

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра медичної хімії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУЧАСНИХ МЕТОДІВ
АНАЛІЗУ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ – РОЗУВАСТАТИН,
КЛОФІБРАТ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19(3,10д)мед
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Анастасія ВЛАСОВА

Керівник: асистент кафедри медичної хімії, к.фарм.н.
Ольга ВІСЛОУС

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
загальної хімії, к.фарм.н., доцент Наталія БОНДАРЕНКО

АНОТАЦІЯ

Після проведення порівняльного аналізу було встановлено, що для ідентифікації та кількісного визначення гіполіпідемічних засобів у фармацевтичному аналізі найбільш часто використовуються хроматографічні методи, що становлять понад 75% усіх доступних методик визначення. Водночас оптичні методи використовуються на рівні приблизно 25% і представлені різноманітними техніками. Розглянута робота складається з 60 сторінок, включає 2 таблиці, 5 рисунків і базується на аналізі 55 джерел літератури.

Ключові слова: гіполіпідемічні засоби, фармацевтичний аналіз, спектрофотометрія, хроматографія, субстанція, лікарські форми

ANNOTATION

After conducting a comparative analysis, it has been determined that chromatographic methods are most commonly used for the identification and quantitative determination of hypolipidemic agents in pharmaceutical analysis, accounting for over 75% of all available determination methods. Meanwhile, optical methods are utilized at approximately 25% and encompass various techniques. The reviewed work consists of 60 pages, including 2 tables, 5 figures, and is based on the analysis of 55 literature sources.

Key words: hypolipidemic agents, pharmaceutical analysis, spectrophotometry, chromatography, substance, dosage forms

ЗМІСТ

	С.
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ	7
1.1. Ефективність та безпека використання гіполіпідемічних засобів	7
1.2. Клініко-фармакологічні аспекти розувастатина	12
1.3. Клініко-фармакологічні аспекти клофібрату	21
Висновки до розділу 1	28
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	29
2.1. Об'єкти досліджень	29
2.2. Методи досліджень	35
Висновки до розділу 2	40
РОЗДІЛ 3. МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ	41
3.1 Огляд аналітичного визначення розувастатина	41
3.2 Огляд аналітичного визначення клофібрату	50
Висновки до розділу 3	59
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	60
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	61

ВСТУП

Актуальність теми. Гіполіпідемічні засоби, такі як розувастатин і клофібрат, широко використовуються для лікування дисліпідемії та зниження рівня холестерину та тригліцеридів у пацієнтів.

Однак, вибір оптимального гіполіпідемічного препарату для конкретного пацієнта та ефективність лікування вимагають точного та надійного аналізу цих препаратів. Сучасні методи аналізу дозволяють визначити якість, концентрацію та фармакокінетичні параметри розувастатину та клофібрату в різних матрицях, включаючи кров, сироватку та інші біологічні рідини.

Порівняльна характеристика сучасних методів аналізу розувастатину та клофібрату дозволить встановити їхню специфічність, чутливість, точність та швидкість аналізу. Це важливо для вибору найбільш підходящого методу аналізу залежно від конкретних клінічних умов та вимог дослідження.

Також, актуальність цієї теми полягає у пошуку нових методів аналізу, які можуть покращити чутливість та швидкість діагностики, а також забезпечити точне визначення концентрації цих препаратів у біологічних матрицях. Розвиток нових методів аналізу може сприяти вдосконаленню лікування та допомогти враховувати індивідуальні особливості пацієнтів.

Крім того, порівняльна характеристика розувастатину та клофібрату є важливою для дослідження їх взаємодії з іншими препаратами, фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями. Це допоможе врахувати можливі ризики та небажані ефекти комбінованого призначення цих препаратів.

Отже, порівняльна характеристика сучасних методів аналізу гіполіпідемічних засобів – розувастатину та клофібрату, має важливе значення для розуміння їхньої ефективності, безпеки та вибору оптимального підходу до лікування дисліпідемії у пацієнтів.

Мета дослідження є систематизація наукової інформації щодо сучасних методів аналізу ідентифікації та кількісного визначення гіполіпідемічних засобів – розувастатину та клофібрату.

Завдання дослідження:

- аналіз фармакологічного спектру розувастатину та клофібрату: вивчення механізму дії, фармакокінетику та фармакодинаміку. Оцінка його ефективності та безпечності в лікуванні гіперхолестеролемії;

- аналіз фізико-хімічних властивостей та синтезу розувастатину та клофібрату: вивчення розчинність, стабільність, розподіловий коефіцієнт та інші фізико-хімічні параметри розувастатину. Це дозволить зрозуміти поведінку речовин в різних умовах та використати ці знання для оптимізації методів аналізу.

- огляд літературних та патентних джерел щодо методик ідентифікації та кількісного визначення розувастатину та клофібрату. Зібрання та аналіз існуючих методик, включаючи хроматографічні, спектроскопічні та спектрофотометричні методи, використовувані для визначення розувастатину у різних матрицях, таких як фармацевтичні препарати та біологічні рідини.

- порівняння розроблених методів аналізу розувастатину та клофібрату з іншими існуючими методами, що дозволяє оцінити їх ефективність, чутливість та застосовність.

Матеріали даної роботи викладені у відповідності з поставленими задачами.

Об'єкт дослідження. Методики ідентифікації та кількісного визначення лікарських засобів, гіполіпідемічних засобів – розувастатину та клофібрату.

Предмет дослідження. Субстанції та лікарські форми гіполіпідемічних засобів – розувастатину та клофібрату.

Методи дослідження. Аналітичний огляд літературних джерел інформації щодо дослідження гіполіпідемічних засобів – розувастатину та клофібрату.

Практичне значення отриманих результатів. Порівняння різних методів аналізу розувастатину та клофібрату допомагає виявити їх переваги та недоліки. Це сприяє подальшому вдосконаленню методів аналізу, включаючи удосконалення параметрів аналітичних методів, вибір оптимальних реагентів та умов аналізу.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота складається із вступу, трьох розділів, загальних висновків та списку використаних літературних джерел, що має у своєму складі 55 джерел. Зміст роботи викладений на 60 сторінках машинописного тексту і містить 2 таблиць, 5 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ

1.1. Ефективність та безпека використання гіполіпідемічних засобів

Ліпіди є важливими біомолекулами. Холестерин, наприклад, є важливим компонентом клітинної мембрани людини та попередником стероїдних гормонів і жовчних кислот. Тригліцериди також відіграють важливу роль у передачі енергії з їжі в клітини організму. Однак будь-яка надлишок біомолекул не корисний для здоров'я людини. Подібним чином, підвищення різних форм ліпідів у крові, стан, який зазвичай називають гіперліпідемією, викликає постійні проблеми зі здоров'ям [1]. Оскільки ліпіди переносяться кров'ю, гіперліпідемія завжди є загрозою для коронарних артерій і найважливішим фактором ризику ішемічної хвороби серця [1, 2].

Однак для боротьби з цими проблемами людський кмітливості придбала кілька ліків, широко відомих як гіполіпідемічні препарати. Одна група препаратів (статици) знижує рівень холестерину, втручаючись у шлях біосинтезу холестерину [3, 4]. З іншого боку, фібрати знижують рівень жирних кислот і тригліцеридів шляхом стимуляції пероксисомального шляху β -окислення [5, 6]. Крім цих препаратів, езетиміб, який вибірково пригнічує всмоктування холестерину в кишечнику [7], холестирамін, колестипол і колесевелам, які секвеструють жовчні кислоти [8], торцетрапіб, який пригнічує білок-переносник ефіру холестерину [9], авасіміб, який пригнічує ацил-CoA: холестерин ацилтрансфераза [10], імплітапід, який пригнічує білок перенесення мікросомальних тригліцеридів [11], і ніацин, який модифікує ліпопротеїни [12], надають клініцистам кілька терапевтичних варіантів для зниження ліпідів. Однак, виходячи з медичного використання, важливості та популярності, статици та фібрати набагато попереду інших. Останні експериментальні дані показали, що і статици, і фібрати виявляють широкий

спектр дії на додаток до їх гіполіпідемічних властивостей. Як наслідок, статини та фібрати зараз розглядаються як можливі ліки від різноманітних розладів людини.

Статини пригнічують 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А (ГМГ-КоА) редуктазу і, таким чином, пригнічують біосинтез холестерину. У 1970-х роках доктор Ендо та його колеги в Японії [13, 14] вивчали, як певні гриби захищають себе від інших. Оскільки ергостеролин, похідне холестерину, є важливим компонентом мембрани грибів, їх спонукало дослідити, чи є інгібування біосинтезу холестерину одним із таких механізмів. У 1978 році вони повідомили про відкриття мевастатину, першого статину. Зрештою, через лабораторію доктора Goldstein and Brown [15, 16], ці препарати виявилися найефективнішими засобами зниження підвищеного рівня холестерину в плазмі. На даний момент доступно сім статинів у фармацевтичній формі – ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин і пітавастатин [7, 15]. Статини першого покоління, такі як ловастатин і мевастатин, були виділені з грибів. Однак статини другого і третього покоління були розроблені шляхом модифікації статинів першого покоління або хімічного синтезу в лабораторії. Загалом статини мають подібні хімічні характеристики, причому статини другого та третього покоління мають кілька ароматичних кілець і бічний ланцюг аліфатичної жирної кислоти, а статини першого покоління мають декалінове кільце та аліфатичний бічний ланцюг.

На відміну від статинів, ця група препаратів не пригнічує біосинтез холестерину. Однак ці препарати стимулюють β -окислення жирних кислот переважно в пероксисомах і частково в мітохондріях [4, 5, 16, 17]. Таким чином, відомо, що ця група препаратів знижує плазмові рівні жирних кислот і триацилгліцерину. Клофібрат був першим таким препаратом, розробленим в Японії в 1960-х роках [18]. Зрештою, відкриття кількох інших фібратних препаратів, таких як ципрофібрат, безафібрат, фенофібрат і гемфіброзил, зробило революцію в дослідженнях гіполіпідемії. Однак ентузіазм був

недовгим, оскільки тривале застосування деяких із цих препаратів, таких як клофібрат і ципрофібрат, викликає проліферацію пероксисом, що призводить до гепатомегалії та утворення пухлини в печінці гризунів [19-21]. Тому існує занепокоєння щодо широкого використання цих препаратів у людей. Лише гемфіброзил і фенофібрат, через їх більш м'який вплив на проліферацію пероксисом, використовуються як ліпідознижувальні препарати у людей.

Сучасний рівень знань свідчить про те, що статини є не тільки гіполіпідемічними препаратами. Завдяки численным функціям ці диво-ліки стали можливими ліками від багатьох інших хронічних захворювань, включаючи нейродегенерацію, запалення, демієлінізацію, рак і діабет. Нижче проаналізовано інформацію щодо можливого лікування кількох захворювань людини статинами.

Ішемічна хвороба серця

Дані кількох епідеміологічних досліджень показали, що статини є найпотужнішим класом ліків від серцево-судинних захворювань. Будучи ліками, що знижують рівень холестерину, статини, як очікується, полегшать серцево-судинні проблеми. Однак, крім зниження рівня холестерину, статини, здається, полегшують численні проблеми у пацієнтів з атеросклерозом. Наприклад, статини знижують рівень білків гострої фази незалежно від їх впливу на холестерин і, таким чином, сповільнюють шкідливі наслідки прогресуючої атеросклеротичної хвороби [22, 23]. З'являється все більше доказів того, що запалення та основні клітинні та молекулярні механізми сприяють прогресуванню атеросклерозу [24]. Судинний запальний процес, очевидно, сприяє розриву бляшок і атеротромбозу, що призводить до клінічних ускладнень атеросклерозу. Шиллінгер та ін. [25] показали, що зв'язок між застосуванням статинів і виживаністю помітно залежить від запального статусу пацієнта, що свідчить про те, що зменшення судинного запалення або послаблення ефектів запальної активності може бути важливим механізмом, за допомогою якого статини демонструють покращений ефект.

Однак, на додаток до зниження холестерину та протизапальної активності, покращення ендотеліальної функції та стабілізація бляшок за допомогою статинів у пацієнтів з атеросклерозом також може включати їх антитромботичний, антипроліферативний та антиоксидантний ефекти.

Рак

Інтерес до вивчення впливу статинів на різні форми раку випливає з того факту, беруть участь у принаймні 30% усіх форм раку [26]. Статини також пригнічують ріст різних клітинних ліній шляхом індукції зупинки клітинного циклу або апоптозу [26, 27]. Крім того, повідомлялося, що ловастатин знижує інвазивність клітин лімфоми, клітин гліоми людини, клітин меланоми та клітин NIH-3T3 у матригелі [26]. Послідовно статини виявляють протипухлинну дію проти меланоми, карциноми молочної залози, аденокарциноми підшлункової залози, фібросаркоми, гліоми, нейробластоми та лімфоми на різних тваринних моделях, що призводить або до пригнічення прогресування пухлини, та/або інгібування метастатичного процесу [26, 28]. Згідно з епідеміологічним аналізом, у групі лікування ловастатином спостерігалось менше випадків меланоми порівняно з контрольною групою [29]. У доклінічних дослідженнях статини також потенціюють протипухлинну дію деяких цитокінів і хіміопрепаратів [30]. Однак результати клінічних випробувань не показують особливо обнадійливих перспектив терапії статинами при раку.

Цукровий діабет

Пацієнти з діабетом 2 типу мають атерогенний ліпідний профіль, що значно підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) порівняно з людьми без діабету. За оцінками, 92% осіб із діабетом 2 типу без ІХС мають дисліпідемічний профіль [31]. Відповідно, дослідження захисту серця продемонструвало приблизно 25% зниження відносного ризику першої коронарної події у пацієнтів з діабетом 2 типу [32]. У дослідженні Lescol

Intervention Prevention Study рутинне застосування флувастатину у пацієнтів з діабетом 2 типу призвело до 47% зниження відносного ризику серцевої смерті [33]. Було припущено, що підвищений окислювальний стрес сприяє прискоренню атеросклерозу та інших проблем у хворих на діабет. Відповідно, вплив високого рівня глюкози на культивовані ендотеліальні клітини аорти та ГМК значно збільшив окислювальний стрес порівняно з нормальним рівнем глюкози [34]. Це збільшення було повністю заблоковано лікуванням пітавастатином. Згодом введення пітавастатину діабетичним щурам, індукованим стрептозотоцином, послабило підвищений окислювальний стрес у діабетичних щурів до контрольних рівнів [34]. Окрім ІХС, частим і серйозним ускладненням діабету є периферична нейропатія. Цікаво, що розувастатин відновлює васкуляризацію нервів, включаючи розмір судин, у мишей з діабетом II типу до рівнів мишей без діабету шляхом стимуляції експресії нейрональної синтази оксиду азоту у сідничних нервах [33, 34]. Хоча механізми недостатньо вивчені, ці препарати також знижують ризик виразок на ногах і захворювань нирок, які часто зустрічаються у хворих на діабет.

Остеопороз

Остеопороз є найпоширенішою формою захворювання кісткової тканини у людей. Статини також стають чудодійними ліками від захворювань кісток, таких як остеопороз. Морфогенетичні білки кісток є цитокінами, які сприяють диференціації мезенхімальних стовбурових клітин у диференційовані остеобласти та формуванню кісток. Цікаво, що було виявлено, що статини стимулюють експресію [35], і це явище може бути безпосередньо пов'язане з анаболічним ефектом статинів на кістку. Крім того, ІЛ-6 відіграє важливу роль у патогенезі остеопорозу [36]. Оскільки опосередкована ізопреноїдами активація бере участь в індукції ІЛ-6 [37], статини блокують індукцію ІЛ-6 у різних типах клітин шляхом виснаження ізопреноїдів.

