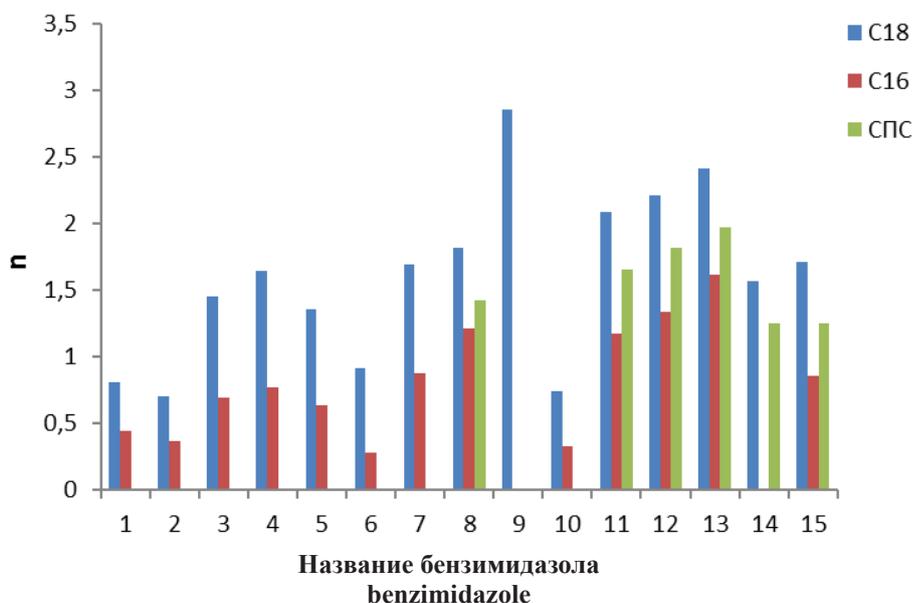


Рис. 4. Сравнительная диаграмма угловых коэффициентов уравнений Снайдера – Сочевинского для исследуемых бензимидазолов в системах «водно-ацетонитрильный раствор – октадецилсиликагель», «водно-ацетонитрильный раствор – гексадецилсиликагель» и «водно-ацетонитрильный раствор – СПС» (цвет online)

Fig. 4. Comparative diagram of slope ratios of the Snyder – Soczewiński equations for the benzimidazoles under study in “water-acetonitrile solution – octadecyl silica gel”, “water-acetonitrile solution – hexadecyl silica gel” and “water-acetonitrile solution – HCP” systems (color online)

составляющие процесса сорбции в исследуемых ВЭЖХ-системах. Показано, что при сорбции бензимидазолов из водно-ацетонитрильных растворов сильное влияние оказывают сольватационные эффекты в объеме водно-органического раствора и величины энтальпий для всех исследуемых бензимидазолов не превышают 20 кДж/моль.

Показано, что в системе «гексадецилсиликагель – водно-ацетонитрильный раствор» наблюдается энтальпийно-энтропийная компенсация процесса сорбции во всем диапазоне исследуемых концентраций органического модификатора, а в системе «октадецилсиликагель – водно-ацетонитрильный раствор» энтальпийно-энтропийная компенсация реализуется только в системах с большим содержанием ацетонитрила в подвижной фазе. Из компенсационной зависимости для системы «сверхсшитый полистирол – водно-ацетонитрильный раствор» следует, что процессы сорбции исследуемых бензимидазолов на сверхсшитом полистироле протекают с различными механизмами.

Изучено влияние состава элюента на термодинамические характеристики сорбции бензимидазолов. Выявлено, что система «октадецилсиликагель – водно-ацетонитрильный раствор»

характеризуется наибольшей сорбционной способностью по отношению к исследуемым производным бензимидазола.

#### Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (аспирантский грант № 19-33-90208).

#### Список литературы

1. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года в соответствии с указом Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 года «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» // Государственная автоматизированная информационная система «Управление». Общественное обсуждение проектов [Электронный ресурс]. URL: <http://gasu.gov.ru/stratpassport> (дата обращения: 02.09.2019).
2. Газизова А. Ф., Курбатов Е. Р., Рудакова И. П., Курбатова А. А., Зверева Е. В., Бобылева А. А., Фокин Ю. В. Поиск биологически активных соединений в ряду гидразонов NH-бензоил-6-йодантралиновой кислоты // Биомедицина. 2018. № 3. С. 35–45.
3. Кодониди И. П., Новиков О. О., Кулешова С. А., Рябухин Ю. И., Шатохин С. С., Ивченко А. В., Кодониди М. И., Жилина О. М. Синтез новых N-гидроксибензиловых