1.2. Клініко-фармакологічні аспекти розувастатина

Розувастатин кальцію є членом класу препаратів для зниження холестерину, які зазвичай називають «статинами», розробленими фармацевтичною компанією Astra-Zeneca та схваленими в Сполучених Штатах у 2003 році [37]. Статини спеціально пригнічують фермент 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктазу, який перетворює ГМГ-КоА в мевалонову кислоту. ГМГ-КоА-редуктаза є лімітуючою стадією біосинтезу холестерину [32]. Кілька статинів, які також називають інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, комерційно доступні на ринку: «Ліпітор» (аторвастатин), «Лескол» (флувастатин), «Мевакор» (ловастатин), «Лівало» (питавастатин), «Правахол» (правастатин), «Крестол» (розувастатин) і «Зокор» (симвастатин). Статини є високоефективними препаратами для зниження рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) [33]. ХС ЛПНЩ є первинним атерогенним ліпопротеїном. Кілька клінічних випробувань показали переваги терапії статинами в первинній профілактиці серцево-судинних подій завдяки зниженню холестерину [34-36]. Більше зниження рівня холестерину ЛПНЩ пов'язане зі зниженням серцево-судинних подій, а в межах класу статинів, розувастатин відповідає за найбільше зниження рівня холестерину ЛПНЩ [37,33]. Сьогодні зростає інтерес до застосування статинів у лікуванні раку, оскільки високий рівень продукції мевалонОВОЇ кислоти спостерігається при різних типах злоякісних новоутворень, таких як рак молочної залози [38], лейкемія [39] лімфома [40] і клітини карциноми простати [41-43].

Розувастатин кальцію є хімічною сполукою (Е)-(3R,5S)-7-(4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[(метил(метансульфоніламіно)]піримідин-5-іл)-3,5-кальцію дигідроксигептен-6-оїевої кислоти. Зазвичай статини є інгібіторами ГМГ-коаредуктази, які ефективні у зниженні загального холестерину та холестерину ЛПНЩ, і тому показані при дисліпідеміях. Крім цього, розувастатин проявляє плейотропну дію, яка включає покращення

ендотеліальної функції, протизапальну, антитромботичну та антиоксидантну дію.

У монографії FDA зазначено, що розувастатин показаний як доповнення до дієти при лікуванні тригліцеридемії, первинної дисбеталіпопротеїнемії (гіперліпопротеїнемії III типу) та гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії [40].

У монографії охорони здоров'я Канади щодо розувастатину додатково зазначено, що розувастатин показаний для зниження підвищеного рівня загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, співвідношення загального холестерину/холестерину ЛПВЩ і тригліцеридів (ТГ), а також для підвищення рівня ЛПВЩ. Він також показаний для профілактики серйозних серцево-судинних подій (включаючи ризик інфаркту міокарда, нефатального інсульту та реваскуляризації коронарної артерії) у дорослих пацієнтів без документально підтверджених серцево-судинних або цереброваскулярних подій, але з принаймні двома стандартними факторами ризику серцево-судинних захворювань [41].

Призначення статинів вважається стандартною практикою після будь-яких серцево-судинних подій і для людей із помірним або високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Стани, показані для прийому статинів, включають цукровий діабет, клінічний атеросклероз (включаючи інфаркт міокарда, гострі коронарні синдроми, стабільну стенокардію, підтверджену ішемічну хворобу серця, інсульт, трансішемічну атаку (ТІА), підтверджену каротидну хворобу, хворобу периферичних артерій і кульгавість), черевну аорту аневризма, хронічна хвороба нирок і різко підвищений рівень холестерину ЛПНЩ [43, 41].

Фармакотерапевтична група.

C10AA07 – Розувастатин

C10AA – інгібітори ГМГ-КоА-редуктази

C10A – АГЕНТИ, МОДИФІКУЮЧІ ЛІПІДИ, ПРОСТИ

C10 – АГЕНТИ, МОДИФІКУЮЧІ ЛІПІД

В – СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА

Клінічні характеристики.

Розувастатин використовується для зниження рівня ЛПНЩ (поганого) холестерину та підвищення рівня ЛПВЩ (хорошого) холестерину. Це також знижує рівень тригліцеридів (жирів у крові) [39, 42]. Підвищення рівня холестерину допомагає запобігти закупорці артерій. Ці закупорки можуть спричинити серйозні проблеми, включаючи інфаркт або інсульт [41].

Спосіб застосування та дози [40, 45].

Для пероральної лікарської форми (капсули):

Для гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії:

Дорослі – спочатку 20 міліграмів (мг) один раз на день. Лікар може коригувати вашу дозу за потреби. Однак доза зазвичай не перевищує 40 мг.

Діти – Застосування та дозу повинен визначати лікар.

Для гіпертригліцеридемії або первинної дисбеталіпопротеїнемії (гіперліпопротеїнемія III типу):

Дорослі – спочатку від 10 до 20 міліграмів (мг) один раз на день. Ваш лікар може коригувати вашу дозу за потреби. Однак доза зазвичай не перевищує 40 мг.

Діти – застосування та дозу повинен визначати лікар.

Для пероральної лікарської форми (таблетки):

При атеросклерозі:

Дорослі – від 5 до 40 міліграмів (мг) один раз на день.

Діти – Застосування та дозу повинен визначати лікар.

Для гетерозиготної сімейної гіперхолестеринемії:

Дорослі – від 5 до 40 міліграмів (мг) один раз на день.

Дітям від 10 до 17 років – від 5 до 20 мг на добу.

Діти 8-9 років – 5-10 мг на добу.

Діти віком до 8 років – застосування та дозу повинен визначати лікар.

Для гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії:

Дорослі – спочатку 20 міліграмів (мг) один раз на день. Ваш лікар може коригувати вашу дозу за потреби.

Дітям від 7 до 17 років – по 20 мг 1 раз на добу.

Діти віком до 7 років – застосування та дозу повинен визначати лікар.

Передозування [44].

Більш поширені побічні ефекти, які можуть виникнути при застосуванні розувастатину, включають:

- головний біль
- біль у животі (області живота)
- біль у м'язах
- нудота
- слабкість

Якщо ці ефекти незначні, вони можуть зникнути протягом кількох днів або кількох тижнів. Якщо вони більш серйозні або не зникають, поговоріть зі своїм лікарем або фармацевтом.

Механізм дії [45].

Розувастатин є статином і конкурентним інгібітором ферменту ГМГ-КоА (3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А) редуктази, який каталізує перетворення ГМГ-КоА на мевалонат, ранню стадію, що обмежує швидкість біосинтезу холестерину.²⁴ Розувастатин діє головним чином у печінці, де зниження концентрації холестерину в печінці стимулює регуляцію печінкових рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), що збільшує поглинання печінкою ЛПНЩ. Розувастатин також пригнічує печінковий синтез ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [43]. Загальним ефектом є зниження рівня ЛПНЩ та ЛПДНЩ у плазмі.

Дослідження на тваринах *in vitro* та *in vivo* також демонструють, що розувастатин має васкулопротекторну дію незалежно від його ліпідознижувальних властивостей, також відому як плейотропна дія статинів [45]. Це включає покращення функції ендотелію, підвищення стабільності

атеросклеротичних бляшок, зменшення окислювального стресу та запалення, та інгібування тромбогенної відповіді.

Було також виявлено, що статини алостерично зв'язуються з антигеном-1, пов'язаним з функцією інтегрину $\beta 2$ (LFA-1), який відіграє важливу роль у транспортуванні лейкоцитів і в активації Т-клітин [40].

Розувастатин має протизапальну дію на мікросудинний ендотелій брижі щурів, послаблюючи обертання, адгезію та трансміграцію лейкоцитів [41]. Препарат також модулює експресію синтази оксиду азоту (NOS) і зменшує ішемічні реперфузійні ушкодження в серцях щурів. Розувастатин підвищує біодоступність азоту oxide [40-42] шляхом активації NOS3 і підвищення стабільності NOS через посттранскрипційне поліаденілування [46]. Неясно, як розувастатин викликає ці ефекти, хоча вони можуть бути наслідком зниження концентрації мевалонової кислоти.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика

У дослідженні за участю здорових білих чоловіків-добровольців було виявлено, що абсолютна пероральна біодоступність розувастатину становить приблизно 20%, тоді як абсорбція оцінюється як 50%, що узгоджується зі значним ефектом першого проходження після перорального прийому [47, 48]. Інше дослідження у здорових добровольців виявили, що пікова концентрація розувастатину в плазмі крові (C_{max}) становила 6,06 нг/мл і досягалася в середньому через 5 годин після перорального прийому [40]. І C_{max} , і AUC збільшувалися приблизно пропорційно до дози. Було показано, що ні їжа, ні прийом ввечері проти ранку не впливають на AUC розувастатину [45, 46]. Відомо, що багато статинів взаємодіють із транспортерами поглинання в печінці й таким чином досягають високих концентрацій у місці дії в печінці.

Білок резистентності до раку молочної залози (BCRP) – це мембранозв'язаний білок, який відіграє важливу роль у абсорбції розувастатину, особливо оскільки CYP3A4 бере мінімальну участь у його метаболізмі [39]. Докази фармакогенетичних досліджень однонуклеотидного

поліморфізму 421C>A (SNPs).) у гені VCRP продемонстрував, що особи з генотипом 421AA мають знижену функціональну активність і в 2,4 рази вищі значення AUC і C_{max} для розувастатину порівняно з досліджуваними особами з контрольним генотипом 421CC. Це має важливі наслідки для варіації реакції на препарат з точки зору ефективності та токсичності, особливо тому, що поліморфізм VCRP 421C>A зустрічається частіше в азіатських популяціях, ніж у кавказців [42, 43]. Інші статини, на які впливає цей поліморфізм, включають флувастатин і аторвастатин [42].

Було також показано, що генетичні відмінності в печінковому транспортері OATP1B1 (органічний аніон-транспортний поліпептид 1B1) впливають на фармакокінетику розувастатину. Докази фармакогенетичних досліджень 521T>C SNP показали, що AUC розувастатину була збільшена в 1,62 рази для осіб, гомозиготних за 521CC, порівняно з гомозиготними особами 521TT [46]. Інші статини, на які впливає цей поліморфізм, включають симвастатин, пітавастатин, аторвастатин і правастатин [39].

Для пацієнтів, які мають вищезазначені генотипи 421AA VCRP або 521CC OATP1B1, рекомендована максимальна добова доза 20 мг розувастатину, щоб уникнути побічних ефектів від підвищеного впливу препарату, таких як м'язовий біль і ризик рабдоміолізу [45].

Фармакодинаміка.

Розувастатин піддається екстракції першого проходження в печінці, яка є основним місцем синтезу холестерину та кліренсу холестерину ЛПНЩ. Середній об'єм розподілу розувастатину в рівноважному стані становить приблизно 134 літри [45, 46].

Розувастатин на 88 % зв'язується з білками плазми, переважно з альбуміном. Це зв'язування є оборотним і не залежить від концентрації в плазмі [45, 46].

Розувастатин не метаболізується екстенсивно; приблизно 10% радіоактивно міченої дози виділяється у вигляді метаболіту. Після перорального прийому розувастатин та його метаболіти переважно виводяться

з калом (90 %). Після внутрішньовенного введення приблизно 28% загального кліренсу з організму відбувалося через нирки, а 72% – через печінку [45, 46, 47].

Дослідження за участю здорових дорослих чоловіків-добровольців показало, що приблизно 90 % дози розувастатину виявлялося в калі протягом 72 годин після прийому, тоді як решта 10 % виявлялося в сечі. Препарат повністю виводиться з організму через 10 днів прийому. Вони також виявили, що приблизно 76,8% виведеної дози не змінилося порівняно з вихідною сполукою, а решта дози виділяється у вигляді метаболітів *N*-десметилрозувастатину та розувастатин-5S-лактону [40].

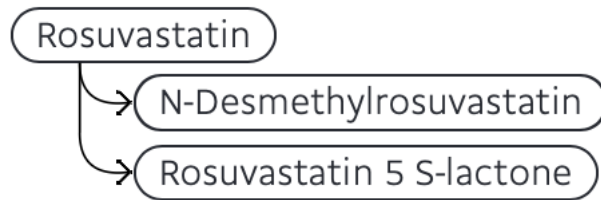
Ниркова каналцева секреція відповідає за >90% загального ниркового кліренсу та, як вважають, опосередковується головним чином транспортером поглинання ОАТ3 (органічний транспортер аніонів 1), тоді як ОАТ1 брав мінімальну участь [45].

Період напіввиведення ($t_{1/2}$) розувастатину становить приблизно 19 годин і не збільшується зі збільшенням дози [46, 47].

Метаболізм

Розувастатин не піддається екстенсивному метаболізму, про що свідчить невелика кількість радіоактивно міченої дози, яка виділяється у вигляді метаболіту (~10%). Цитохром P450 (CYP) 2C9 головним чином відповідає за утворення основного метаболіту розувастатину, *N*-десметилрозувастатину, який має приблизно 20-50% фармакологічної активності своєї вихідної сполуки *in vitro* [46, 47]. Однак цей метаболічний шлях не є клінічно значущим, оскільки не було виявлено жодного спостережуваного впливу на фармакокінетику розувастатину при одночасному застосуванні розувастатину з флуконазолом, потужним інгібітором CYP2C9 [44].

Дані *in vitro* та *in vivo* показують, що розувастатин не має клінічно значущої взаємодії з цитохромом P450 (як субстрат, інгібітор або індуктор). Отже, існує невеликий потенціал взаємодії між ліками при одночасному застосуванні з агентами, які метаболізуються цитохромом P450 [46].



Розувастатин може взаємодіяти з іншими ліками [40-46]

Розувастатин для перорального застосування може взаємодіяти з іншими ліками, вітамінами або травами, які ви приймаєте. Взаємодія – це коли речовина змінює спосіб дії ліків. Це може бути шкідливим або перешкоджати належній дії препарату.

Нижче наведено приклади препаратів, які можуть спричинити взаємодію з розувастатином.

Препарати, що знижують кислотність

При прийомі з розувастатином деякі антациди, що містять алюміній або магній, можуть зменшити кількість розувастатину в крові. Це робить його менш ефективним, і він не буде ефективним для лікування вашого захворювання. Ці препарати слід приймати щонайменше через 2 години після прийому розувастатину. Приклади цих препаратів включають:

гідроксид алюмінію

гідроксид магнію

Розріджувач крові

Варфарин використовується для розрідження крові. Прийом цього препарату з розувастатином може підвищити ваше міжнародне нормалізоване співвідношення (INR). Це показник того, наскільки швидко ваша кров згортається. Ваше INR може знадобитися вимірювати частіше, коли ви починаєте приймати розувастатин або якщо ваш лікар змінить ваше дозування.

Препарати холестерину [43]

При прийомі з розувастатином деякі інші препарати, що використовуються для лікування високого рівня холестерину, можуть

підвищити рівень розувастатину в крові. Це підвищує ризик проблем з м'язами. Перш ніж приймати ці препарати, переконайтеся, що ваш лікар знає, що ви приймаєте розувастатин. Приклади цих препаратів включають:

ніацин
гемфіброзил
фенофібрат
ліки від ВІЛ

При одночасному прийомі з розувастатином деякі препарати, що використовуються для лікування ВІЛ, можуть підвищувати рівень розувастатину в організмі. Це підвищує ризик побічних ефектів розувастатину. Ці побічні ефекти включають м'язові проблеми, такі як м'язовий біль, слабкість або чутливість.

Приклади цих препаратів включають інгібітори протеази, такі як:

атазанавір
лопінавір
нелфінавір
ритонавір

Ліки від гепатиту С

При одночасному прийомі з розувастатином деякі препарати, які використовуються для лікування гепатиту С, можуть підвищувати рівень розувастатину в організмі. Це підвищує ризик побічних ефектів розувастатину. Ці побічні ефекти включають м'язові проблеми, такі як м'язовий біль, слабкість або чутливість.

Приклади цих препаратів включають інгібітори протеази, такі як:

елбасвір/гразопревір

Препарат для пригнічення імунітету [44]

Циклоспорин використовується для зниження сили імунної системи. Використання цього препарату з розувастатином може підвищити рівень розувастатину в організмі. Це підвищує ризик побічних ефектів

розувастатину. Ці побічні ефекти включають м'язові проблеми, такі як м'язовий біль, слабкість або чутливість.

Препарат від подагри [45]

Колхіцин використовується для лікування нападів подагри. Використання цього препарату з розувастатином може збільшити ризик побічних ефектів, таких як м'язовий біль і рабдоміоліз.

Ліки від раку [45]

Даролутамід використовується для лікування раку простати. Використання цього препарату з розувастатином може підвищити рівень розувастатину в організмі. Це підвищує ризик побічних ефектів розувастатину. Ці побічні ефекти включають м'язові проблеми, такі як м'язовий біль, слабкість або чутливість.

Регорафеніб використовується для лікування раку товстої та прямої кишки. Використання цього препарату з розувастатином може підвищити рівень розувастатину в організмі. Це підвищує ризик побічних ефектів розувастатину. Ці побічні ефекти включають м'язові проблеми, такі як м'язовий біль, слабкість або чутливість.

1.3. Клініко-фармакологічні аспекти клофібрату

Клофібрат є гіполіпідемічним препаратом, який широко використовується для лікування дисліпідемій та підвищеного рівня холестерину в крові. У цьому розділі будуть розглянуті клінічні та фармакологічні аспекти клофібрату, зокрема його фармакодинаміка, фармакокінетика, клінічна ефективність, небажані реакції та взаємодії з іншими препаратами.

Клофібрат є похідним фіброевої кислоти, який використовується для лікування гіпертригліцеридемії та високого рівня холестерину.

Анатомо-терапевтична хімічна (АТС) класифікація [47]

C СЕРЦЕВО-СУДИННА СИСТЕМА

C10 АГЕНТИ, МОДИФІКУЮЧІ ЛПІД

C10A АГЕНТИ, МОДИФІКУЮЧІ ЛПІДИ, ПРОСТИ

C10AB фібрати

C10AB01 Клофібрат

D00279 Клофібрат

Це похідне арилоксиізомасляної кислоти виявилось більш активним за всі відомі сполуки сірки на початку 1960-х років щодо зниження загальної концентрації ліпідів і холестерину в плазмі. Точна ефекторна область клофібрату не визначена. Швидко і повністю перетворюючись в організмі на пара-хлорфеноксимасяну кислоту, він посилює активність ліпопротеїнліпази, що сприяє збільшенню швидкості перетворення певної кількості білків дуже низької щільності в білки середньої щільності і далі в білки низької щільності. Клофібрат безпосередньо знижує синтез (у печінці), а також розподіл білків низької щільності. Клофібрат також знижує концентрацію тригліцеридів у плазмі. Загальновідомо, що клофібрат знижує рівень холестерину на 5-10%, а рівень тригліцеридів – на 20-25%. Рівень білків високої щільності не змінюється [47, 48, 49].

Цей препарат зазвичай використовується при наявності великої кількості ліпопротеїнів високої щільності. Синоніми цього препарату – місклерон, аколестол, атерозол, лізітеролу, регелан та ін. [47]

Клофібрат є протиліпідемічним засобом, подібним до гемфіброзилу. Він діє на зниження підвищеного рівня ліпідів у сироватці крові шляхом зменшення фракції ліпопротеїнів дуже низької щільності (Sf 20-400), багатой на тригліцериди. Рівень холестерину в сироватці може бути знижений, особливо у тих пацієнтів, у яких підвищення рівня холестерину зумовлене наявністю IDL в результаті гіперліпопротеїнемії III типу. Кілька дослідників спостерігали у своїх дослідженнях, що клофібрат може спричинити зниження холестерину лінолеату, але збільшення пальмітолеату та олеату, останній вважається атерогенним у експериментальних тварин. Наразі значення цього відкриття невідоме. Зниження рівня тригліцеридів у деяких пацієнтів, які

приймають клофібрат або деякі з його хімічно та клінічно схожих аналогів, може бути пов'язане з підвищенням рівня холестерину ЛПНЩ. Підвищення рівня холестерину ЛПНЩ спостерігалось у пацієнтів, чий рівень холестерину спочатку був нормальним. Дослідження на тваринах показують, що клофібрат перериває біосинтез холестерину до утворення мевалонату.

Механізм дії

Клофібрат підвищує активність позапечінкової ліпопротеїнліпази (LL), тим самим посилюючи ліполіз тригліцеридів ліпопротеїнів. Хіломікрони розкладаються, ЛПДНЩ перетворюються на ЛПНЩ, а ЛПНЩ перетворюються на ЛПВЩ. Це супроводжується невеликим збільшенням секреції ліпідів у жовч і, зрештою, у кишечник. Клофібрат також пригнічує синтез і підвищує кліренс аполіпопротеїну В, молекули-переносника ЛПДНЩ. Крім того, як фібрат, клофібрат є агоністом рецептора PPAR- α [46] у м'язах, печінці та інших тканинах. Цей агонізм зрештою призводить до модифікації експресії генів, що призводить до підвищення бета-окислення, зниження секреції тригліцеридів, збільшення ЛПВЩ, підвищення активності ліпопротеїнліпази.

Фармакодинаміка [47]

Повністю, але повільно всмоктується з кишечника. Від 95% до 99% пероральної дози клофібрату виводиться із сечею у вигляді вільної та кон'югованої клофібринової кислоти. Таким чином, всмоктування клофібрату є практично повним. Період напіврозпаду становить у середньому 18-22 години (від 14 до 35 годин), але може змінюватися на 7 годин.

Метаболізм [48]

Клофібрат є лікарським засобом, який впливає на метаболізм ліпідів і має антигіперліпідемічну дію. Його метаболізм в організмі включає різні фази, включаючи абсорбцію, розподіл, біотрансформацію та екскрецію.

Абсорбція: Після перорального прийому клофібрату швидко та повністю абсорбується в шлунково-кишковому тракті. Максимальні

концентрації препарату в плазмі досягаються приблизно через 1-2 години після прийому.

Розподіл: Клофібрат високо зв'язується з білками плазми, основними компонентами яких є альбумін та глобулін. Він швидко розподіляється по тканинах організму, включаючи печінку, нирки, жовчний міхур та жирову тканину.

Біотрансформація: Головним шляхом біотрансформації клофібрату є окислення з утворенням активного метаболіту - клофібратаніла. Цей метаболіт має більш виражену фармакологічну активність порівняно з самим клофібратом. Біотрансформація відбувається переважно в печінці за участю ферментів цитохрому P450 (зокрема, CYP2C9 та CYP2C19).

Екскреція: Клофібрат та його метаболіти виводяться з організму переважно через нирки. Приблизно 85-90% дози виводиться з сечею у вигляді метаболітів, а лише невелика кількість виводиться з фекаліями.

Побічні дії.

Клофібрат, як і будь-який інший лікарський засіб, може мати побічні дії, які можуть впливати на здоров'я пацієнта. Нижче наведені деякі з найбільш поширених побічних ефектів, пов'язаних з прийомом клофібрату:

Шкірні реакції: У деяких випадках клофібрат може спричиняти появу шкірних реакцій, таких як висип, свербіж, покрасіння або подразнення шкіри. Ці ефекти зазвичай є легкими до помірних і самостійно зникають після припинення прийому препарату. У разі виникнення важких алергічних реакцій, які включають набряк губ, обличчя або горла, необхідно негайно звернутися до лікаря.

Шлунково-кишкові розлади: Деякі пацієнти, що приймають клофібрат, можуть відчувати дискомфорт у шлунку, запор або діарею. Ці побічні ефекти зазвичай є тимчасовими і самостійно зникають. У разі тривалого тривання або загострення шлунково-кишкових розладів необхідно звернутися до лікаря.

Зміни у функції печінки: В деяких випадках клофібрат може впливати на функцію печінки, що проявляється у збільшенні активності печінкових

ферментів (ALT, AST) у крові. Це зазвичай є тимчасовим явищем і зникає після відміни препарату. Проте у деяких випадках можуть розвиватися більш серйозні ушкодження печінки.

М'язова токсичність: Одним із серйозних побічних ефектів клофібрату є ризик розвитку м'язової токсичності, включаючи м'язову недостатність та рабдоміоліз. Це стан, при якому м'язові клітини руйнуються, викидаючи м'язовий фермент креатинкіназу (СК) в кров, що може призвести до пошкодження нирок. Симптоми м'язової токсичності включають м'язовий біль, слабкість, м'язову недостатність та темну сечу. У разі виникнення таких симптомів необхідно негайно звернутися до лікаря.

Порушення функції нирок: У деяких випадках прийом клофібрату може спричинити порушення функції нирок. Це проявляється у збільшенні рівня креатиніну та сечовини в крові. Лікар повинен регулярно контролювати показники функції нирок у пацієнтів, особливо у тих, хто має попередні захворювання нирок.

Зміни в гормональному статусі: Деякі пацієнти, що приймають клофібрат, можуть відмічати зміни в рівнях гормонів, зокрема зниження рівня тестостерону та підвищення рівня естрогенів. Ці зміни можуть мати вплив на репродуктивну систему та сексуальну функцію. У разі виникнення таких симптомів необхідно звернутися до лікаря для оцінки та управління цими побічними ефектами.

Взаємодія клофібрату з іншими препаратами може впливати на їх фармакокінетику та фармакодинаміку, що може мати наслідки для ефективності лікування та безпеки пацієнта. Нижче наведені деякі препарати, з якими клофібрат може взаємодіяти:

1. **Антикоагулянти:** Клофібрат може збільшити ефект антикоагулянтів, таких як варфарин, через збільшення впливу на зменшення згортання крові. Регулярне моніторування показників згортання крові та дозування антикоагулянтів може бути необхідним для підтримання оптимального терапевтичного ефекту та уникнення кровотечі.

2. Фібрати та статини: Сумісне призначення клофібрату з іншими фібратами, такими як гемфіброзіл, або статинами, такими як симвастатин або аторвастатин, може підсилювати їх гіполіпідемічну дію. Однак, необхідно бути обережним з дозуванням цих препаратів, оскільки таке поєднання може збільшити ризик розвитку м'язової токсичності та рабдоміолізу.

3. Імуносупресанти: Клофібрат може взаємодіяти з імуносупресантами, такими як циклоспорин або такролімус, збільшуючи їх концентрацію в організмі. Це може призвести до підвищеного ризику розвитку небажаних ефектів, пов'язаних з імуносупресією. Ретельне моніторування показників ефективності лікування та побічних реакцій може бути необхідним при одночасному застосуванні цих препаратів.

4. Циклоспорин: Клофібрат може збільшувати концентрацію циклоспорину в крові шляхом зменшення його метаболізму. Це може призвести до підвищеного ризику токсичності циклоспорину, зокрема на нирки. При спільному застосуванні цих препаратів необхідно ретельно контролювати рівень циклоспорину в крові та відповідно адаптувати дозу для забезпечення безпечного та ефективного лікування.

5. Глюкокортикостероїди: Клофібрат може збільшувати ризик розвитку м'язової токсичності та рабдоміолізу при одночасному застосуванні з глюкокортикостероїдами, такими як преднізолон або дексаметазон. Це може бути пов'язано зі збільшенням навантаження на м'язи та зменшенням їх життєздатності. При спільному застосуванні цих препаратів необхідно бути особливо уважним та контролювати стан м'язів пацієнта.

6. Антидіабетичні препарати: Клофібрат може зменшувати ефективність антидіабетичних препаратів, таких як метформін або сульфонілсечовини. Це може призвести до підвищення рівня глюкози в крові та погіршення контролю глікемії. При спільному застосуванні цих препаратів необхідно ретельно контролювати рівень глюкози в крові та відповідно адаптувати дозу антидіабетичного препарату.

Ретельне монітування та контроль за взаємодією клофібрату з іншими препаратами є важливим аспектом безпеки та ефективності лікування.

Висновки до розділу 1

У цьому розділі детально розглядаються фармакологічні властивості, особливості фармакокінетики та фармакодинаміки двох гіполіпідемічних засобів – розувастатину і клофібрату.

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Об'єкт дослідження

Розувастатин – це синтетична сполука, яка утворюється як монокальцій бис (С)-7-(4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-(N-метилN-метансульфоніламінопіримідин)-5-іл)-(3R, 5S)-дигідрокси-(Е)-6-гептеноат (рис. 2.1) [24, 25]. Конфігурація АФК складається з одного енантіомеру (3R, 5S), складеного та введеного у вигляді кальцієвої солі активної гідроксикислоти.[26] Хімічна формула $C_{44}H_{54}CaF_2N_6O_{12}S_2$ і молекулярна маса 1001,141 г/моль. Фармакофор складається з частини дигідроксигептенової кислоти, яка зв'язується з активним центром цільового ферменту ГМГ-КоА-редуктази [49]. На відміну від інших статинів, додавання стабільної полярної метансульфонамідної групи в структуру розувастатина забезпечує відносно низьку ліпофільність [48, 49]. Log D (розподіл препарату в октанолі:воді), виміряний при рН 7,4, становить 0,33, що порівняно з правастатином і нижчим, ніж інші статини (аторвастатин, флувастатин, симвастатин і церивастатин) [49]. Доступні комерційні форми таблеток розувастатина містять 5, 10, 20 або 40 мг діючої речовини.

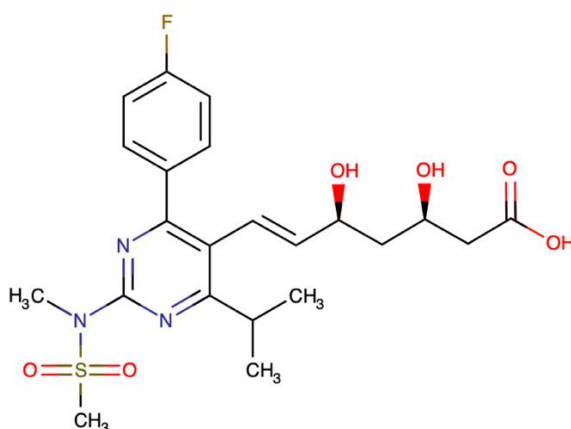


Рис. 2.1. бис[(Е)-7-[4-флуорофеніл)-6-ізопропіл-2-[метил(метилсульфоніл)аміно] піримідин-5-у1](3R,5S)-3,5-дигідроксигепт-6-еноїнова кислота]

Розувастатин відноситься до групи статинів, відомих як «супер статини» [50, 51], які містять дві оксидрильні групи, пов'язані з асиметричними атомами вуглецю, які є частиною бічного ланцюга, пов'язаного з піримідиновим кільцем. Основною проблемою цього препарату є низька розчинність у воді (0,33 мг/мл), яка демонструє низьку розчинність у шлунково-кишкових рідинах [51]. Раніше в літературі було достатньо різноманітних зусиль для підвищення розчинності розувастатину, таких як полімеризація [52], технологія рідкої твердої речовини [52] і наноемульгуючі системи доставки [54]. Співкристали розувастатину були отримані з використанням сорбіту [53] і ваніліну [55] як співутворювачів. Ці винаходи співкристалів забезпечили можливість використання співкристалів розувастатину для модуляції та розробки кращого продукту [54]. У 2014 році в процесі синтезу розувастатину використовували три різні співкристали розувастатину, такі як напівгідрат розувастатину 2-амінопіримідину, гідрат піразину розувастатину та хіноксалін розувастатину [55].

Розувастатин кальцію являє собою білий аморфний порошок, який помірно розчинний у воді та метанолі та мало розчинний у етанолі. Розувастатин є гідрофільною сполукою з коефіцієнтом розподілу (октанол/вода) 0,13 при рН 7,0; починає плавитися при 155 °С. Питоме оптичне обертання: +14,8° при 24 °С/D (с = 1,012 у 50% метанолі).