- и толильных производных пиримидин-4(Н)-она, обладающих противовоспалительной активностью // Фармация и фармакология. 2017. № 5 (6). С. 556–567. DOI:10.19163/2307-9266-2017-5-6-556-567
4. Матюшин А. А., Нестерова О. В., Маланова О. А., Попков В. А. Перспективы использования в фармации растительного сырья, содержащего алкалоиды // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2017. Т. 19, № 1. С.123–128. DOI: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-1-123-128
  5. Боровский Б. В., Коваль Н. О., Компанцев В. А., Кодониди Я. П. Изучение показателей чистоты нового биологически активного соединения ПМФИ-195 // Вестник науки и образования. 2019. № 1 (55), ч. 2. С. 82–85.
  6. Саидов Н. Д., Малкова Т. Л., Булгакова Е. А. Изучение экстракции мономекаина из водных растворов // Инновационная наука. 2019. № 7-8. С. 124–125.
  7. Бондарев А. В., Жилиякова Е. Т. Использование сорбционных процессов в технологии систем доставки лекарственных веществ // Фармация и фармакология. 2019. Т. 7, № 1. С. 4–12. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-4-12
  8. Волокитина Д. С., Озеров А. А., Лазарян Д. С., Волокитин С. В. Разработка и валидация спектрофотометрической методики количественного определения субстанции нового биологически активного соединения производного хиназолин-4(3Н)-она // Вестник ВолгГМУ. 2017. Вып. 2 (62). С. 35–38. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-2(62)-84-35-38
  9. Тринеева О. В., Халахакун А. Д., Сливкин А. И. Разработка и валидация методик спектрофотометрического количественного определения терпено-индольных алкалоидов (на примере винкристина сульфата и винбластин сульфата) // Науч. ведомости Белгород. гос. ун-та. Сер. Медицина. Фармация. 2018. Т. 41, № 4. С. 687–702. DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-4-687-702
  10. Kazakevich Y., Lobrutto R. HPLC for Pharmaceutical Scientists. New Jersey : John Wiley, 2007. 1135 p.
  11. Wöll S., Schiller S., Bachran Ch., Lee Kim Swee, Scherlie R. Pentaglycine lipid derivatives – rp-HPLC analytics for bioorthogonal anchor molecules in targeted, multiple-composite liposomal drug delivery systems // International Journal of Pharmaceutics. 2018. Vol. 547, iss. 1–2. P. 602–610. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.05.052
  12. Попов А. Ю., Блиникова З. К., Цюрупа М. П., Даванков В. А. Синтез и адсорбционные свойства сорбентов ограниченного доступа на базе сверхшистого полистирола // Сорбционные и хроматографические процессы. 2017. Т. 17, № 2. С. 183–190. DOI: 10.17308/sorpchrom.2017.17/369
  13. Смирнова Л. А., Спасов А. А., Раценко А. И., Сучков Е. А., Рябуха А. Ф., Кузнецов К. А. Особенности пробоподготовки для метода высокоэффективной жидкостной хроматографии количественного определения малорастворимых соединений // Волгогр. науч.-мед. журн. 2013. Т. 2. С. 9–15.
  14. Морозов А. С., Копицына М. Н., Бессонов И. В., Карелина Н. В., Нуждина А. В., Саркисов И. Ю., Павлова Л. А., Цюрупа М. П., Блиникова З. К., Даванков В. А. Селективный сорбент для удаления из крови бактериальных эндотоксинов // Журн. физ. химии. 2016. Т. 90, № 12. С. 1876–1882. DOI: 10.7868/S0044453716120165
  15. Жердев В. П., Колыванов Г. Б., Литвин А. А., Бочков П. О., Грибакина О. Г., Шевченко Р. В., Тарасюк А. В., Гудашева Т. А. Фармакокинетика дипептидного миметика BDNF ГСБ-106 у крыс // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2019. № 1. С. 37–43. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10038
  16. Ядрова А. А., Шафигулин Р. В., Буланова А. В., Голова А. А., Белоусова З. П. Изучение сорбции некоторых бензимидазолов на октадецилсиликагеле из водно-ацетонитрильных растворов методом жидкостной хроматографии // Журнал физ. химии. 2018. Т. 92, № 8. С. 1296–1307. DOI: 10.7868/S0044453718080150
  17. Pietrogrande M. C., Benvenuti A., Dondi F. Temperature effect on HPLC retention of pcbs on porous graphitic carbon // Chromatographia. 2000. Vol. 51, iss. 3-4. P. 193–198. DOI: 10.1007/BF02490564