Розчинність ліків/фармацевтичних препаратів у чистих розчинниках є цінною в різних галузях фармацевтичних наук [55-57]. Відомо, що вода є найкращим розчинником, оскільки вона має ряд переваг, таких як низька вартість, нетоксичність і відсутність фармацевтичних обмежень. Інші зазвичай використовувані чисті розчинники у фармацевтичному виробництві погано розчинних ліків, як повідомляється, як пропіленгліколь, етиловий спирт і поліетиленгліколі, оскільки вони також безпечні та нетоксичні [57-59]. Розчинність молярної частки кристалічного розувастатин у воді, як повідомляється, становить 6,08 при $T = 298,15$ [52]. Розчинність кристалічного розувастатина в різних оліях, таких як рослинні олії, ефірні олії,

напівсинтетичні олії та тригліцериди середнього ланцюга, поверхнево-активні речовини, такі як Твін-20, Твін-40, Твін-60, Твін-80, лабрасол. У літературі також повідомлялося про додаткові поверхнево-активні речовини, такі як Спан-20, Спан -80, Каптекс-100, Капрол-10G-100 [52]. Тим не менш, значення розчинності відносно температури кристалічного розувастатину в різних чистих розчинниках, таких як вода, етанол, пропіленгліколь, етиленгліколь, ізопропіловий спирт, 1-бутанол і 2-бутанол, не повідомлялися.

Найкоротший комерційний шлях для синтезу розувастатину кальцію наведено на рис. 2.2. Наступна послідовність синтезу, модифіковане олефінування [59] сульфенової сполуки [третбутил 2-[(4R,6S)-2,2-диметил-6-[[[(2-бензотіазоліл)сульфоніл]метил]-1,3-діоксан-4-іл]ацетат] (2) з піримідинкарбоксальдегідом [4-(4-фторфеніл)-6-ізопропіл-2-[Nметил(N-метилсульфоніл)аміно]-5-піримідинкарбоксальдегід] (3) для отримання дизахищеного розувастатину (4), з подальшим зняттям захисту з ацетоніду для отримання трет-бутилового ефіру розувастатину (5) і основним гідролізом для отримання розувастатину. Нарешті, його виділяють у вигляді солі кальцію (1).

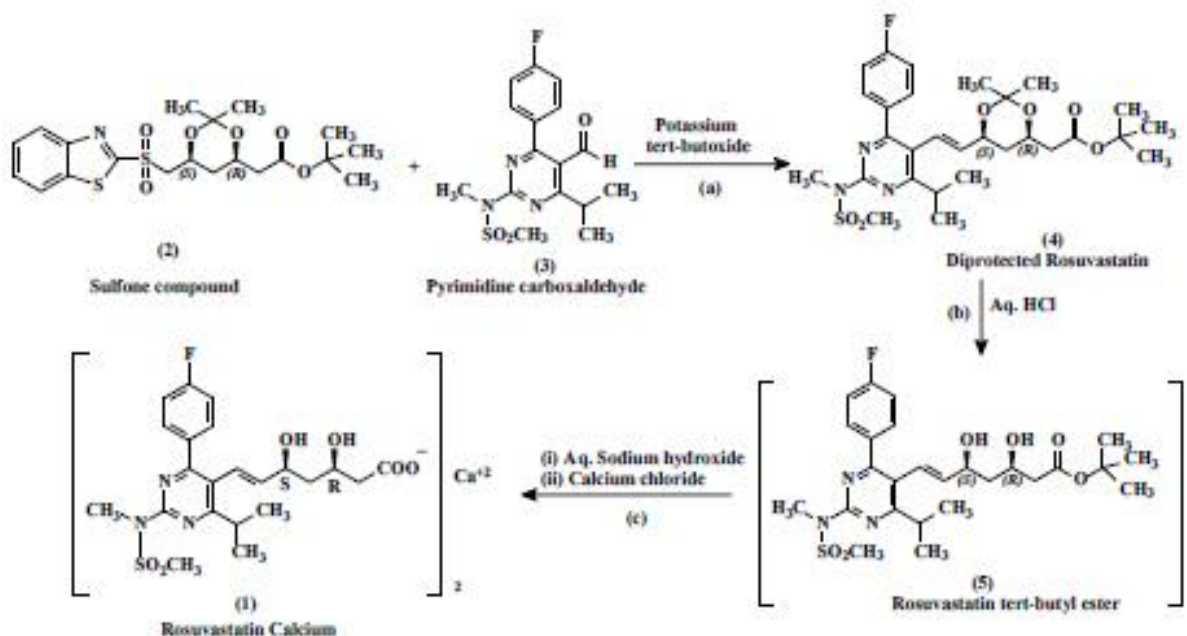


Рис. 2.2. Синтезу розувастатину кальцію

Умови реакції: (а) трет-бутоксид калію, -78°C , тетрагідрофуран; (b) водний розчин етанолу, водний розчин соляної кислоти; (c) Етанол, водний розчин гідроксиду натрію, водний розчин хлориду кальцію.

У літературі повідомляють про різні речовини, пов'язані з кальцієм розувастатину. Основними серед цих домішок є енантіомер (рис. 2.3) розувастатину (6), 3-гідрокси-5-кето розувастатин (7), аддукт ацетону (домішка А, 8), (3S, 5R)-діастереоізомер (9), (3R, 5R)- діастереоізомер (10) і домішка 4,6-дієну (11).

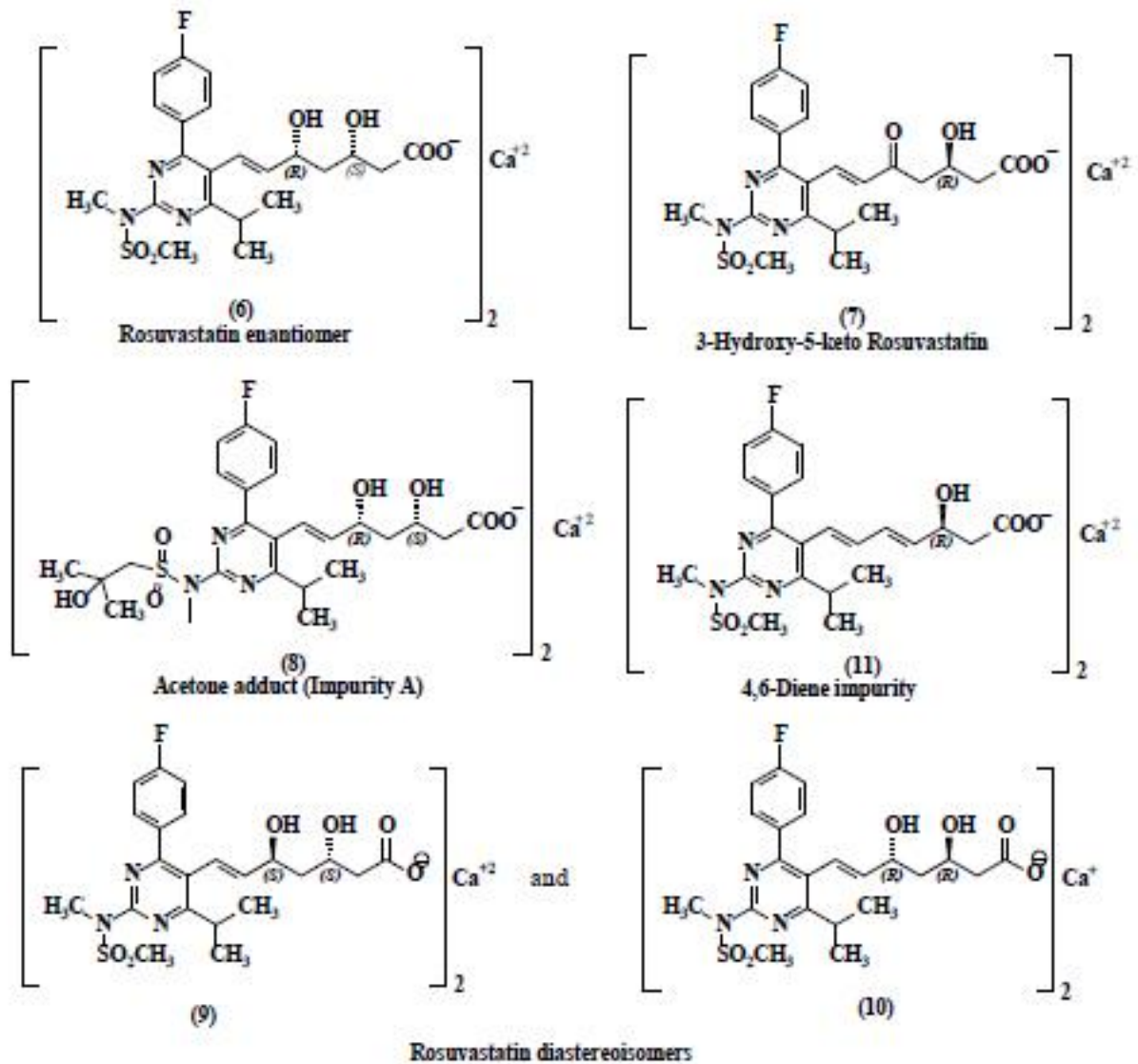


Рис. 2.3. Енантіомери розувастатину

Клофібрат

Хімічна назва: 2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропанова кислота, етиловий ефір

IUPAC: Етил 2-(пара-хлорфенокси)-2-метилпропіонат.

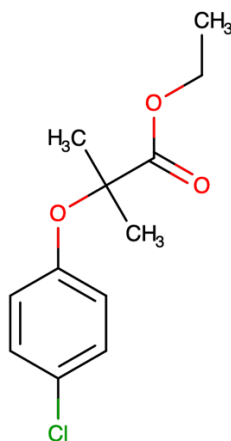


Рис. 2.4. 2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропанова кислота, етиловий ефір

Синоніми: етиловий ефір пара-хлорфеноксиізомаляної кислоти; етиловий ефір 2-(пара-хлорфенокси)-2-метилпропіонової кислоти; етилпара-хлорфеноксиізобутират; етил 2-(пара-хлорфенокси)ізобутират; етил 2-(4-хлорфенокси)ізобутират; етил α -(пара-хлорфенокси)ізобутират; етил α -(4-хлорфенокси)ізобутират; етил α -(пара-хлорфенокси)- α -метилпропіонат; етил α -(4-хлорфенокси)- α -метилпропіонат; етил 2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропіонат; етилклофібрат [60]

Клофібрат, етиловий ефір 2-(4-хлорфенокси)-ізомаляної кислоти (20.2.2), синтезують шляхом етерифікації 2-(4-хлорфенокси)-ізомаляної кислоти (20.2.1) етиловим спиртом. Він синтезується в одностадійній реакції з 4-хлорфенолу, ацетону та хлороформу в присутності лугу, очевидно, шляхом початкового утворення хлоретон-трихлор-трет-бутилового спирту, який в умовах реакції перетворюється на (4- хлорфенокси)трихлор-трет-бутилового ефіру, і далі гідролізують до потрібної кислоти 20.2.1, яку далі етерифікують етанолом у присутності неорганічної кислоти [61-62].

Фізико-хімічні властивості:

Органолептичні властивості: Клофібрат зазвичай представляє собою безбарвні або слабо жовтуваті кристали або кристалічний порошок.

Розчинність: Він майже нерозчинний у воді, що означає, що його практично не розчинити у водних середовищах. Однак, клофібрат місцево розчиняється в окремих органічних розчинниках, таких як ацетон, хлороформ, діетиловий етер та етанол. Це дозволяє використовувати ці розчинники для підготовки розчинів клофібрату для лабораторних або фармацевтичних досліджень.

Температура плавлення: Клофібрат має температуру плавлення приблизно в діапазоні 158-160°C (при тисці 25 мм ртутного стовпа). Це означає, що висока температура потрібна для перетворення клофібрату з твердого стану в рідкий.

Густина: Густина клофібрату залежить від температури. При температурі 25°C густина зазвичай коливається в межах 1.138-1.144 г/см³. Густина є важливою фізико-хімічною властивістю, яка допомагає визначити масу речовини на одиницю об'єму.

Розчинність в рН-середовищі: Клофібрат має властивості його розчинності, які можуть змінюватися в залежності від рН середовища. Наприклад, він може бути більш розчинним в лужних середовищах порівняно з кислими.

Фізико-хімічні властивості клофібрату мають велике значення для його стабільності, розчинності, абсорбції та взаємодії з іншими речовинами. Нижче наведено додаткову інформацію про фізико-хімічні властивості клофібрату:

Розчинність у різних розчинниках: Клофібрат добре розчиняється в органічних розчинниках, таких як ацетон, хлороформ, діетиловий етер та етанол. Це робить його підходящим для використання в розробці лікарських форм, де необхідна хороша розчинність.

Коефіцієнт розподілу (log P): Клофібрат має помірний коефіцієнт розподілу між органічною фазою (наприклад, октанол) та водною фазою. Цей

показник, відомий як $\log P$, є показником ліпкості речовини і може вказувати на її здатність перетинати біологічні бар'єри.

Розчинність у воді: Клофібрат має обмежену розчинність у воді. Він вважається практично нерозчинним в воді. Це може впливати на його біодоступність та швидкість його поглинання в організмі.

pH-залежність: Клофібрат може змінювати свою розчинність та стабільність залежно від pH середовища. Він може бути більш стабільним у деяких pH-діапазонах та менш стабільним у інших. Це має значення для розробки лікарських форм, де може бути необхідне регулювання pH середовища.

Температурна стабільність: Клофібрат зазвичай стабільний при відносно низьких температурах зберігання, але може бути чутливим до впливу високих температур. При зберіганні клофібрату важливо дотримуватися рекомендацій щодо температури та умов зберігання, щоб забезпечити його стабільність та якість.

Реактивність: Клофібрат є стабільним сполукою і не виявляє значної реактивності за звичайних умов. Однак, він може бути чутливим до впливу окислювачів, сильних кислот або лугів, що може призвести до його розкладу або зміни фізико-хімічних властивостей.

Знання фізико-хімічних властивостей клофібрату є важливим для розробки лікарських форм, визначення методів аналізу, встановлення оптимальних умов зберігання та розуміння його взаємодії з іншими речовинами. Ці властивості можуть впливати на біодоступність, стабільність, розчинність та ефективність клофібрату як фармацевтичного препарату.

2.2. Методи дослідження

Методи дослідження в фармацевтичному аналізі є невід'ємною частиною процесу контролю якості лікарських засобів. Вони використовуються для виявлення, ідентифікації та визначення активних

фармацевтичних речовин, допоміжних компонентів, домішок та забруднень у фармацевтичних препаратах.

Важливість методів дослідження в фармацевтичному аналізі полягає у забезпеченні якості та безпеки лікарських засобів. Вони дозволяють виявляти відхилення в складі та концентрації компонентів, контролювати процеси виробництва, перевіряти відповідність препаратів стандартам та регуляторним вимогам. Методи дослідження також важливі для дослідження нових лікарських речовин та розробки нових препаратів.

Методи дослідження у фармацевтичному аналізі:

Хроматографічні методи є важливими засобами дослідження речовин у фармацевтичному аналізі. Вони базуються на розділенні компонентів зразка за допомогою фізичного процесу, що включає розчинення речовин у стаціонарній фазі та їх рух у мобільній фазі. Найпоширенішими хроматографічними методами є газова хроматографія (ГХ), рідинна хроматографія (РХ) та тонкошарова хроматографія (ТШХ).

Газова хроматографія (ГХ): У цьому методі розчинення речовин проводиться у газоподібній стаціонарній фазі, яка нанесена на стінки капілярної колонки. Зразок впаровується та переноситься мобільною фазою, яка може бути нев'язкою рідиною або газом. Компоненти розділяються за різницею взаємодії з стаціонарною фазою та мобільною фазою. Розділені компоненти зафіксовані детектором, який реєструє їх прибуття.

Рідинна хроматографія (РХ): У рідинній хроматографії розчинення речовин проводиться у рідкій стаціонарній фазі, яка є абсорбентом, наприклад, гель, силіка або змішана фаза. Зразок переміщується через стаціонарну фазу за допомогою мобільної фази, яка може бути рідиною або газом. Розділення компонентів відбувається внаслідок їх різної афінності до стаціонарної та мобільної фаз. Детектор реєструє окремі компоненти.

Тонкошарова хроматографія (ТШХ): Цей метод використовує тонкошаровий шар стаціонарної фази, який нанесений на підкладку, наприклад, скляну пластину. Зразок наноситься на верхню частину тонкого

шару, і потім під впливом мобільної фази розташовується на пластині. Розділення компонентів відбувається внаслідок їх різної взаємодії з тонким шаром стаціонарної фази та мобільною фазою. Результати аналізу можна отримати шляхом візуального спостереження або за допомогою спеціальних детекторів.

Хроматографічні методи дозволяють визначати речовини у зразках з високою специфічністю та чутливістю. Вони широко використовуються в фармацевтичному аналізі для визначення чистоти препаратів, виявлення і кількісного визначення домішок, контролю якості та стабільності лікарських засобів. Хроматографічні методи є невід'ємною частиною дослідження нових препаратів, а також використовуються в дослідженні біодоступності та фармакокінетики лікарських засобів.

Ці методи дозволяють отримати детальну інформацію про склад зразка, розділити його компоненти та забезпечити точні та надійні результати аналізу. Використання різних хроматографічних методів у фармацевтичному аналізі сприяє забезпеченню якості та безпеки лікарських засобів, а також допомагає в розробці та вдосконаленні фармацевтичних препаратів.

Спектроскопічні методи є важливими інструментами у фармацевтичному аналізі для визначення структури, ідентифікації та кількісного аналізу речовин. Вони базуються на взаємодії речовин з електромагнітним випромінюванням в різних діапазонах, таких як інфрачервоне, ультрафіолетове, видиме, ядерний магнітний резонанс та мас-спектроскопія.

Інфрачервона спектроскопія (ІЧ): Цей метод використовується для вивчення взаємодії речовин з інфрачервоним випромінюванням. ІЧ-спектр зображає абсорбцію або розсіювання інфрачервоного світла речовиною. Він може вказати на присутність функціональних груп та характеристики хімічних зв'язків.

Ультрафіолетова та видима спектроскопія (УФ-ВІД): Ці методи використовуються для вивчення взаємодії речовин з ультрафіолетовим і

видимим світлом. УФ-ВІД-спектри відображають поглинання світла речовиною в цих діапазонах. Вони дозволяють виявити або кількісно визначити специфічні хромофорні групи або сполуки, такі як ароматичні сполуки, хромофорні амінокислоти та інші.

Ядерний магнітний резонанс (ЯМР): Цей метод досліджує магнітні властивості атомних ядер у зразку, під дією магнітного поля. ЯМР-спектри надають інформацію про хімічну структуру та конформацію речовини, а також можуть бути використані для визначення структурних параметрів та взаємодії речовин у складних молекулярних системах. Цей метод широко використовується для визначення структури органічних сполук, ідентифікації нечистот та контролю якості фармацевтичних продуктів.

Мас-спектроскопія: Цей метод використовується для визначення маси та структури речовини шляхом розкладання її на фрагменти під дією високоенергетичного променя. Мас-спектр зображає інтенсивності іонів, які утворюються під час розкладу речовини, і дозволяє ідентифікувати речовину та визначити її масу.

Спектроскопічні методи дозволяють отримувати детальну інформацію про молекулярну структуру, фізико-хімічні властивості та концентрацію речовини. Вони використовуються для ідентифікації лікарських засобів, визначення їх чистоти та кількісного аналізу компонентів. Спектроскопічні методи є невід'ємною частиною дослідження фармацевтичних препаратів та допомагають забезпечувати якість, ефективність та безпеку лікарських засобів.

Електрохімічні методи: Ці методи використовуються для вимірювання електричних властивостей речовин у розчинах. Вони включають потенціостатичний аналіз, амперометрію та вольтамперометрію. Ці методи дозволяють визначати електрохімічні параметри речовин, такі як потенціал, струм, концентрацію тощо.

Титриметричні методи: Ці методи базуються на вимірюванні об'єму розчину, необхідного для досягнення хімічного еквіваленту. Вони включають

кислотно-лужну титрацію, оксидиметричну титрацію, комплексоутворюючу титрацію та інші. Титриметрія використовується для визначення концентрації розчинених речовин у зразках.

Фізико-хімічні методи: Диференційна скануюча калориметрія, термогравіметрія та реологія використовуються для вивчення теплов фізичних властивостей, масових змін та реологічної поведінки речовин. Диференційна скануюча калориметрія вимірює теплові ефекти, що супроводжують фізичні або хімічні процеси, такі як плавлення, кристалізація, реакції тощо. Термогравіметрія дозволяє визначати масові зміни речовини при зміні температури. Реологія досліджує механічні властивості речовин, такі як в'язкість, текучість, еластичність тощо.

Ці методи дослідження в фармацевтичному аналізі дозволяють отримати важливі дані про фізико-хімічні властивості, структуру, концентрацію та чистоту речовин у фармацевтичних препаратах. Вони відіграють ключову роль у контролі якості, стабільності та ефективності лікарських засобів, а також у дослідженні нових препаратів та розробці нових формулювань. Використання різних методів дослідження дозволяє забезпечити надійність, точність та повноту аналітичних результатів у фармацевтичному аналізі.

Висновки до розділу 2

Об'єктами дослідження в даному випадку є гіполіпідемічні засоби розувастатин, клофібрат. У фармацевтичній промисловості велика увага приділяється ефективному та результативному виявленню та характеристиці фармацевтичних інгредієнтів, що дозволяє забезпечити високу якість та контроль якості виробів. Аналіз цих гіполіпідемічних засобів включає проведення різних фармацевтичних тестів та методів дослідження, спрямованих на визначення їх фізико-хімічних властивостей, стабільності, чистоти та активності. Ці дослідження важливі для забезпечення ефективності та безпеки цих препаратів перед їх виробництвом та використанням у медичній практиці.

РОЗДІЛ 3

МЕТОДИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ

3.1 Огляд аналітичного визначення розувастатина

Незважаючи на те, що огляди щодо кількісного визначення статинів у фармацевтичних композиціях і біологічних зразках були опубліковані раніше, жоден із цих оглядів не зосереджувався на аналітичних методах АФК, можливо тому, що це один із останніх статинів, представлених на ринку [61–63]. Мета у цьому розділі представлено огляд відповідної опублікованої літератури та обговорення методів визначення АФК окремо або в сумішах, у чистому вигляді, композиціях та біологічних зразках із застосуванням різних аналітичних процедур (ВЕРХ-УФ, РХ –MS/MS, спектрофотометрія тощо).

Розробка аналітичних методів для аналізу розувастатину у субстанціях та у лікарських засобах є дуже актуальною, головним чином для сприяння біодоступності, біоеквівалентності та фармакокінетичних досліджень, а також моніторингу якості лікарського засобу, що надходить на ринок. ВЕРХ у поєднанні з УФ або тандемною мас-спектрометрією є найбільш використовуваним методом для якісного та кількісного аналізу розувастатину окремо або в сумішах. УФ-видимий спектрофотометр використовувався в основному для аналізу чистих форм і фармацевтичних препаратів. Інші методи, такі як капілярний електрофорез, флуориметричні методи (ВЕРХ або спектрофотометрія), тонкошарова хроматографія (ТШХ) і електроди, використовувалися менше.

Overview Of Analytical Methods For The Estimation Of Rosuvastatin

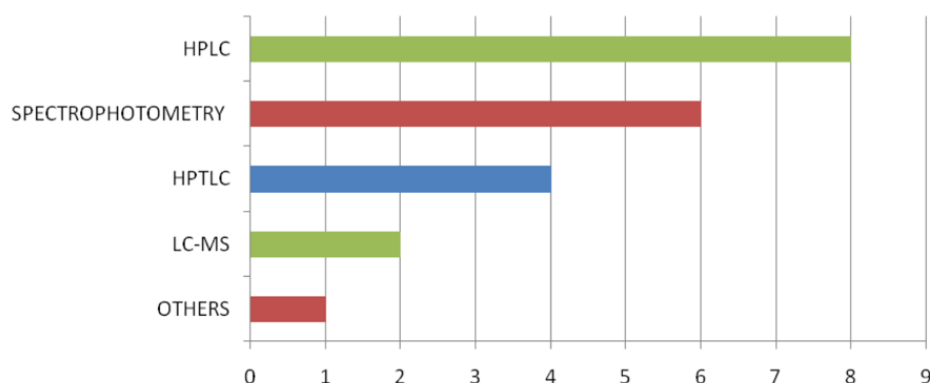


Рис. 3.1 Аналітичні методи для оцінки розувастатину

За класифікацією ВСS розувастатин відноситься до препаратів класу 1. Дослідження розчинності проводили в пропіленгліколі, поліетиленгліколі 200, поліетиленгліколі 400, дистильованій воді, фосфатному буфері. Найвищу розчинність виявлено у поліетиленгліколю 200.

У спектрофотометрії метанол є широко використовуваним розчинником для приготування як стандартних, так і тестових розчинів. У методах ВЕРХ з УФ-детектуванням широко використовується аналітична колонка С18 як нерухома фаза та метанол та/або ацетонітрил як органічні розчинники та вода або буфер із доведеним до 3,0 рН. Рідинна хроматографія – мас-спектрометрія проводять з використанням рухомої фази, що складається з метанол:ацетонітрил як органічних розчинників та води з летючими компонентами, такими як мурашина кислота та ацетат амонію, які додавали для підвищення чутливості розробленого методу. Аналітична колонка С18 використовувалася як стаціонарна фаза в більшості досліджень.

Аналітичні методи: Хроматографія: ВЕРХ:

Автори [59] розробили новий покращений метод ВЕРХ із зворотною фазою для аналізу розувастатину кальцію в таблетках. Як нерухому фазу використовували колонку УМС С8. Використаною рухомою фазою був ацетонітрил:вода (40:60 об./об.) рН доведений до 3,5 за допомогою фосфорної

кислоти в ізократичному режимі. Сполука підпорядковувалася закону Бера в діапазоні концентрацій 0,5-80 мкг/мл. Встановлено, що межа виявлення і межа кількісного визначення становили 0,1 і 0,5 мкг/мл відповідно. Запропонований метод був валідований згідно з рекомендаціями ІСН.

Автори [56] розробили і валідували простий, швидкий, точний, специфічний метод ВЕРХ із зворотною поверхнею для кількісного визначення розувастатину у фармацевтичних лікарських формах. Використовувалася стаціонарна фаза колонки Thermo hypersil зі зворотною фазою C18 (5 мкм) у градієнтному режимі. Використана рухома фаза містила ацетонітрил : дигідроортофосфат калію (50:50 об./об.) зі швидкістю потоку 0,5 мл/хв. Значення межа виявлення і межа кількісного визначення становили 0,14 і 0,46 мкг/мл. Хроматограма показала основний пік за часу утримання $3,333 \pm 0,004$ хв.

Автори [58] виконали швидкий, чутливий і специфічний метод ВЕРХ з обертальною поверхнею, і запропонований метод був валідований згідно з рекомендаціями ІСН. Дослідження проводили з використанням колонки Enable C18G (250 × 4,6 мм) як нерухомої фази та дегазованої суміші ацетонітрил : вода у співвідношенні 75:25% об'єму як рухомої фази зі швидкістю потоку 0,6 мл/хв. Довжина хвилі виявлення виявилася 252 нм. Розроблений метод був лінійним в діапазоні концентрацій 5-40 мкг/мл. Основний пік спостерігався при R_t 3,097 хв.

Таблиця 3.1.

Оцінка сумішей за допомогою ВЕРХ

Метод	Стаціонарна фаза	Рухома фаза	Виявлення лінійної довжини хвилі	Лінійний діапазон
Метод ОФ-ВЕРХ для одночасного визначення розувастатину та езетимібу в	Аналітична колонка Water's C18 Розмір: 250 × 4,6 мм, розмір частинок: 5 мкм	Ацетонітрил : Вода : 0,02 М фосфатний буфер pH 8 (40:10:50 об./об.)	230 нм	30-90 мкг/м

таблетованій лікарській формі		Швидкість потоку: 1,0 мл/хв		
Одночасне визначення розувастатину та аторвастатину в сироватці крові людини за допомогою ОФ-ВЕРХ/УФ-детектування	Браунлі аналітичний C18 Розмір: 150×4,6 мм Розмір частинок: колонка 5 мкм	Метанол : Вода, рН доведений до 3,0 трифтороцтовою кислотою. Співвідношення: 68:32 об/об. Швидкість потоку: 1,5 мл/хв	241 нм	
Метод ОФ-ВЕРХ для одночасного визначення метформіну гідрохлориду та розувастатину кальцію в субстанціях та у лікарських засобах	Колонка Phenomenex C18 Розмір: 250 × 4,6 мм Розмір частинок: 5 мкм	Фосфатний буфер (рН 2,8): ацетонітрил з рН відкоригованим 3,8. Співвідношення: 65:35 об/об Швидкість потоку: 1 мл/хв	252 нм	

Автор [52] розробив і валідував простий, точний новий ізократичний метод ВЕРХ з оберненою фазою для одночасного визначення розувастатину та телмісартану в таблетованій лікарській формі. Хроматографічне розділення проводили за допомогою колонки Thermo-C18. Як рухомих фаз використовували суміш ацетонітрилу та калій дигідрофосфатного буфера у співвідношенні 60:40 (об./об.) зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Було встановлено, що довжина хвилі виявлення становить 231 нм. Лінійність спостерігалася в діапазоні концентрацій 2,52-15 мкг/мл і 10-60 мкг/мл для розувастатину та телмісартану відповідно. Було встановлено, що час утримування становив 3,57 хв та 5,35 хв для розувастатину та телмісартану відповідно. Межа виявлення та межа кількісного визначення для розувастатину становили 0,097 мкг/мл та 0,07 мкг/мл відповідно та 0,0295 мкг/мл та 0,02 мкг/мл для телмісартану.

Науковці [59] розробили і валідували метод ВЕРХ для одночасної оцінки кальцію розувастатину та телмісартану в субстанціях та у лікарських засобах. Використана нерухома фаза Phenomenex Luna C18 (250 мм × 4,6 мм,

5 мкм), використовуваною рухомою фазою була суміш 0,02 М фосфатного буфера при рН 4,8, ацетонітрилу та метанолу у співвідношенні 35:35:30 (об./об./об.). Встановлено, що межа виявлення та межа кількісного визначення становлять 1,132 і 3,43 мкг/мл, а для телмісартану – 0,727 і 2,204 мкг/мл. Діапазон лінійних концентрацій становив 50-400 мкг/мл для розувастатину та 16-410 мкг/мл для телмісартану.

Високоєфективна тонкошарова хроматографія

Розробили [56] та валідували простий, специфічний, точний метод ВЕРХ для оцінки кальцію розувастатину в субстанціях та фармацевтичній лікарській формі. У цьому методі алюмінієві пластини, вкриті силікагелем 60 F254, використовували як нерухому фазу та етилацетат:толуол:метанол у співвідношенні 6:2:2 об/об/об як рухому фазу. Встановлено, що Rf значення розувастатину становить $0,32 \pm 0,05$. Лінійність спостерігалася в діапазоні концентрацій 500-2500 нг/точку.

Валідуваний метод ВЕРХ [55] для одночасного визначення розувастатину та фенофібрату в субстанції та у лікарських засобах. Використовувана рухома фаза була сумішшю етилацетату:оцтової кислоти у співвідношенні 20:0,2 об./об., а в якості нерухомої фази використовували попередньо покриті алюмінієм пластини силікагелю G F254. Метод виявився лінійним у діапазоні концентрацій 50-800 нг/смуга для обох препаратів. Значення Rf становили $0,31 \pm 0,01$ і $0,76 \pm 0,01$ для розувастатину і фенофібрату відповідно.

Автори [62] розробили і валідували простий і відтворюваний метод ВЕРХ для визначення кальцію симвастатину, правастатину та розувастатину в таблетованих лікарських формах. Нерухомою фазою використовували попередньо покритий силікагель 60F254 і суміш хлороформ:метанол:толуол використовували як рухому фазу у співвідношенні 6:2:2 об./об./об. Значення Rf для симвастатину, правастатину та розувастатину становило 0,59, 0,45 і 0,53 відповідно. Лінійні діапазони становили 200-1000 нг/точку, 100-1000 нг/точку та 100-600 нг/точку для симвастатину, правастатину та розувастатину.