#### Образец для цитирования:

Ядрова А. А., Шафигулин Р. В., Буланова А. В. Исследование сорбции бензимидазолов методом ВЭЖХ на модифицированных силикагелях и сверхшистым полистироле // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2020. Т. 20, вып. 3. С. 275–283. DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-3-275-283>

#### The Investigation of Benzimidazoles' Sorption on Modified Silicagels and Hypercrosslinked Polystyrene by HPLC

A. A. Yadrova, R. V. Shafigulin, A. V. Bulanova

Anastasiya A. Yadrova, <https://orcid.org/0000-0001-5924-899X>, Samara University, 14 Moskovskoye shosse, Samara 443086, Russia, yadrovaaa@mail.ru

Roman V. Shafigulin, <https://orcid.org/0000-0001-9981-1249>, Samara University, 14 Moskovskoye shosse, Samara 443086, Russia, shafiro@mail.ru

Andzhela V. Bulanova, <https://orcid.org/0000-0001-6243-8444>, Samara University, 14 Moskovskoye shosse, Samara 443086, Russia, av.bul@yandex.ru

The production of good-quality, effective and harmless pharmaceutical products and import substitution of drugs are of top priority for the pharmaceutical industry. Benzimidazole and its derivatives are active substances of many drugs due to the wide range of their pharmacological activity. In the article under consideration the sorption of the newly synthesized benzimidazole's derivatives from liquids media was studied. Reverse phase high performance liquid chromatography (RP HPLC) is the most appropriate method used for the analysis of biologically active substances, particularly drugs. The thermodynamic characteristics of benzimidazole sorption and its newly synthesized 14 derivatives from water-acetonitrile solutions on hexadecyl and octadecyl silicagels, as well as on hypercrosslinked polystyrene (HCL), were calculated. The enthalpies and entropy components of sorption were calculated. The effect of the composition of the organic modifier on thermodynamic characteristics of benzimidazole sorption was studied.



**Keywords:** benzimidazoles, sorption of biologically active compounds, HPLC, hypercrosslinked polystyrene (HCP), modified silica gels.

Received: 02.12.2019 / Accepted: 26.02.2020 / Published: 31.08.2020

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

**Acknowledgements:** *This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (postgraduate student's grant No. 19-33-90208).*