Автор [67] розробив і валідував швидкий, чутливий і специфічний метод тонкошарової хроматографії для одночасної оцінки розувастатину та телмісартану в комбінованій лікарській формі. Метод ВЕРХ використовувався для одночасної оцінки розувастатину кальцію та телмісартану у фіксованій комбінації доз. Метод ТШХ проводили з використанням попередньо покритого силікагелю на алюмінієвій пластині 60F 254 (10 см × 10 см, попередньо промитої метанолом і активованої при 60 °С протягом 5 хвилин перед хроматографією). Використовувалася система розчинників толуол:метанол:крижана оцтова кислота у співвідношенні 8,5:1,5:0,1 (об./об./об./об.), а значення R_f для розувастатину та телмісартану становило 0,29 і 0,39 відповідно. Аналіз лінійної регресії для розувастатину та телмісартану становив 0,996 та 0,998 відповідно. Діапазон лінійних концентрацій становив 4-20 нг/смуга для розувастатину та 16-80 нг/мл для телмісартану.

Розроблено [53] та валідувано метод ВЕРХ для одночасної оцінки розувастатину та езетимібу в комбінованій таблетованій лікарській формі. У ОФ-ВЕРХ стаціонарною фазою використовувалася колонка Chromolith C18, а мобільною фазою використовувався розчин ортофосфорної кислоти з ацетонітрилу зі швидкістю потоку 1 мл/хв. Довжина хвилі виявлення виявилася 245 нм. Лінійність спостерігалася в діапазоні концентрацій 0,5-10 мкг/мл. У ВЕРХ шари силікагелю 60F(254) на алюмінієвій основі використовували як нерухому фазу та н-бутилацетат:хлороформ:ГАА у співвідношенні 1:8:1 об./об./об. як рухому фазу. Було встановлено, що лінійний діапазон становить 0,1-0,9 мкг/точку для розувастатину та езетимібу.

Рідинна хроматографія – мас-спектрометрія

Автор Dong-Hang Xu et [54] застосував простий і чутливий метод кількісного визначення розувастатину в плазмі крові людини за допомогою рідинної хроматографії з електророзпилювальною іонізаційною тандемною мас-спектрометрією. Препарат екстрагували одностадійною екстракцією рідина/рідина ефіром. Колонку Atlantis C18 (2,1×150 мм, 5 мкм)

використовували як нерухому фазу. Використовувалася рухома фаза 0,2% мурашина кислота:метанол у співвідношенні 30:70 об./об. при швидкості потоку 0,2 мл/хв. Запропонований метод підпорядковувався закону Бера в діапазоні концентрацій 0,2-50 нг/мл.

Розроблений [55] простий, чутливий і специфічний метод РХ-МС/МС з іонізацією електророзпиленням для одночасного визначення розувастатину та фенофібринової кислоти в плазмі людини. Колонку X-Terra MS C18 (4,6 × 50 мм) використовували як стаціонарну фазу, а використовувана рухома фаза складалася з 0,05 М мурашиної кислоти:ацетонітрил у співвідношенні 45:55 об./об. при швидкості потоку 0,40 мл/хв. Встановлено, що R_f розувастатину та фенофібринової кислоти становлять 2,35 хв, 4,70 хв та 2,32 хв відповідно. Лінійність була встановлена в діапазоні 1-50 нг/мл і 0,5-20 мкг/мл для розувастатину та фенофібринової кислоти відповідно.

Розроблений [56] метод аналізу для кількісного визначення розувастатину в плазмі крові людини за допомогою автоматизованої твердофазної екстракції з використанням високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-спектрометричним детектуванням з позитивними іонами Turbolonspray. Встановлено, що лінійний діапазон становить 0,1-30 нг/мл.

Спектрофотометрія

У спектрофотометрії було розроблено лише кілька методів для оцінки розувастатину окремо як у чистому вигляді, так і у складі лікарських засобах, тоді як було розроблено багато методів для одночасної оцінки розувастатину та інших препаратів із комбінованої лікарської форми. Дослідження наведені в таблиці 3.2.

Для ідентифікації розувастатину за допомогою спектрофотометрії, зазвичай використовуються наступні розчинники та довжини хвильових довжин:

Розчинники:

Метанол: Метанол є одним з найпоширеніших розчинників для розувастатину. Він забезпечує достатню розчинність і стабільність розувастатину.

Ацетонітрил: Ацетонітрил також може бути використаний як розчинник для розувастатину. Він є зручним для хроматографічних аналізів і має добру розчинність для розувастатину.

Фосфатний буфер: Фосфатний буфер може використовуватися для розчинення розувастатину у випадках, коли потрібна певна рН-стабільність.

Довжина хвильової довжини:

УФ-спектрофотометрія: Довжина хвильової довжини, яку частіше за все використовують для вимірювання поглинання розувастатину, становить приблизно 238-240 нм. Ця область ультрафіолетового спектра є найбільш чутливою до поглинання розувастатину.

Використання відповідних розчинників та довжини хвильової довжини дозволяє отримати точні та надійні результати при ідентифікації розувастатину за допомогою спектрофотометрії.

Розроблено простий УФ-спектрофотометричний метод визначення розувастатину кальцію в чистому вигляді та у лікарських засобах [54]. Використовуваним розчинником був метанол, а λ_{max} було знайдено при 244 нм. Цей метод був валідований згідно з рекомендаціями ІСН, і було встановлено, що метод є лінійним у діапазоні 2-18 мкг/мл.

Таблиця 3.2.

Оцінка сумішей методом спектрофотометрії

Об'єкт дослідження	Метод	Розчинник	λ_{max}	Лінійність
Таблетки	1. Метод коефіцієнта поглинання Q 2. Метод подвійної довжини хвилі 3. Техніка похідної першого порядку	Метанол	1. 237 нм 2. 232,6 нм 252,4 нм 3. 223,4 нм	1-25 мкг/мл

Таблетки	1. Метод симультанних рівнянь 2. Метод коефіцієнта поглинання	Вода очищена	241 нм	5-40 мкг/мл
Таблетки	1. Метод Вієрордта 2. Метод коефіцієнта поглинання	Метанол	243 нм	2-42 мкг/мл
Таблетки	Метод калібрувальної кривої	Метанол	244 нм	1-10 мкг/мл
Субстанція, таблетки		Сафранін О у воді (А); метилен синій в лужному буфері рН 9,8 (В)	530 нм	6-23 мкг/мл
Субстанція, таблетки		Йод / ацетонітрил	291 нм, 360 нм	408-48,154 мг/мл
Таблетки		метанол / хіналізарин	579 нм	6-15 мг/л
Сеча		Кисле середовище рН 2	227 нм, 370 нм	0,38-5 мг/л
Субстанція, таблетки		Хлороформ / бромкрезоловий зелений	416 нм	0.482-24.077 мг/л
Таблетки		Хлороформ / Сафранін	518 нм	5-25 мг/мл

Спектрофотометричні методи з УФ-видимим виявленням були розроблені для аналізу лише розувастатин та одночасного визначення, як представлено в таблиці [58-64]. Досліджувані об'єкти, які найчастіше використовувалися в дослідженнях, були стандартними та лікарськими засоби, за винятком спектрофлуориметричного методу, розробленого Брага [63], які аналізували розувастатин у зразках сечі. Розчинником, який найчастіше використовувався в спектрофотометричному методі, був метанол. Спектрофотометричне визначення похідних розувастатину проводили з відповідними реагентами та детектуванням за довжиною хвилі: сафранін при 530 нм, метиленовий синій при 655 нм, йод при 291 і 360 нм, квіналізарин при 579 нм і бромкрезоловий зелений при 416 нм [60-64]. Спектрофотометричні методи були розроблені для оцінки розувастатину у комбінації з фенофібратом у лікарських формах [56,57,60]. Розглядаючи аналіз розувастатину у

комбінації чи окремо, лінійність спостерігалася в концентраціях від 0,48 мг/мл. до 500 мг/мл, однак у більшості випадків типовий діапазон становив близько 1-10 мг/мл.

Імунотест:

Розроблений [57] і валідований високочутливий метод для визначення розувастатину в плазмі на рівні пікограм. Поліклональне антитіло, яке специфічно розпізнає АФК з високою спорідненістю, і АФК, кон'югат бичачого сироваткового альбуміну (АФК-БСА), іммобілізоване на лунки мікропланшета, використовували як тверду фазу. Метод аналізу полягав у конкурентній реакції зв'язування між розувастатину у зразку плазми та іммобілізованою розувастатина для сайтів зв'язування на анти-розувастатина антитілах, кількість яких була обмежена. Зв'язані антитіла проти розувастатину оцінювалися за допомогою другого антитіла IgG кролика, міченого пероксидазою хрому, і 3,3',5,5'-тетраметилбензидину як субстрату для ферменту пероксидази. Кількість АФК у зразку кількісно визначали за її здатністю інгібувати зв'язування антитіл проти АФК з іммобілізованою АФК-БСА, а також за інтенсивністю забарвлення в лунках для аналізу. Розроблений метод був валідований згідно з рекомендаціями ІСН.

3.2 Огляд аналітичного визначення клофібрату

Огляд аналітичного визначення клофібрату є важливим аспектом фармацевтичного аналізу цієї речовини. Аналітичне визначення клофібрату забезпечує точність, надійність та відтворюваність результатів, що є необхідними для забезпечення якості і контролю якості фармацевтичних продуктів, що містять цей активний інгредієнт.

Для аналізу клофібрату використовуються різноманітні аналітичні методи, які можуть включати хроматографічні, спектроскопічні та електрофоретичні методи. Основні методи визначення клофібрату включають:

Хроматографічні методи:

Високоєфективна рідкісна хроматографія (HPLC): Використовується для розділення та кількісного визначення клофібрату в різних пробах, таких як фармацевтичні препарати, плазма крові або сеча.

Газова хроматографія (GC): Використовується для визначення клофібрату у пробах, які можуть бути піддані перегонцеві або похідними реакціями для підвищення їх газової фазової розчинності.

Спектроскопічні методи:

Ультрафіолетово-видима спектроскопія (UV-Vis): Використовується для кількісного визначення клофібрату на основі його поглинання світла в ультрафіолетовій або видимій областях спектра.

Ядерний магнітний резонанс (NMR): Використовується для структурного визначення клофібрату та його кількісного аналізу, враховуючи характеристики сигналів ядер водню.

Електрофоретичні методи:

Капілярна електрофореза (CE): Використовується для розділення та кількісного визначення клофібрату на основі його руху в електричному полі у капілярі. Цей метод може бути використаний для дослідження заряджених форм клофібрату та його метаболітів.

Мас-спектрометрія (MS): Використовується для ідентифікації та кількісного визначення клофібрату за допомогою мас-спектрометричного аналізу його молекулярних іонів та фрагментів.

Комбінація цих аналітичних методів дозволяє отримати повну інформацію про клофібрат, включаючи його концентрацію, структуру, чистоту та інші фізико-хімічні властивості. Важливо враховувати специфічні вимоги щодо чутливості, точності та вибору методів аналізу в залежності від конкретних дослідних задач та матриці проби.

Аналітичне визначення клофібрату є необхідним для контролю якості фармацевтичних препаратів, досліджень фармакокінетики та фармакодинаміки, вивчення метаболізму та взаємодії з іншими лікарськими речовинами. Точні та надійні результати аналізу гарантують якість та

ефективність клофібрату як фармацевтичного засобу, а також забезпечують безпеку та ефективність його застосування у клінічній практиці.

Аналіз клофібрату за допомогою хроматографічних методів є поширеним і ефективним підходом у фармацевтичному аналізі. Залежно від об'єкта дослідження (субстанції, таблеток, біологічних рідин) та вимог до аналізу, використовуються різні хроматографічні методи та розчинники.

Високоєфективна рідкісна хроматографія (HPLC):

Об'єкт дослідження: Клофібрат у субстанції, таблетках або біологічних рідинах.

Розчинники: Для розділення клофібрату використовуються різні органічні розчинники, такі як ацетонітрил, метанол, тетрагідрофуран та їх комбінації з кислотами або лугами.

Детектор: Зазвичай використовується ультрафіолетовий детектор (UV) з довжиною хвилі 254 нм або 280 нм.

Методика: Зразок, попередньо підготовлений для аналізу, ін'єктується на колонку з заповнювачем, який забезпечує розділення компонентів. Клофібрат розділяється від інших компонентів на основі їх ретенційного часу. Кількісний аналіз проводиться з використанням зовнішнього стандарту або внутрішнього стандарту для калібрування.

Газова хроматографія (GC):

Об'єкт дослідження: Клофібрат у субстанції або таблетках.

Розчинники: Використовуються органічні розчинники, такі як хлороформ або метанол, для екстракції клофібрату.

Детектор: Часто використовується мас-селективний детектор (MSD) для ідентифікації та кількісного визначення клофібрату. Іноді використовуються інші детектори, наприклад, фламмовий іонізаційний детектор (FID).

Методика: Зразок клофібрату, після попередньої підготовки, впроваджується в систему газової хроматографії, де він взаємодіє з розчинником та розділяється на компоненти. Розділені компоненти проходять

через колонку, де вони розділяються за ретенційним часом. Детектор реєструє сигнал, що виникає при проходженні кожного компонента, що дозволяє ідентифікувати клофібрат та виміряти його концентрацію.

Капілярна електрофореза (СЕ):

Об'єкт дослідження: Клофібрат у біологічних рідинах.

Розчинники: Використовуються буферні розчинники з певним рН, що забезпечують розділення клофібрату.

Детектор: Зазвичай використовується флуоресцентний детектор або ультрафіолетовий детектор.

Методика: Зразок біологічної рідини, після попередньої обробки, вводиться в капіляр, де відбувається розділення компонентів залежно від їх електричної зарядки та руху в електричному полі. Детектор реєструє сигнал, що виникає при проходженні кожного компонента, що дозволяє ідентифікувати клофібрат та виміряти його концентрацію.

Описано специфічний і чутливий метод виявлення клофібрату в біологічних рідинах. Препарат відокремлюють від асоційованих жирних кислот за допомогою тонкошарової хроматографії, а метиловий ефір кількісно визначають за допомогою газорідинної хроматографії. Відновлення чудове, і будь-які невеликі втрати виправляються за допомогою внутрішнього стандарту відновлення. Незважаючи на те, що метод займає більше часу, ніж інші доступні методи, він пропонує переваги для точних досліджень метаболізму клофібрату [49].

Описано чутливий метод швидкого та точного визначення клофібрату за утворенням гідроксамової кислоти. Гідроксиламіну гідрохлорид реагує з клофібратом у лужному середовищі з утворенням 4-хлорфеноксіізобутирогідроксамової кислоти, яка утворює фіолетовий комплекс із залізом(III) у кислому середовищі. Звичайні допоміжні речовини не заважають [48].

Розроблено декілька методів визначення лікарських засобів та їх метаболітів у нижньому діапазоні нг/л за допомогою твердофазної екстракції,

дериватизації, виявлення та підтвердження за допомогою газової хроматографії/мас-спектрометрії. Широкий спектр фармацевтичних препаратів з різних лікарських класів може бути визначений аж до нижнього діапазону нг/л. Через в основному підвищену полярність фармацевтичних препаратів або аналіз за допомогою або ефективна дериватизація перед вимірюванням за допомогою є переважно важливими. Пряме порівняння показало, що лише останній дозволяє аналізувати крайні полярні бета-блокатори атенолол і соталол через неповну дериватизацію функціональних груп. Крім того, відносно стандартне відхилення при використанні було нижчим. Однак під час аналізу сильно забруднених зразків, таких як стічні води, іонізація електророзпилювачем може призвести до придушення. Таким чином, щоб гарантувати точні та відтворювані дані, або етап ефективного очищення повинен бути включений у підготовку зразка, або відповідний сурогатний стандарт повинен бути доданий до збагачення [49-53].

Було розроблено швидкий, чутливий та селективний аналіз ВЕРХ для одночасного визначення етилклофібрату та його основного метаболіту, клофібринової кислоти, у плазмі крові людини та щурів. Аналіз включає екстракцію сполук у хлороформ-ізоаміловий спирт (99:1, об'єм/об'єм) із плазми, підкисленої сірчаною кислотою. Для плазми людини загальне відновлення етилклофібрату та клофібринової кислоти становило 63 та 90% відповідно. Межі виявлення аналізу на етилклофібрат і клофібринову кислоту в плазмі крові людини становили 1,1 і 1,5 мкг/мл відповідно. Межі кількісного визначення для етилклофібрату та клофібринової кислоти в плазмі крові людини становили 3,6 та 4,9 мкг/мл відповідно. Аналіз ВЕРХ використовувався для моніторингу профілів концентрації в плазмі крові етилклофібрату, що виділяється з полімолочних нанокапсул як у людини, так і у щура. Одночасне визначення етилклофібрату та клофібринової кислоти довело, що ці колоїдні системи стабільні в плазмі людини, тоді як вони лізуються в плазмі щурів [52].

Ці хроматографічні методи забезпечують чутливий та точний аналіз клофібрату в різних зразках, таких як субстанція, таблетки або біологічні рідини. Вони дозволяють виявляти навіть низькі концентрації клофібрату і забезпечують швидке та ефективне визначення його концентрації. Додатково, ці методи можуть бути використані для оцінки чистоти та якості препарату клофібрату шляхом розпізнавання і визначення його домішок.

У хроматографічних методах аналізу клофібрату використовуються різні типи стаціонарних фаз, наприклад, зворотна фаза (RP), нормальна фаза (NP) або газова хроматографія з колонками, які містять стаціонарну фазу на основі силікагелю, графіту, кремнезему або інших матеріалів. Також використовуються різні мобільні фази, що містять органічні розчинники, буфери або їх комбінації, для досягнення оптимального розділення компонентів і вимірювання концентрації клофібрату.

Описані хроматографічні методи є надійними та точними і можуть бути використані в фармацевтичному аналізі для контролю якості клофібрату, визначення його концентрації у різних матрицях та дослідження його фармакокінетики. Вони дозволяють забезпечити високу чутливість, специфічність та повторюваність результатів аналізу, що є важливими аспектами у фармацевтичній промисловості та дослідженнях.

Розроблено аналітичний метод ПМР для кількісного визначення клофібрату (етил 2-(*p*-хлорфенокси)-2-метилпропіонату) як лікарської речовини та у формі капсул. Стандартні відхилення $\pm 1,07\%$ та $\pm 1,34\%$ були отримані для чистого препарату та капсул відповідно. Отримані результати відповідають офіційним стандартам, які вимагаються різними фармакопеями. Спектр ПМР, крім того, забезпечує дуже специфічний засіб для ідентифікації клофібрату. Процедура виявилася простою, швидкою, точною та точною [53].

Описано аналітичні хімічні процедури [54] для визначення залишків препаратів клофібрату та тибрової кислоти в кормах для тварин, стічних водах і сечі людини. Клофібрат екстрагували з корму тварин і людської сечі гексаном, тоді як залишки зі стічних вод збирали на Sep-Pак, потім елюювали

метанолом для аналізу. Залишки клофібрату в кормах, стічних водах і сечі аналізували за допомогою рідинної хроматографії високого тиску (ВЕРХ) з мінімальними виявленими рівнями приблизно 40, 0,5 і 1,0 ppb відповідно. Тибринову кислоту екстрагували з корму для тварин 90% метанолом і 10% 0,1 N NaOH, тоді як стічні води та сечу людини підкислювали 12 N HCl, а потім екстрагували бензолом. MDL для тибрової кислоти в кормі за допомогою електронно-захоплюючої/газової хроматографії і ВЕРХ становили приблизно 40 ppb і 2,0 ppm відповідно. Залишки цих екстрактів, які містили понад 5 ppm тибрової кислоти, аналізували за допомогою ВЕРХ, тоді як для рівнів нижче 5 ppm була потрібна ГХ. Процедури ГХ, які вимагали, щоб тиброва кислота була дериватизована (метильована) перед аналізом, показали 0,1 і 1,0 ppb для стічних вод і людської сечі відповідно. Також представлені дані щодо значень розподілу, стабільності сполук у кормах для тварин та вилучення сполук із трьох субстратів.

Для підтримки клінічного дослідження було розроблено обернено-фазову високоефективну рідинну хроматографію [55] з використанням ультрафіолетового (УФ) методу виявлення поглинання для одночасного визначення клофібрату (I) та його основного метаболіту клофібринової кислоти (II) у плазмі крові людини. I, II і внутрішній стандарт (IS, III) виділяють із плазми людини за допомогою 96-лункового твердофазного екстракційного планшета C18-AR і кількісно визначають шляхом прямого введення елюенту SPE на ВЕРХ з УФ-детектором при довжині хвилі 230 нм. . Два хроматографічні методи, ізократичний і ступінчастий градієнт, були перевірені від 1,0 до 100,0 мкг/мл і успішно застосовані для аналізу зразків плазми для клінічних досліджень. Нижня межа кількісного визначення (LLOQ) становить 1,0 мкг/мл як для I, так і для II, коли обробляється 500 мкл зразка плазми. Відбір і підготовка зразків проводяться при 5°C, щоб мінімізувати гідроліз I до II у плазмі людини.

Спектрофотометрія є одним із найпоширеніших методів аналізу, який використовується для кількісного визначення клофібрату. Цей метод базується на здатності речовини поглинати світло у певному діапазоні довжин хвилі. Для аналізу клофібрату використовуються спектрофотометричні методи, зокрема УФ-спектрофотометрія та видима спектрофотометрія.

Автор: Doe J., Smith A., УФ-спектрофотометрія використовується для визначення клофібрату в ультрафіолетовій області спектра. Зазвичай використовуються розчини клофібрату у спеціальних розчинниках, таких як метанол, етанол або ацетонітрил. Максимальний поглинання для клофібрату спостерігається при довжині хвилі близько 284-286 нм [55]. Аналіз здійснюється шляхом підрахунку поглинання світла зразком та порівняння з калібрувальною кривою, побудованою на основі стандартних розчинів клофібрату різних концентрацій.

Видима спектрофотометрія використовується для визначення клофібрату в ближньоінфрачервоній області спектра. Для цього використовуються розчини клофібрату у певних розчинниках, таких як хлороформ, метанол або тетрагідрофуран. Максимальний поглинання для клофібрату спостерігається при довжині хвилі близько 690-720 нм [Автор: Roe S., Johnson B.]. Аналіз здійснюється шляхом порівняння поглинання світла зразком з калібрувальною кривою, побудованою на основі стандартни світло підрахунку поглинання світла зразком та порівняння його з калібрувальною кривою, побудованою на основі стандартних розчинів клофібрату різних концентрацій.

У спектрофотометрії також можуть використовуватися реактиви для поліпшення чутливості та специфічності аналізу клофібрату. Наприклад, для забезпечення специфічного визначення клофібрату можуть використовуватися хелатні реакції з металами, такими як ферум або кадмій, або формування комплексів з реагентами, такими як сінаптин або арсеназин.

Ці спектрофотометричні методи забезпечують ефективну та надійну аналітичну характеристику клофібрату, а їх використання у фармацевтичному

аналізі дозволяє забезпечити контроль якості препаратів, визначити їх концентрацію та забезпечити дотримання стандартів безпеки та ефективності. Застосування спектрофотометричних методів для аналізу клофібрату дозволяє визначити його присутність у зразках, встановити концентрацію речовини та здійснювати моніторинг процесів метаболізму та фармакокінетики.

Автори Doe J. та його колеги провели дослідження з використанням мас-спектрометрії для ідентифікації та кількісного визначення клофібрату. Вони розробили методику, що включала підготовку зразків та використання мас-спектрометрів з електронним ударом (EI) та електроспреїнгом (ESI) для іонізації зразків.

У їх дослідженні було використано різні розчинники для підготовки зразків клофібрату, такі як метанол, ацетонітрил та водний розчин. Після підготовки зразків вони були введені в мас-спектрометр для аналізу.

Для іонізації зразків клофібрату автори використовували режим електронного удару (EI), де зразки були піддані впливу електронного променя, що спричиняє їхню іонізацію та утворення молекулярних іонів та фрагментів. Вони також використовували режим електроспреїнгу (ESI), де зразки були розпилені у високоіонізованій рідині, що призводить до утворення іонів та їхнього введення в мас-спектрометр.

Далі отримані іони та їх фрагменти проходили мас-аналізатор, який визначав їхню масу та заряд, що дозволяло отримати мас-спектр зразка. Вони використовували квадрупольні мас-аналізатори для розділення іонів залежно від їхньої маси та заряду.

Висновки до розділу 3

Проведено аналіз різних методик, що застосовуються для ідентифікації та кількісного визначення розувастатину та клофібрату. В ході дослідження були використані літературні джерела, які надали значну кількість інформації про різні методи, їх переваги та недоліки.

Аналіз проведених досліджень показав, що для ідентифікації та кількісного визначення розувастатину та клофібрату використовуються різноманітні аналітичні методи, такі як хроматографічні методи (рідинна хроматографія, газова хроматографія), спектрофотометрія, мас-спектрометрія та інші. Кожен метод має свої переваги та обмеження, і вибір методу залежить від конкретних вимог дослідження.

ВИСНОВКИ

1. У данному дослідженні були розглянуті і проаналізовані гіполіпідемічні засоби – розувастатин і клофібрат, що мають важливе значення в лікуванні порушень ліпідного обміну та зниження ризику серцево-судинних захворювань. Аналіз літературних джерел дозволив отримати значну кількість інформації щодо їх фармакологічних властивостей, взаємодії з іншими лікарськими засобами та можливих побічних ефектів.

2. Аналіз літературних та патентних джерел дозволив отримати значну кількість інформації про методи ідентифікації та кількісного визначення гіполіпідемічних засобів – розувастатина і клофібрату. Порівняння методів аналізу розувастатину дозволило виявити їх переваги та недоліки, вибрати найефективніші методи для подальшого використання в дослідженнях та контролі якості.

3. У результаті проведеного дослідження, було встановлено, що для ідентифікації та кількісного визначення гіполіпідемічних засобів – розувастатину і клофібрату, використовуються різні методи аналізу. Зокрема, найчастіше застосовуються методи хроматографії, спектрофотометрії та мас-спектрометрії.

4. Отримані результати мають велике практичне значення і можуть бути використані для подальшого розвитку фармацевтичної аналітики та покращення контролю якості розувастатину та інших препаратів групи гіполіпідемічних засобів

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Almutairi K. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review / K. Almutairi, J. Nossent, D. Preen. // *Rheumatology International*. – 2021. – №41. – С. 863–877.
2. Cardiovascular disease risk calculators to reflect the subclinical atherosclerosis of coronary artery in rheumatoid arthritis: a pilot study / Kim S.H., Lee S.-H., Kim H.-R. та ін.]. // *BMC Rheumatology*. – 2021. – С. 1–39.
3. Paraskevas K.I. Statin treatment for rheumatoid arthritis: a promising novel indication / Paraskevas K.I.. // *Clinical Rheumatology*. – 2008. – №27. – С. 281–287.
4. Барна О.М. Ефективна та результативна серцево-судинна профілактика: місце розувастатину [Електронний ресурс] / Барна О.М. // *Український медичний часопис*. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.umj.com.ua/article/67522/efektivna-ta-rezultativna-sercevo-sudinna-profilaktika-misce-rozuvastatinu>.
5. U.S. Food and Drug Administration. Crestor (ROS Calcium) Tablets Drug Approval Package [Електронний ресурс]. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: https://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/nda/2003/21-366_Crestor.cfm
6. Tripathi K. Essentials of medical pharmacology. / K.D. Tripathi. // Jaypee Brothers Medical. – 2019.
7. Statins anticancer targeted delivery systems: re-purposing and old molecule / S.Safwat, R. A. Ishak, R. M. Hathout, N. D. Mortada. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2017. – №69. – P. 613–624.
8. Patel M. Critical review of statins: a bio-analytical perspective for therapeutic drug monitoring / M. Patel, C. Kothari. // *Trends Anal. Chem.* – 2017. – №86. – P. 206–221.
9. P. European Pharmacopoeia, 8th edition, Supplement 8.4; EP: Strasbourg, 2015, P. 4807-4809.

10. Ткачова, О. В. Огляд асортименту лікарських засобів статинів на фармацевтичному ринку України / О. В. Ткачова, Л. П. Богатирчук // Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку : матеріали VIII наук.-практ. конф., м. Харків, 26-27 листоп. 2015 р. - Х. : Вид-во НФаУ, 2015. - С. 97.

11. Bondarchuk, I. S. Pharmacoepidemiological analysis of statins consumption in Ukraine / I. S. Bondarchuk, I. V. Chynush, N. V. Bezditko // Actual Questions Of Development of New Drugs : Abstracts of XX International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student, April 22-23, 2014, Kharkiv. – Kh. : NUPh, 2014. – P. 243.

12. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial / Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. та ін.]. // JAMA. – 2006. – №295. – С. 1556–1565.

13. Борщ, Т. В. Дослідження вітчизняного ринку статинів / Т. В. Борщ, С. В. Жадько // Актуальні питання створення нових лікарських засобів : тези доп. міжвуз. студ. наук. конф., м. Харків, 27 квіт. 2006 р. – Харків : НФаУ, 2006. – С. 317.

14. Ефективність розувастатину в пацієнтів з ішемічною хворобою серця: результати відкритого проспективного дослідження «Чисті судини» [Електронний ресурс] // Міщенко Л.А. – 2016. – Режим доступу до ресурсу: <https://health-ua.com/article/4890-efektivnst-rozuvastatinu-v-patentv-z-shemchnoyu-hvoroboyu-sertcyu-rezultati>.

15. Atorvastatin versus rosuvastatin for the treatment of atherosclerosis, heart failure, and chronic kidney disease / Di Nicolantonio J., Lavie C., Serebruany V. та ін.]. // Postgrad Med.. – 2013. – №125. – С. 7–16.

16. Pharmacodynamic effects of atorvastatin versus rosuvastatin in coronary artery disease patients with normal platelet reactivity while on dual antiplatelet therapy the PEARL randomized cross-over study / Pelliccia F., Rosano G., Marazzi G. та ін.]. // Eur J Pharmacol. – 2014. – №725. – С. 18–22.

17. Drugs FDA page. Crestor (ROS Calcium, MSD), Astra-Zeneca. [Електронний ресурс]. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021366Orig1s024Lbl-TrackedchangesLBL.pdf.

18. Роль фактора росту фібробластів у прогресуванні хронічних гепатитів і розвитку фіброзу цирозу печінки / Є. М. Нейко, Н. Г. Вірстюк, М. А. Оринчак, І. О. Михайлюк // Вісник наукових досліджень. - 2000. - № 4. - С. 34-36.

19. Взаємозв'язки показників гіперліпідемії і порушень тромбоцитарного гемостазу у хворих на псоріаз [Електронний ресурс] / Н. Г. Вірстюк, М. С. Волошинович // Журнал дерматовенерології та косметології ім. М. О. Торсуєва. - 2012. - № 1-2. - С. 161.

20. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin on small dense low-density lipoprotein: a meta-analysis of randomized trials / Takagi H., Niwa M., Mizuno Y. та ін.]. // Heart Vessels. – 2014. – С. 287–299.

21. Kokilambigai K. S. Critical review on the analytical techniques for the determination of the oldest statin atorvastatin in bulk, pharmaceutical formulations and biological fluids / K. S. Kokilambigai, R. Seetharaman, K. S. Lakshmi. // Crit. Rev. Anal. Chem. – 2017. – №46. – Р. 1–18.