## References

1. *Strategiya razvitiya farmatsevticheskoy promyshlennosti Rossiyskoy Federatsii na period do 2030 goda v sootvetstviy s ukazom Prezidenta Rossiyskoy Federatsii ot 7 maya 2018 goda «O natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiyskoy Federatsii na period do 2024 goda»* [Strategy of development of pharmaceutical industry of the Russian Federation for the period till 2030 in accordance with the decree of the President of the Russian Federation from May 7, 2018 "On the national goals and strategic objectives development of the Russian Federation for the period up to 2024"]. State Automated Information System "Management", Public discussion of projects. [Electronic resource]. Available at: <http://gasu.gov.ru/stratpassport> (accessed 2 September 2019).
2. Gazizova A. F., Kurbatov E. R., Rudakova I. P., Kurbatova A. A., Zvereva E. V., Bobyleva A. A., Fokin Y. V. Search for biologically active compounds in a series of hydrasons of NH-benzoyl-5-iodoantranilic acid. *Biomedicine*, 2018, no. 3, pp. 35–44 (in Russian).
3. Kodonidi I. P., Novikov O. O., Kuleshova S. A., Rjabukhin J. I., Shatokhin S. S., Ivchenko A. V., Kodonidi M. I., Zhilina O. M. Synthesis of new N-hydroxyphenyl and tolyl derivatives of pyrimidine-4(1H) – one with anti-inflammatory activity. *Pharmacy & Pharmacology*, 2017, no. 5 (6), pp. 556–567 (in Russian). DOI: 10.19163/2307-9266-2017-5-6-556-567
4. Matyushin A. A., Nesterova O. V., Malanova O. A., Popkov V. A. The prospects for pharmaceutical use of herbal raw material containing alkylamides. *Medical & Pharmaceutical Journal "Pulse"*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 123–128 (in Russian). DOI: 10.26787/ny-dha-2226-7425-2017-19-1-123-128
5. Borovskiy B. V., Koval N. O., Kompantsev V. A., Kodonidi Ya. P. Studying the pure indicators of new biologically active compound PMFI-195. *Bulletin of Science and Education*, 2019, no. 1 (55), pt. 2, pp. 82–85 (in Russian).
6. Saidov N. D., Malkova T. L., Bulgakova E. A. The study of the extraction of monomachine from aqueous solutions. *Innovation Science*, 2019, no. 7–8, pp. 124–125 (in Russian).
7. Bondarev A. V., Zhilyakova E. T. Use of sorption processes in the technology of drug delivery systems. *Pharmacy & Pharmacology*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 4–12 (in Russian). DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-1-4-12
8. Volokitina D. S., Ozerov A. A., Lazaryan D. S., Volokitin S. V. Development and validation of the spectrophotometric technique for quantitative analysis of a new biologically active compound, a derivative of-4 (3H)-one quinazoline. *Journal of VolgSMU*, 2017, iss. 2 (62), pp. 35–38 (in Russian). DOI: 10.19163/1994-9480-2017-2(62)-84-35-38
9. Trineeva O. V., Halahakun A. J., Slivkin A. I. Development and validation of spectrophotometric quantitative determination of terpene-indole alkaloids (for example, vincristine sulfate and vinblastine sulfate). *Scientific Bulletins of Belgorod State University. Ser. Medicine. Pharmacia*, 2018, vol. 41, no. 4, pp. 687–702 (in Russian). DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-4-687-702
10. Kazakevich Y., Lobrutto R. *HPLC for Pharmaceutical Scientists*. New Jersey, John Wiley, 2007. 1135 p.
11. Wöll S., Schiller S., Bachran Ch., Lee Kim Swee, Scherlie R. Pentaglycine lipid derivatives – rp-HPLC analytics for bioorthogonal anchor molecules in targeted, multiple-composite liposomal drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, vol. 547, iss. 1-2, pp. 602–610. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.05.052
12. Popov A. Yu., Blinnikova Z. K., Tsyurupa M. P., Davanokov V. A. Synthesis and adsorption properties of restricted access sorbents based on hypercrosslinked polystyrene. *Sorption and Chromatography Processes*, 2017, vol. 17, no. 2, pp. 183–190 (in Russian). DOI: 10.17308/sorpchrom.2017.17/369
13. Smirnova L. A., Ozerov A. A., Suchkov E. A., Riabuha A. F., Kuznetsov K. A. Specific of sample preparation for HPLC method of quantitative determination of slightly soluble compounds. *Volgograd Journal of Medical Research*, 2013, vol. 2, pp. 9–15 (in Russian).
14. Morozov A. S., Kopitsyna M. N., Bessonov I. V., Karelina N. V., Nuzhdina A. V., Sarkisov I. Y., Pavlova L. A., Tsyurupa M. P., Blinnikova Z. K., Davanokov V. A. A selective sorbent for removing bacterial endotoxins from blood. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2016, vol. 90, no. 12, pp. 2465–2470 (in Russian). DOI: 10.1134/S0036024416120165
15. Zherdev V. P., Kolyvanov G. B., Litvin A. A., Bochkov P. O., Gribakina O. G., Shevchenko R. V., Tarasyuk A. V., Gudasheva T. A. Pharmacokinetics of dipeptide mimetic BDNF GSB-106 in rats. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 2019, no. 1, pp. 37–43 (in Russian). DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10038
16. Yadrova A. A., Shafigulin R. V., Bulanova A. V., Golov A. A., Belousova Z. P. Studying the Sorption of Certain Benzimidazoles on Octadecyl. Silica Gel from Water-Acetonitrile Solutions via Liquid Chromatography. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 2018, vol. 92, no. 8, pp. 1572–1582 (in Russian). DOI: 10.1134/S0036024418080307
17. Pietrogrande M. C., Benvenuti A., Dondi F. Temperature effect on HPLC retention of pcbs on porous graphitic carbon. *Chromatographia*, 2000, vol. 51, iss. 3-4, pp. 193–198. DOI: 10.1007/BF02490564

## Cite this article as:

Yadrova A. A., Shafigulin R. V., Bulanova A. V. The Investigation of Benzimidazoles' Sorption on Modified Silicagels and Hypercrosslinked Polystyrene by HPLC. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2020, vol. 20, iss. 3, pp. 275–283 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-3-275-283>