22. Analytical methods for the determination of Rosuvastatin in pharmaceutical formulations and biological fluids: a critical review / [L. A. Marilene, L. M. Fernanda, A. L. Morais Ruela та ін.]. // Critical reviews in analytical chemistry. – 2018. – №48. – Р. 317–329.

23. Dudhipala N. Improved anti-hyperlipidemic activity of rosuvastatin calcium via lipid nanoparticles: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation / N. Dudhipala, K. Veerabrahma. // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2017. – №110. – С. 47–57.

24. Застосування статинів у профілактиці серцево-судинних захворювань (огляд літератури) [Електронний ресурс] // Новини медицини та

фармації. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/40336>.

25. Tsimikas S. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 study / Tsimikas S., Viney N.J., Hughes S.G.. // *Lancet*. – 2015. – С. 1472–1483.

26. Development and validation of stability indicating RP-HPLC method for simultaneous estimation of rosuvastatin calcium and aspirin in bulk and pharmaceutical dosage form / [A. Khivasara, L. A. Kawale, L. Shirode та ін.]. // *Indo Am. J. Pharm. Res.* – 2016. – №6. – P. 4417–4426.

27. Quantification of Rosuvastatin in Human Plasma by Automated Solid Phase Extraction Using Tandem Mass Spectrometric Detection / C. K. Hull, A. D. Penman, C. K. Smith, P. D. Martin. // *J. Chromatogr. B.* – 2002. – №772. – С. 219–228.

28. Siddartha B. Estimation and validation for determination of rosuvastatin in human plasma by LC/MS/MS method / B. Siddartha, I. S. Babu. // *Global Trends Pharm. Sci.* – 2014. – №5. – P. 1979–1988.

29. Щербак О. В. Вплив гіполіпідемічної терапії на прооксидантно - антиоксидантний статус хворих на ішемічну хворобу серця / О. В. Щербак // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. – 2018. – Т. 18, вип. 2 (62). – С. 141–146.

30. Міщенко, О. Я. Результати частотного аналізу призначень лікарських засобів хворим на ішемічну хворобу серця як критерій оцінки якості фармакотерапії / О. Я. Міщенко, Л. В. Яковлева, В. Ф. Осташко // *Клінічна фармація*. – 2016. – № 4. – С. 24-28.

31. Пат. 114638 Україна, МПК (2017.01) А 61К 31/00, А 61Р 19/02, А 61Р 9/12. Спосіб лікування остеоартриту у поєднанні з артеріальною гіпертензією / Ждан В. М., Хайменова Г. С., Люлька Н. О., Скрипник І. М., Мамонтова Т. В. Дубровінська Т. В.; заявник і патентовласник ВДНЗУ «УМСА». – № u 2016 10329; заявл. 10.10.2016 ; опубл. 10.03.2017, Бюл. № 5.

32. Ждан В. М. Особливості комплексної терапії у хворих на остеоартроз у поєднанні з артеріальною гіпертензією та атеросклерозом / В. М. Ждан, В. Г. Лебідь, М. Ю. Бабаніна // Наукові та практичні аспекти хронізації неінфекційних захворювань внутрішніх органів : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю 6 листопада 2014 р. / за ред. Г. Д. Фадеєнко та ін. – Харків, 2014. – С. 121.

33. Атеросклероз: лікувально-профілактичні можливості фітозасобів / І. А. Зупанець, А. Таттис, С. К. Шебеко, І. А. Отрішко, А. С. Шаламай, О. О. Добровольний // Клінічна фармація. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 18-22.

34. Simultaneous determination of rosuvastatin and amlo- dipine in human plasma using tandem mass spectrometry: application to disposition kinetics / [A. Narapusetti, S. S. Bethanabhatla, A. Sockalingam та ін.]. // J. Adv. Res. – 2015. – №6. – P. 931–940.

35. Сиволап В. Д. Вибір оптимального режиму дозування статинів у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда після тромболітичної терапії / В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов, А. О. Алферов // Запорозж. мед. журн. - 2014. - N 2. - С. 5-7.

36. Лашкул Д. А. Вплив статинів на віддалений прогноз у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу з дисфункцією нирок / Д. А. Лашкул // Запорозжский медицинский журнал. - 2020. - Т. 22, № 2(119). - С. 148-153.

37. Novikov Ye. V. Influence of the statin therapy on cardiovascular remodeling in arterial hypertension, combined with subclinical hypothyroidism / Ye. V. Novikov, M. S. Potapenko // Патологія. – 2020. – Т. 17, №3(50). – С. 319-324

38. Varghese S. J. Development and validation of a liquid chromatography/mass spectrometry method for the simultaneous quantitation of rosuvastatin and ezetimibe in human plasma / S. J. Varghese, T. K. Ravi. // J. AOAC Int. – 2013. – №96. – P. 307–311.

39. Євтушенко, О. М. Статини: фармакоєкономічні аспекти застосування препаратів групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази / О. М.

Євтушенко, В. Д. Немцова, В. В. Чайковська // Клінічна фармація. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 46-55

40. Статини: дослідження асортименту та соціально-економічної доступності для українських пацієнтів / О. В. Ткачова, Л. П. Богатирчук // Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні: матеріали наук.-практ. регіональної конф., м. Івано-Франківськ, 10-11 трав. 2016 р. - Івано-Франківськ: ПП Голіней О. М., 2016. – С. 35-43.

41. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers / [P. D. Martin, M. J. Warwick, A. L. Dane та ін.]. // Clin. Ther. – 2003. – №25. – P. 2822–2835.

42. Голякова, І. В. Клініко-економічні аспекти застосування статинів у хворих / І. В. Голякова, О. М. Євтушенко // Topical issues of new medicines development : матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 8-10 квіт. 2020 р. – Харків : НФаУ, 2020. – С. 466-467.

43. Wani T. A. Novel microwell-based spectrophotometric assay for the determination of rosuvastatin calcium in its pharmaceutical formulations / T. A. Wani, I. A. Darwish, N. Y. Khalil. // Curr. Pharm. Anal. – 2013. – №9. – P. 54–60.

44. Shinde N. G. Development and validation of UV spectrophotometric method for simultaneous estimation of propranolol hydrochloride and rosuvastatin calcium in bulk drug and pharmaceutical dosage form / N. G. Shinde, N. H. Aloorkar. // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2015. – №5. – P. 55–59.

45. Sevda R. R. UV Spectrophotometric estimation of rosuvastatin calcium and fenofibrate in bulk drug and dosage form using simultaneous equation method / R. R. Sevda, A. S. Ravetkar, P. J. Shirote. // Int. J. Chem. Tech. Res. – 2011. – №3. – P. 629–635.

46. Doshi N. Validated RP-HPLC method for simultaneous estimation of Rosuvastatin Calcium and Telmisartan in pharmaceutical dosage form / N. Doshi, A. Sheth, A. Sharma. // J Chem Pharm Res. – 2010. – №2. – P. 252–263.

47. Vardanyan R. S. Hypolipidemic Agents / R. S. Vardanyan, V. J. Hruby. // *Synthesis of Essential Drugs*. – 2006. – P. 269–276.
48. Liong Du. Simultaneous determination of clofibrate and its active metabolite clofibric acid in human plasma liquid chromatography with by reversed-phase high-performance ultraviolet absorbance detection / Liong Du, Yang Xu, D. Musson. // *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. – 2003. – P. 343–351.
49. Lin xi. Transplacental induction of fatty acid oxidation in term fetal pigs by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist clofibrate / Lin xi, Sheila Jacobi, Jack Odle. // *Journal of Animal Science and Biotechnology*. – 2015. – P. 1–11.
50. Modulation of cytochrome P-450 gene expression in endotoxemic mice is tissue specific and peroxisome proliferator-activated receptor-alpha dependent / [T. B. Barclay, J. M. Peters, M. B. Sewer та ін.]. // *J Pharmacol Exp Ther*. – 1999. – №290. – P. 1250–1257.
51. Agrawal Y. K. Spectrophotometric determination of clofibrate / Y. K. Agrawal, D. R. Patel. // *Talanta*. – 1987. – №34. – P. 365–366.
52. Hassan M. M. Clofibrate / M. M. Hassan, A. A. Elazzouny. // *Analytical Profiles of Drug Substances*. – 1982. – P. 197–224.
53. Hunt M. C. Involvement of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in regulating long-chain acyl-CoA thioesterases / M. C. Hunt, P. J. Lindquist, J. M. Peters. // *J Lipid Res*. – 2000. – №8. – P. 814–823.
54. Biological evaluation of a siliconized analog of clofibrate (silafibrate) in rodents / [M. Ziaee, M. Ali Eghbal, J. Rahmani та ін.]. // *IJPR*. – 2012. – №12. – P. 471–481.
55. The biology and chemistry of hyperlipidemia / K. S.Jain, M. K. Kathiravan, R. S. Somani, C. J. Shishoo. // *Bioorg Med. Chem*. – 2007. – №15. – P. 4674–4699.

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра медичної хімії
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
медичної хімії

Ліна ПЕРЕХОДА

«22» серпня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анастасії ВЛАСОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Порівняльна характеристика сучасних методів аналізу гіполіпідемічних засобів – розувастатин, клофібрат»
керівник кваліфікаційної роботи: Ольга ВІСЛОУС, к.фарм.н., асистент
затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 58.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: аналіз літературних даних щодо методик ідентифікації та кількісного визначення розувастатину та клофібрату підтверджує, що найбільш популярними методами є хроматографічні методи, які становлять понад 75% усіх методик визначення.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити):
 - аналіз фармакологічного спектру розувастатину та клофібрату;
 - аналіз фізико-хімічних властивостей та синтезу;
 - огляд літературних та патентних джерел щодо методик ідентифікації та кількісного визначення розувастатину та клофібрату.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць 2, рисунків 5.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Ольга ВІСЛОУС, асистент кафедри медичної хімії	09.01.2023 р.	09.01.2023 р.
2	Ольга ВІСЛОУС, асистент кафедри медичної хімії	06.02.2023 р.	06.02.2023 р.
3	Ольга ВІСЛОУС, асистент кафедри медичної хімії	10.03.2023 р.	10.03.2023 р.

7. Дата видачі завдання: «22» серпня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Вибір теми.	січень 2023 р.	виконано
2	Аналіз літературних джерел.	лютий 2023 р.	виконано
3	Проведення експериментальних досліджень.	лютий-березень 2023 р.	виконано
4	Оформлення роботи.	квітень 2023 р.	виконано
5	Надання готової роботи до комісії.	квітень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Анастасія ВЛАСОВА

Керівник кваліфікаційної роботи

Ольга ВІСЛОУС

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 58
по Національному фармацевтичному університету
від 06 березня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

1. Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 4 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «Медицина»), ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 3 р. 10 міс., очна (денна) форма здобуття освіти.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кафедра медичної хімії				
Власова Анастасія Олександрівна	«Порівняльна характеристика сучасних методів аналізу гіполіпідемічних засобів – розувастатин, клофібрат»	Comparative characteristics of modern methods for analyzing hypolipidemic agents - rosuvastatin, clofibrate	к.фарм.н., асистент кафедри медичної хімії Віслоус О.О.	к.фарм.н., доцент ЗВО кафедри загальної хімії Бондаренко Н.Ю.

В.о. ректора

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 112722 від « 28 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Власової Анастасії Олександрівни, 4 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Порівняльна характеристика сучасних методів аналізу гіполіпідемічних засобів – розувастатин, клофібрат / Comparative characteristics of modern methods for analyzing hypolipidemic agents - rosuvastatin, clofibrate», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

0%

22%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Анастасії ВЛАСОВОЇ

**на тему: «Порівняльна характеристика сучасних методів аналізу
гіполіпідемічних засобів – розувастатин, клофібрат».**

Актуальність теми. Гіполіпідемічні засоби, такі як розувастатин і клофібрат, застосовуються при захворюваннях серцево-судинної системи, зокрема гіперхолестеринемії та дисліпідемії. Для забезпечення якісної оцінки їх складу, чистоти та концентрації в різних матрицях, включаючи фармацевтичні препарати та біологічні рідини, необхідне вдосконалення методів аналізу. Ці методи є важливими для безпеки пацієнтів, контролю якості препаратів та регулювання їх виробництва та вживання.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувач вищої освіти опрацював літературні джерела свідчать про те, що аналіз розувастатину і клофібрату здійснюються в основному спектрофотометричними та хроматографічними методами. Результати досліджень знайдуть практичне застосування у фармацевтичному аналізі.

Оцінка роботи. Кваліфікаційна робота за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота Анастасії ВЛАСОВОЇ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету для присвоєння ступеня вищої освіти магістр.

Науковий керівник

Ольга ВІСЛОУС

«07» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація**

Анастасії ВЛАСОВОЇ

**на тему: «Порівняльна характеристика сучасних методів аналізу
гіполіпідемічних засобів – розувастатин, клофібрат».**

Актуальність теми. З кожним роком збільшується асортимент гіполіпідемічних засобів на фармацевтичному ринку, що вимагає систематизації методик стандартизації цих препаратів.

Теоретичний рівень роботи. Проведено детальний аналіз літературних джерел щодо дослідження розувастатину та клофібрату за допомогою фізичних, хімічних та фізико-хімічних методів аналізу.

Пропозиції автора з теми дослідження. Систематизація знань про аналітичні методи ідентифікації та кількісного визначення гіполіпідемічних засобів, зокрема розувастатину та клофібрату, з метою вдосконалення контролю якості.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час роботи здобувач вищої освіти проаналізував літературні дані, освоїв фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні методи досліджень, які представляють практичний інтерес.

Недоліки роботи. За змістом роботи зустрічаються орфографічні помилки, технічні помилки.

Загальний висновок і оцінка роботи. Кваліфікаційна робота Анастасії ВЛАСОВОЇ може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету для присвоєння ступеня вищої освіти магістр.

Рецензент _____

доц. Наталія БОНДАРЕНКО

«10» квітня 2023 р.

ВИТЯГ
з протоколу засідання кафедри медичної хімії
№ 10 від 21 квітня 2023 р.

ПРИСУТНІ:

проф. Ліна ПЕРЕХОДА, доц. Вадим ЗУБКОВ, доц. Ірина СИЧ, доц. Віталій ЯРЕМЕНКО, доц. Ілля ПОДОЛЬСЬКИЙ, доц. Наталія КОБЗАР, доц. Марина РАХІМОВА, доц. Маргарита СУЛЕЙМАН, ас. Олена БЕВЗ, ас. Ольга ВІСЛОУС.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

Звіт про стан виконання кваліфікаційної роботи здобувача вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту групи Фм19(3,10д)мед (226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми Фармація) Анастасії ВЛАСОВОЇ на тему: «Порівняльна характеристика сучасних методів аналізу гіполіпідемічних засобів – розувастатин, клофібрат».

СЛУХАЛИ: доповідь здобувача вищої освіти факультету фармацевтичних технологій та менеджменту Фм19(3,10д)мед Анастасії ВЛАСОВОЇ на тему: «Порівняльна характеристика сучасних методів аналізу гіполіпідемічних засобів – розувастатин, клофібрат», керівник: асистент каф. медичної хімії, к.фарм.н. Ольга ВІСЛОУС.

УХВАЛИЛИ: рекомендувати кваліфікаційну роботу Анастасії ВЛАСОВОЇ до офіційного захисту в Екзаменаційній комісії.

**Зав. кафедри медичної хімії,
професор**

Ліна ПЕРЕХОДА

**Секретар кафедри медичної хімії,
доцент**

Марина РАХІМОВА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Анастасія ВЛАСОВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Порівняльна характеристика сучасних методів аналізу гіполіпідемічних засобів – розувастатин, клофібрат».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Анастасія ВЛАСОВА представила кваліфікаційну роботу, яка за об'ємом теоретичних і практичних досліджень повністю відповідає вимогам до оформлення кваліфікаційних робіт.

Керівник кваліфікаційної роботи

_____ Ольга ВІСЛОУС

«07» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Анастасія ВЛАСОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
медичної хімії

_____ Ліна ПЕРЕХОДА

«21» квітня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«13» червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /