

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ У ТЕРАПІЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ:
ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ТА МЕТОДИ КОНТРОЛЮ
ЯКОСТІ ДОКСАЗОЗИНУ, ТЕРАЗОЗИНУ ТА ПРАЗОЗИНУ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

Фм20(4,6)з мед-01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

освітньої програми Фармація

Ілона СІМ'ЯН

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри

фармацевтичної хімії, к.фарм.н., доцент

Ольга ВІСЛОУС

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри

загальної хімії, к.фарм.н., доцент

Олег КРИСЬКІВ

АНОТАЦІЯ

Робота присвячена дослідженню альфа-адреноблокаторів доксазозину, теразозину та празозину, їхньої фармакологічної активності та методів контролю якості.

Робота включає 3 розділи, 3 рисунка, 9 таблиць, викладені на 63 сторінках. Перелік використаної літератури включає 130 джерела.

Ключові слова: альфа-адреноблокатори, гіпертензія, доксазозин, теразозин, празозин, фармакологічна активність, фармакодинаміка, фармакокінетика, контроль якості.

ANNOTATION

The work is devoted to the study of alpha-blockers doxazosin, terazosin and prazosin, their pharmacological activity and quality control methods.

The work includes 3 chapters, 4 figures, 9 tables, presented on 63 pages. The list of used literature includes 130 sources.

Keywords: alpha-blockers, hypertension, doxazosin, terazosin, prazosin, pharmacological activity, pharmacodynamics, pharmacokinetics, quality control.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	5
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ У ФАРМАКОТЕРАПІЇ	9
1.1. Загальна характеристика альфа-адреноблокаторів як класу хімічних сполук	9
1.2. Механізм фармакологічної дії альфа-адреноблокаторів у терапії артеріальної гіпертензії	11
1.3. Дослідження фармакологічної активності доксазозину, теразозину та празозину	13
1.4. Порівняння фармакотерапевтичної ефективності та безпеки доксазозину, теразозину та празозину	15
Висновки до розділу 1	17
РОЗДІЛ 2. АНАЛІЗ ВЛАСТИВОСТЕЙ АКТИВНИХ СПОЛУК ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ	18
2.1. Фізико-хімічні властивості доксазозину, теразозину та празозину	18
2.2. Фармакокінетика та фармакодинаміка альфа-адреноблокаторів: хімічний підхід	20
Висновки до розділу 2	24
РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДОКСАЗОЗИНУ, ТЕРАЗОЗИНУ, ПРАЗОЗИНУ	25
3.1. Методи контролю якості лікарських засобів: загальні принципи та стандарти	25
3.2. Методи ідентифікації та визначення домішок у лікарських засобах на основі доксазозину, празозину та теразозину	28

3.3. Сучасні підходи до кількісного визначення доксазозину, празозину та теразозину в лікарських формах	41
Висновки до розділу 3	61
ВИСНОВКИ	62
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	64

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АД	—	Артеріальний тиск
ДППЗ	—	Доброякісна гіперплазія передміхурової залози
ДФУ	—	Державна фармакопея України
ІАПФ		Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту
ІЧ	—	Інфрачервоний спектр
ЛЗ	—	Лікарський засіб
ЛПВЩ	—	Ліпопротеїни високої щільності
ЗПСО	—	Загальний периферичний судинний опір
РАС	—	Ренін-ангіотензинова система
РФ	—	Рухома фаза
СНСШ	—	Симптоми нижніх сечових шляхів
УФ	—	Ультрафіолетовий спектр
ВЕРХ	—	Високоєфективна рідинна хроматографія
DAG	—	Diacylglycerol
IP ₃	—	Inositol Trisphosphate
GMP	—	Good Manufacturing Practice

ВСТУП

Актуальність теми дослідження альфа-адреноблокаторів, таких як доксазозин, теразозин та празозин, визначається їх важливою роллю в лікуванні артеріальної гіпертензії та доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). З огляду на те, що ці захворювання є розповсюдженими та суттєво впливають на якість життя пацієнтів, розробка ефективних методів терапії є важливою. Альфа-адреноблокатори демонструють високий рівень ефективності у зниженні артеріального тиску, покращенні мікроциркуляції та зменшенні симптомів ДГПЗ, що робить їх незамінними у клінічній практиці.

Відомі підходи до терапії артеріальної гіпертензії включають застосування інших груп препаратів, таких як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та бета-блокатори. Проте альфа-адреноблокатори, зокрема селективні, мають унікальні переваги, такі як сприятливий вплив на ліпідний профіль та зниження переднавантаження на серце. Це дозволяє використовувати їх у комплексній терапії пацієнтів із супутніми захворюваннями. Альфа-адреноблокатори можуть забезпечити більш індивідуалізований підхід до лікування, зменшуючи ризик побічних ефектів.

Особливий внесок у розвиток дослідження альфа-адреноблокаторів зробили Вільям Снідер (W. Sneader), який досліджував історію відкриття цих препаратів, та Грем Ранг (H. P. Rang), який детально вивчав їхній механізм дії та фармакологічні властивості. Їхні роботи стали основою для подальшого розвитку фармакології альфа-адреноблокаторів та їхнього застосування у клінічній практиці.

Актуальність дослідження альфа-адреноблокаторів підтверджується також необхідністю вдосконалення існуючих підходів до їх контролю якості, що забезпечить їх безпечне та ефективне використання у пацієнтів. Контроль якості лікарських препаратів дозволяє мінімізувати ризик побічних реакцій та забезпечити стабільність терапевтичного ефекту.

Метою дослідження є визначення фармакологічної активності та ефективності альфа-адреноблокаторів (доксазозину, теразозину, празозину) у терапії артеріальної гіпертензії.

Відповідно до теми і мети роботи були поставлені наступні **завдання дослідження**:

1. Провести огляд літератури щодо загальних відомостей про альфа-адреноблокатори, їх механізм дії та клінічне застосування у терапії артеріальної гіпертензії та доброякісної гіперплазії передміхурової залози;
2. Дослідити фармакологічну активність доксазозину, теразозину та празозину, зокрема їх фармакодинаміку та фармакокінетику, а також порівняти ефективність цих препаратів у лікуванні;
3. Описати існуючі методи контролю якості альфа-адреноблокаторів (доксазозин, теразозин та празозин);

Об'єкт дослідження: альфа-адреноблокатори, зокрема доксазозин, теразозин та празозин, які використовуються у терапії артеріальної гіпертензії.

Предмет дослідження: фармакологічна активність, клінічна ефективність та методи контролю якості альфа-адреноблокаторів (доксазозину, теразозину, празозину).

Методи дослідження: аналіз наукової літератури, порівняльний аналіз, систематизація, узагальнення, критичний аналіз літератури з теми дослідження.

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що результати дослідження можуть бути використані для вдосконалення фармакотерапії артеріальної гіпертензії та доброякісної гіперплазії передміхурової залози, а також для покращення методів контролю якості альфа-адреноблокаторів, що сприятиме підвищенню їх ефективності та безпеки у клінічній практиці.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліку

використаних літературних джерел та додатків. Робота викладена на 63 сторінках, включає 3 рисунки, 9 таблиць та 130 джерела літератури.

РОЗДІЛ 1

КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ АЛЬФА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ У ФАРМАКОТЕРАПІЇ

1.1. Загальна характеристика альфа-адреноблокаторів як класу хімічних сполук

Історія створення альфа-адреноблокаторів розпочалася в середині ХХ століття, коли вчені почали досліджувати можливість впливу на адренергічну систему для лікування серцево-судинних захворювань. Перші експерименти були спрямовані на розуміння механізмів дії адреналіну та інших катехоламінів на альфа-рецептори, які виявлялися на поверхні клітин судин.

У 1940-х роках було відкрито, що блокування альфа-рецепторів може мати значний вплив на розширення судин та зниження артеріального тиску. Перші альфа-блокатори, такі як феноксибензамін, були створені в 1950-х роках. Феноксибензамін, один з найперших представників цієї групи, використовувався для лікування феохромоцитом — рідкісної пухлини наднирників, що викликає підвищене виділення адреналіну [1].

Існують два основних типи альфа-адренорецепторів: альфа-1 і альфа-2. Відповідно, альфа-адреноблокатори поділяються на селективні (які переважно блокують альфа-1 рецептори) та неселективні (які блокують як альфа-1, так і альфа-2 рецептори).

Альфа-1 адреноблокатори головним чином діють на альфа-1 рецептори, що знаходяться в стінках артерій та вен. Вони спричиняють розширення судин, що допомагає знижувати артеріальний тиск та покращувати кровопостачання. Основними представниками цієї групи є празозин, доксазозин та теразозин. Їх використовують для лікування артеріальної гіпертензії та доброякісної гіперплазії передміхурової залози [2,3].

Альфа-2 адреноблокатори діють на альфа-2 рецептори, які розташовані переважно на пресинаптичних закінченнях нейронів. Вони блокують зворотне

пригнічення вивільнення норадреналіну, що підвищує його концентрацію в синаптичній щілині. Це може призводити до підвищення артеріального тиску та стимуляції серцевої діяльності, тому альфа-2 блокатори використовують рідше. Зазвичай вони застосовуються для лікування депресії або імпотенції. Прикладом є йохімбін, який також іноді використовується в спортивній медицині для покращення фізичної працездатності [4].

Поява у 1960-х роках селективних блокаторів дозволило розширити спектр їх застосування в медичній практиці. Наприклад, празозин, розроблений у 1970-х роках, став першим селективним альфа-1 блокатором, який застосовували для лікування артеріальної гіпертензії [5]. Після цього почали з'являтися інші селективні препарати, такі як доксазозин та теразозин, які відзначалися меншою кількістю побічних ефектів.

Загалом альфа-адреноблокатори є групою лікарських засобів, які блокують альфа-адренорецептори, що входять до складу симпатичної нервової системи. Ці препарати зменшують дію норадреналіну і адреналіну на альфа-адренорецептори, що забезпечує розширення кровоносних судин, зменшення периферичного опору та поліпшення кровопостачання периферичних тканин. На сьогодні альфа-адреноблокатори широко використовуються в медицині для лікування гіпертензії, доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) та інших захворювань [6].

Одним із важливих аспектів клінічного застосування альфа-адреноблокаторів є їх здатність покращувати мікроциркуляцію та знижувати навантаження на серце. Наприклад, доксазозин, який є одним із найвідоміших альфа-1 блокаторів, ефективно знижує артеріальний тиск і одночасно має мінімальний вплив на частоту серцевих скорочень, що робить його безпечним для пацієнтів із супутньою серцево-судинною патологією.

Альфа-адреноблокатори також використовуються для лікування симптомів обструкції при ДГПЗ. Тамсулозин і альфузозин поліпшують відтік сечі, знижуючи опір уретри, що дозволяє зменшити симптоми дизурії у пацієнтів [7]. Дані клінічних досліджень свідчать про високу ефективність цих

препаратів для тривалого лікування, оскільки вони забезпечують значне поліпшення якості життя пацієнтів та мають незначні побічні ефекти [8].

Незважаючи на численні переваги, застосування альфа-адреноблокаторів може супроводжуватися такими побічними ефектами, як ортостатична гіпотензія, головний біль та запаморочення. Для мінімізації цих побічних ефектів рекомендовано поступове підвищення дози препарату та ретельне спостереження за станом пацієнта.

1.2. Механізм фармакологічної дії альфа-адреноблокаторів у терапії артеріальної гіпертензії

Альфа-адреноблокатори є важливими фармакологічними агентами в терапії артеріальної гіпертензії, діючи через блокування альфа-1-адренорецепторів, розташованих у гладкій мускулатурі судин. Механізм дії цих препаратів ґрунтується на інгібуванні взаємодії норадреналіну з альфа-1-адренорецепторами, що безпосередньо впливає на тонус судин і, як наслідок, на рівень артеріального тиску. Основний ефект альфа-адреноблокаторів полягає в зниженні артеріального тиску шляхом вазодилатації, яка досягається розширенням артеріол і венул. Це відбувається завдяки інгібуванню дії симпатичної нервової системи, яка стимулює звуження судин [9].

У нормальних фізіологічних умовах стимуляція альфа-1-адренорецепторів норадреналіном активує Gq-білок, який, у свою чергу, стимулює фосфоліпазу C. Це призводить до підвищення рівня інозитолтрифосфату (IP₃) та діацилгліцеролу (DAG), що підвищує внутрішньоклітинну концентрацію іонів кальцію. Висока концентрація кальцію викликає скорочення гладкої мускулатури судин, що спричиняє вазоконстрикцію та підвищення артеріального тиску [10]. Альфа-адреноблокатори конкурентно інгібують зв'язування норадреналіну з альфа-1-адренорецепторами, запобігаючи активації цього каскаду і тим самим знижуючи концентрацію кальцію в клітинах гладкої мускулатури. Це

забезпечує розслаблення судин та зменшення периферичного судинного опору, що є основним механізмом зниження артеріального тиску [2].

Окрім безпосереднього впливу на тонус судин, альфа-адреноблокатори мають додаткові ефекти, які сприяють покращенню гемодинаміки. Зокрема, вони сприяють розширенню венул, що призводить до зниження венозного повернення крові до серця (зниження переднавантаження). Це, своєю чергою, зменшує серцевий викид, що додатково знижує артеріальний тиск. Таким чином, альфа-адреноблокатори впливають на обидва компоненти артеріального тиску — знижують як периферичний судинний опір, так і серцевий викид [11].

Іншим механізмом дії альфа-адреноблокаторів є їхній вплив на метаболічні процеси. Деякі представники цієї групи препаратів позитивно впливають на ліпідний профіль пацієнтів, знижуючи рівень загального холестерину, тригліцеридів та збільшуючи рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Це особливо важливо для пацієнтів з артеріальною гіпертензією, у яких часто спостерігаються супутні порушення ліпідного обміну. Такий ефект пов'язаний з тим, що альфа-адреноблокатори зменшують активність симпатичної нервової системи, що, своєю чергою, впливає на обмін речовин [12].

Альфа-адреноблокатори мають здатність поліпшувати стан ендотелію судин, підвищуючи його функціональну активність. Вони знижують рівень ендотеліну-1 — одного з найбільш потужних вазоконстрикторів, який синтезується ендотелієм. Також альфа-адреноблокатори сприяють збільшенню продукції оксиду азоту (NO), який є природним вазодилататором.

Існують дані про те, що альфа-адреноблокатори можуть знижувати активність ренін-ангіотензинової системи (РАС). Зокрема, зменшення активності симпатичної нервової системи призводить до зниження секреції реніну юктагломерулярними клітинами нирок, що, своєю чергою, знижує рівень ангіотензину II — потужного вазоконстриктора, який також сприяє затримці натрію та води в організмі. Таким чином, блокада альфа-1-

адренорецепторів сприяє не лише безпосередньому розширенню судин, але й зменшенню затримки рідини [13].

1.3. Дослідження фармакологічної активності доксазозину, теразозину та празозину

Доксазозин є одним із найбільш поширених альфа-адреноблокаторів для лікування артеріальної гіпертензії. Він є селективним інгібітором альфа-1-адренорецепторів, що сприяє зниженню тону судинної стінки та розширенню артеріол і венул, зменшуючи периферичний судинний опір і знижуючи артеріальний тиск [2]. Основною перевагою доксазозину є його тривала дія, що дозволяє приймати препарат один раз на день [11].

Доксазозин також виявився ефективним у лікуванні симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Блокуючи альфа-1-адренорецептори в гладкій мускулатурі передміхурової залози та сечового міхура, доксазозин сприяє зменшенню опору потоку сечі, що полегшує симптоми обструкції. Крім того, було показано, що доксазозин має певні антиоксидантні властивості, які можуть додатково сприяти його позитивному впливу на судинну систему [13].

У клінічних дослідженнях доксазозин показав високу ефективність у зниженні артеріального тиску у пацієнтів з гіпертензією та супутньою ДГПЗ. Наприклад, у дослідженні ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) доксазозин продемонстрував позитивні результати щодо контролю артеріального тиску, хоча і не був настільки ефективним, як діуретики, у зниженні ризику серцево-судинних захворювань [14].

Теразозин також використовується для лікування артеріальної гіпертензії та ДГПЗ. Теразозин діє подібно до доксазозину, сприяючи розширенню судин та зниженню артеріального тиску. Проте, теразозин має дещо коротший період напіввиведення [10].

У дослідженнях було показано, що теразозин ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів з гіпертензією, а також полегшує симптоми ДГПЗ. Зокрема, у багатоцентричних клінічних випробуваннях теразозин продемонстрував значне зменшення симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ), таких як часте сечовипускання та утруднення початку сечовипускання [15]. Такий вплив на СНСШ пояснюється розслабленням гладкої мускулатури передміхурової залози і шийки сечового міхура.

Теразозин також має позитивний вплив на ліпідний профіль, знижуючи рівень загального холестерину та тригліцеридів, що робить його корисним для пацієнтів з метаболічним синдромом та гіперліпідемією. Проте, у деяких пацієнтів препарат може викликати серйозні побічні ефекти, такі як ортостатична гіпотензія.

Празозин є одним із перших альфа-адреноблокаторів, які були впроваджені в клінічну практику для лікування артеріальної гіпертензії. Подібно до доксазозину і теразозину, празозин блокує альфа-1-адренорецептори, сприяючи вазодилатації та зниженню артеріального тиску. Проте празозин має короткий період напіввиведення, що вимагає прийому препарату кілька разів на день.

Однією з особливостей празозину є його здатність швидко знижувати артеріальний тиск, що може бути корисним у випадках гострої гіпертензії, але також може призводити до ризику розвитку ортостатичної гіпотензії, особливо на початку лікування [16]. Празозин також застосовується для лікування серцевої недостатності, оскільки він знижує перед- і післянавантаження на серце.

У дослідженнях ефективності празозину було показано, що він ефективно знижує артеріальний тиск та покращує якість життя пацієнтів з гіпертензією. Проте, празозин має меншу тривалість дії порівняно з іншими альфа-адреноблокаторами, що обмежує його використання як засобу першої лінії для тривалого лікування гіпертензії [17].

Доксазозин, теразозин та празозин мають схожий механізм дії, проте відрізняються фармакокінетичними характеристиками. Усі три препарати ефективно полегшують симптоми ДГПЗ, проте доксазозин і теразозин мають певні переваги через тривалішу дію та зручніший режим дозування.

1.4. Порівняння фармакотерапевтичної ефективності та безпеки доксазозину, теразозину та празозину

Ефективність та безпека доксазозину досліджувались у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) [18]. Препарат продемонстрував високу ефективність у зниженні як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. За допомогою доксазозину можна ефективно контролювати артеріальний тиск без ризику виникнення тахікардії. Також доксазозин ефективний у покращенні уродинаміки при ДГПЗ, зменшуючи обструктивні симптоми та покращуючи відтік сечі [19].

Безпека доксазозину підтверджена в численних клінічних дослідженнях. Препарат добре переноситься пацієнтами, включаючи тих, хто має супутні захворювання: цукровий діабет, гіперліпідемія та подагра. Доксазозин не впливає на рівні глюкози або ліпідів у крові [20,21].

Побічні ефекти доксазозину включають ортостатичну гіпотензію, запаморочення, головний біль, слабкість і набряки. Ортостатична гіпотензія може спостерігатися на початку лікування, особливо при підвищенні дози. Інші побічні реакції, такі як тахікардія, диспепсія або алергічні реакції, є рідкісними. Загалом, побічні ефекти доксазозину є помірними та переважно зникають при продовженні терапії або при коригуванні дози.

Безпека теразозину була продемонстрована у численних клінічних дослідженнях. Препарат добре переноситься більшістю пацієнтів, однак може викликати певні побічні ефекти. Основні побічні реакції включають ортостатичну гіпотензію, запаморочення, головний біль, слабкість, а також

периферичні набряки. Ортостатична гіпотензія особливо часто спостерігається після прийому першої дози [22, 23].

Рідше можуть виникати інфекції верхніх дихальних шляхів, тромбоцитопенія, анафілактичні реакції, збільшення маси тіла, депресія, порушення сну, тахікардія, диспепсія, а також еректильна дисфункція. Загалом, побічні ефекти теразозину є помірними та можуть бути мінімізовані шляхом поступового підбору дози і прийому першої дози перед сном для зниження ризику ортостатичної гіпотензії.

Ефективність празозину підтверджена в лікуванні артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності початкових стадій та доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) [24]. Безпека празозину була продемонстрована у численних клінічних дослідженнях, проте препарат може викликати певні побічні ефекти. Основні побічні реакції включають «феномен першої дози» — різке зниження артеріального тиску, особливо в ортостатичному положенні, що може супроводжуватися запамороченням, втратою свідомості, головним болем, слабкістю та серцебиттям. Інші побічні ефекти включають розлади сну, втому, депресію, нервозність, сухість у роті, нудоту, діарею, часте сечовипускання, набряки нижніх кінцівок та шкірні висипи [25].

Загалом, празозин добре переноситься пацієнтами за умови поступового підвищення дози та контролю артеріального тиску, особливо на початку терапії. Побічні ефекти є помірними і зникають при продовженні лікування або коригуванні дози.

Висновки до розділу 1

Альфа-адреноблокатори є важливим класом фармакологічних засобів, які блокують альфа-адренорецептори, що входять до симпатичної нервової системи. Їх розробка стала значним кроком у терапії серцево-судинних захворювань, а згодом їх застосування поширилося на лікування артеріальної гіпертензії, доброякісної гіперплазії передміхурової залози та інших патологій. Селективність дії цих препаратів на різні підтипи альфа-рецепторів (альфа-1 та альфа-2) дозволяє адаптувати їх використання залежно від клінічних потреб, зокрема для покращення мікроциркуляції, зниження артеріального тиску та усунення симптомів дизурії. Завдяки високій ефективності, мінімальним побічним ефектам та широкому спектру дії, альфа-адреноблокатори займають важливе місце у сучасній медицині.

РОЗДІЛ 2

АНАЛІЗ ВЛАСТИВОСТЕЙ АКТИВНИХ СПОЛУК ТА ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

2.1. Фізико-хімічні властивості доксазозину, теразозину та празозину

Доксазозин – це похідне хіназоліну, яке має хімічну структуру з бензодіазепіновим ядром та боковими алкільними та оксигеновими замісниками. Його молекулярна формула $C_{23}H_{25}N_5O_5$, а молекулярна маса — 451,47 г/моль [26].

Фізичний стан: доксазозин є білим або майже білим кристалічним порошком, який погано розчиняється у воді, але розчиняється у метанолі, етанолі та інших органічних розчинниках з полярними властивостями. Це обумовлено наявністю аміної групи, яка може формувати водневі зв'язки, та ароматичного кільця, що надає ліпофільних властивостей [27].

pKa для доксазозину становить близько 7,7. У нейтральному середовищі значна частина молекул препарату перебуває у протонованій формі, що сприяє його розчинності у воді. Проте у слабколужному середовищі тонкої кишки, де pH становить близько 7,5–7,8, молекула може частково дисоціювати, покращуючи всмоктування через мембрани епітелію.

Сіль доксазозину, що застосовується у фармакології, представлена у вигляді мезилату. Ця форма оптимізує біодоступність препарату та покращує його стабільність під час зберігання. Період напіврозпаду доксазозину становить 22 години, що дозволяє зменшити частоту прийому [26, 27].

Теразозин має молекулярну формулу $C_{19}H_{25}N_5O_4$ та молекулярну масу 395,43 г/моль. Це гідрохлоридна сіль, яка добре розчиняється у воді та метанолі, але значно менш розчинна в хлороформі та інших неполярних розчинниках [28].

Фізичний стан: білий кристалічний порошок. На молекулярному рівні теразозин включає основний хіназоліновий скелет із додатковими

замісниками, що підсилюють його ліпофільність. pK_a дорівнює приблизно 7,1, що сприяє хорошій іонізації молекули в умовах фізіологічного середовища.

Фармакологічно активна форма препарату – це сіль гідрохлориду, яка забезпечує високу розчинність та стабільність у водних розчинах. У воді теразозин утворює іонні пари, що сприяє його транспортній ефективності. Період напіввиведення препарату становить близько 12 годин, що дозволяє регулювати кратність прийому залежно від потреб пацієнта [28, 29].

Празозин має молекулярну формулу $C_{19}H_{21}N_5O_4$ та молекулярну масу 383,4 г/моль. Це гідрохлоридна сіль, яка добре розчиняється у воді та органічних полярних розчинниках. Празозин має властивість погано розчинятися у неполярних розчинниках, що обумовлено наявністю гідрофільних амінних і оксигенових груп у структурі молекули.

Фізичний стан: празозин є білим кристалічним порошком. pK_a становить 6,6, що є трохи нижчим, ніж у доксазозину та теразозину, але цього достатньо для забезпечення іонізованої форми в умовах фізіологічного середовища. Ця властивість сприяє високій розчинності у плазмі крові та підвищує ефективність біодоступності.

Період напіввиведення празозину є найкоротшим серед трьох препаратів – близько 2-3 годин, що обумовлює необхідність його частого прийому [30-33].

Порівняльний аналіз

На молекулярному рівні усі три речовини поділяють хіназоліновий каркас, який забезпечує їхню спорідненість до α_1 -адренорецепторів. Проте замісники та їх розташування впливають на:

- розчинність: празозин демонструє кращу водну розчинність, тоді як доксазозин має нижчу розчинність через вищу ліпофільність.
- період напіввиведення: доксазозин має найдовший період напіврозпаду (22 години), тоді як празозин найкоротший (2-3 години), що впливає на схему дозування.

- ступінь зв'язування з білками: празозин і доксазозин мають високий ступінь зв'язування з білками (97-98%), що забезпечує їхню пролонговану дію в організмі.

2.2. Фармакокінетика та фармакодинаміка альфа-адреноблокаторів: хімічний підхід

Фармакодинаміка доксазозину

Фармакодинаміка доксазозину полягає у блокуванні постсинаптичних α_1 -адренорецепторів, що знижує периферичний опір судин та артеріальний тиск. Селективна блокада α_1 -адренорецепторів сприяє вазодилатації та поліпшенню кровообігу.

Доксазозин ефективно знижує систолічний і діастолічний тиск, не впливаючи на частоту серцевих скорочень, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка, позитивно впливає на серцево-судинну систему. Препарат не викликає змін у рівнях глюкози, холестерину або тригліцеридів, що дозволяє його застосовувати у пацієнтів із діабетом, подагрою або дисліпідемією. Покращує чутливість до інсуліну у пацієнтів із інсулінорезистентністю.

Доксазозин також застосовується для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Блокуючи α_1 -адренорецептори гладкої мускулатури простати та шийки сечового міхура, препарат покращує уродинаміку та зменшує симптоми ДГПЗ.

Фармакокінетика доксазозину

Фармакокінетика доксазозину характеризується швидким всмоктуванням і високою біодоступністю. Після перорального введення максимальна концентрація доксазозину у плазмі крові досягається через 2-3 години, а біодоступність становить приблизно дві третини від прийнятої дози.

Зв'язування доксазозину з білками плазми становить 98 %, що впливає на його розподіл у тканинах і взаємодію з іншими лікарськими засобами. Препарат метаболізується у печінці, основний метаболіт – 6'-

гідроксидоксазозин – має набагато нижчу концентрацію в плазмі (в 40 разів), ніж незмінена речовина, що свідчить про основну роль початкової молекули в терапевтичному ефекті.

Елімінація здійснюється через печінку та кишечник, з калом виводиться приблизно 65 % дози, із сечею – 10 %. Період напіввиведення становить 22 години, що дозволяє приймати препарат один раз на добу.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки спостерігається збільшення AUC на 43 % і зниження кліренсу на 40%. Гемодіаліз неефективний для виведення доксазозину через високе зв'язування з білками плазми. Застосування циметидину підвищує AUC доксазозину на 10 %, але це не має клінічного значення.

Фармакологічна активність теразозину

Фармакодинамічні властивості теразозину: взаємодія з адренорецепторами

Фармакодинаміка теразозину полягає у його здатності блокувати постсинаптичні α_1 -адренорецептори, що знаходяться в резистивних (артеріальних) та ємнісних (венозних) судинах. Це призводить до розширення судин, зменшення загального периферичного судинного опору (ЗПСО) та зниження артеріального тиску (АТ). Блокування α_1 -адренорецепторів також знижує постнавантаження на серце та зменшує тонус венозних судин, знижуючи переднавантаження на серце.

Теразозин не викликає вираженої тахікардії, яка може бути характерною для неселективних блокаторів α_1 - та α_2 -адренорецепторів. Крім того, теразозин проявляє певний гіполіпідемічний ефект, знижуючи рівень холестерину, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності. Механізм цього ефекту не є до кінця з'ясованим.

Теразозин також нормалізує сечовипускання у пацієнтів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ). Блокуючи постсинаптичні α_1 -адренорецептори гладких м'язів та шийки сечового міхура, проксимальної

частини уретри та передміхурової залози, препарат зменшує опір току сечі, що полегшує процес сечовипускання.

Фармакокінетика теразозину: шляхи метаболізму та виведення

Фармакокінетика теразозину включає швидке всмоктування з шлунково-кишкового тракту після перорального застосування. Біодоступність препарату становить понад 90%, і цей показник не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1 годину після прийому.

Теразозин зв'язується з білками плазми на 90-94%. Метаболізується у печінці з утворенням чотирьох метаболітів, один із яких (похідне піперазину) має гіпотензивну активність. Період напіввиведення становить 12 годин.

Виведення препарату відбувається переважно через кишечник (60%, з яких 20% у незміненому вигляді) та нирки (40%, з яких 10% у незміненому вигляді). У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс теразозину знижується, що потребує коригування дози. Через високий рівень зв'язування з білками плазми гемодіаліз не є ефективним методом виведення препарату.

Фармакологічна активність празозину

Фармакодинаміка празозину

Фармакодинаміка празозину полягає у блокуванні постсинаптичних α_1 -адренорецепторів, що призводить до зниження загального периферичного судинного опору (ЗПСО) і розширення як ємнісних, так і резистивних судин. Препарат має виражену гіпотензивну дію, не спричиняючи значного підвищення частоти серцевих скорочень. Празозин знижує тиск у легеневих венах та правому передсерді, а також помірно знижує легеневий судинний опір.

Завдяки зменшенню ЗПСО та розширенню судин празозин знижує потребу міокарда в кисні та збільшує ударний об'єм при фізичному навантаженні. Препарат практично не впливає на затримку рідини в організмі, не викликає збільшення маси тіла, не змінює швидкість клубочкової фільтрації та нирковий кровотік, а також знижує опір ниркових судин. Празозин сприяє

зниженню рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, не впливаючи на толерантність до вуглеводів або метаболізм сечової кислоти.

Ефект після прийому першої дози може супроводжуватися різким зниженням артеріального тиску, особливо в ортостатичному положенні або на тлі прийому діуретиків. Толерантність до препарату може розвиватися як на 4-5 день, так і на 12 місяць терапії, що вимагає підвищення дози для досягнення стабільного гіпотензивного ефекту.

Фармакокінетика празозину

Фармакокінетика празозину включає швидке всмоктування після перорального прийому. Біодоступність препарату становить 50-85%, а швидкість абсорбції не залежить від прийому їжі. Празозин у крові зв'язується з білками плазми на 97%, що свідчить про високу спорідненість до білків та стабільність концентрації активної речовини у системному кровообігу.

Метаболізм празозину здійснюється у печінці з утворенням чотирьох метаболітів, які зберігають до 25% фармакологічної активності. Це означає, що навіть після метаболізації препарат може впливати на організм, підтримуючи терапевтичний ефект. Період напіввиведення празозину становить 2-4 години, проте у пацієнтів із нирковою недостатністю та у літніх осіб цей показник може збільшуватися.

Виведення празозину відбувається переважно з жовчю.

Препарат має виражену гіпотензивну дію без значного впливу на частоту серцевих скорочень, що є його перевагою в терапії артеріальної гіпертензії, оскільки він не викликає рефлекторної тахікардії. Пік гіпотензивного ефекту досягається через 1-4 години після одноразової дози, а тривалість дії становить до 10 годин. У деяких пацієнтів може розвиватися толерантність до препарату, що проявляється як на ранніх стадіях (4-5 день терапії), так і на пізніх (до 12 місяців застосування).

Висновки до розділу 2

Дослідження фізико-хімічних властивостей доксазозину, теразозину та празозину є важливим для їх раціонального використання у фармакотерапії. Різниця у розчинності, іонізації та періоді напіввиведення визначає особливості їх клінічного застосування. Найбільш тривалий ефект забезпечує доксазозин, у той час як празозин потребує частішого прийому через короткий період напіврозпаду.

РОЗДІЛ 3

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДОКСАЗОЗИНУ, ТЕРАЗОЗИНУ,

ПРАЗОЗИНУ

3.1. Методи контролю якості лікарських засобів: загальні принципи та стандарти

Загальні вимоги до лікарських засобів встановлюється Законом України «Про лікарські засоби», згідно з ним ліки, які виробляються та реалізуються населенню, повинні бути не тільки високоефективними, але і безпечними та якісними.

Спеціальні вимоги до якості лікарських засобів визначаються нормативно-правовими актами (постанови Кабінету Міністрів України, накази Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ)) та нормативними документами (стандарти, технічні умови, фармакопейні статті, технологічні регламенти, специфікації) [26].

Якість ліків – це сукупність властивостей, які надають їм здатність задовольняти споживачів (пацієнтів) відповідно до свого призначення (бути ефективними засобами для попередження та/або лікування хвороб) і відповідають вимогам, що встановлені законодавством (не спричиняють виникнення небезпечних для життя та шкідливих для здоров'я людини побічних реакцій, відповідають показникам специфікації якості, що визначені виробником ліків).

Заборонено застосовувати [26]:

- неякісні ліки (якість яких не відповідає вимогам нормативних документів або які зазнали механічного, хімічного, фізичного, біологічного чи іншого впливу, що унеможливило їх подальше застосування);
- ліки, термін придатності яких минув;
- ліки, обіг яких заборонено в Україні;

- ліки, що не зареєстровані в Україні;
- ліки без сертифіката якості виробника;
- імпорتنі ліки, що не пройшли державний контроль при ввезенні в Україну;
- імунобіологічні препарати, що не пройшли державний контроль;
- фальсифіковані ліки (ліки, що навмисно неправильно промарковані щодо ідентичності та назви виробника).

Основні вимоги контролю якості лікарських засобів визначаються міжнародними стандартами, такими як належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice, GMP), а також рекомендаціями ВООЗ та Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) [27]. Метою контролю якості є відповідність лікарських засобів встановленим стандартам, що включають фізико-хімічні, мікробіологічні, фармакологічні та токсикологічні характеристики.

GMP визначає правила та процедури для забезпечення стабільної якості продукції [28]. Відповідність вимогам GMP гарантує суворий контроль процесів виробництва, від отримання сировини до кінцевого продукту. Методи контролю якості включають в себе проведення органолептичного контролю, ідентифікації, кількісного визначення, визначення специфічних домішок, проведення тестів «Мікробіологічна чистота», «Втрата у масі при висушуванні», «Сульфатна зола», «Важкі метали», «Залишкові органічні розчинники», «Специфічні домішки» [27].

Стабільність лікарського засобу визначає його здатність зберігати властивості протягом терміну придатності при рекомендованих умовах зберігання. Тестування стабільності включає оцінку фізико-хімічних параметрів, таких як колір, запах, розчинність [29].

Контроль якості лікарських засобів в Україні здійснюється відповідно до Державної фармакопеї України (ДФУ), яка визначає вимоги до якості препаратів, включаючи фізико-хімічні, мікробіологічні та фармакологічні параметри. ДФУ є основним нормативним документом, що забезпечує

стандартизацію якості лікарських засобів та їх відповідність вимогам безпеки й ефективності. Вимоги ДФУ відповідають міжнародним стандартам, такими як Європейська фармакопея [30].

ДФУ визначає основні аналітичні методи, що використовуються для контролю якості лікарських засобів. Серед них виділяються фізико-хімічні методи, такі як спектрофотометрія, хроматографія та титриметрія, що дозволяють точно визначити склад препарату і його чистоту. Мікробіологічні методи застосовуються для перевірки на стерильність і наявність мікробіологічних контамінацій. Фармакологічні тести проводяться для оцінки біодоступності та ефективності активних інгредієнтів. Також важливим етапом контролю якості є тестування стабільності, яке проводиться для визначення здатності препарату зберігати свої властивості протягом усього терміну придатності.

Одним із основних етапів контролю якості є ідентифікація супровідних домішок, які можуть виникати в процесі виробництва або зберігання лікарських засобів. ДФУ встановлює допустимі межі вмісту таких домішок, оскільки їхня присутність може впливати на ефективність і безпеку препарату. Визначення супровідних домішок здійснюється методами хроматографії, які дозволяють виявити навіть незначні кількості потенційно небезпечних речовин. Крім того, обов'язковим є проведення тестів на важкі метали, залишкові органічні розчинники та інші домішки, що можуть виникнути в процесі виробництва [30].

ДФУ також регламентує проведення тестів на фізико-хімічні характеристики, такі як «Втрата у масі при висушуванні», «Сульфатна зола» та інші параметри, що відображають якість лікарських засобів. Контроль стабільності включає оцінку фізико-хімічних показників, таких як колір, запах, розчинність.

Контроль якості лікарських засобів є критично важливим аспектом фармацевтичної діяльності. Основними завданнями контролю є забезпечення безпеки, ефективності та стабільності препаратів, що мають безпосередній

вплив на здоров'я пацієнтів. Неналежний контроль якості може призвести до серйозних медичних наслідків, зокрема неефективності терапії, побічних ефектів або токсичних ускладнень [31-32]. Для лікарських засобів, які є альфа-адреноблокаторами, таких як доксазозин, теразозин і празозин, контроль якості має особливе значення. Ці препарати широко застосовуються для лікування: артеріальної гіпертензії; доброякісної гіперплазії передміхурової залози; серцево-судинних захворювань [33-34].

Забезпечення якості цих препаратів включає кілька ключових аспектів: ідентифікація активних компонентів; кількісний аналіз активних речовин для відповідності терапевтичній дозі; визначення домішок і продуктів деградації для оцінки стабільності препарату [35]; контроль відповідності фармакопейним стандартам, таким як ті, що зазначені в Європейській фармакопеї (Ph. Eur.) [36] та Фармакопеї США (USP) [37].

3.2. Методи ідентифікації та визначення домішок у лікарських засобах на основі доксазозину, празозину та теразозину

Методи аналізу доксазозину

Доксазозин мезилат — 2-{4-[(2RS)-2,3-Дигідро-1,4-бензодіоксин-2-карбоніл]піперазин-1-іл}-6,7-диметоксиназолін-4-аміну метансульфонат.

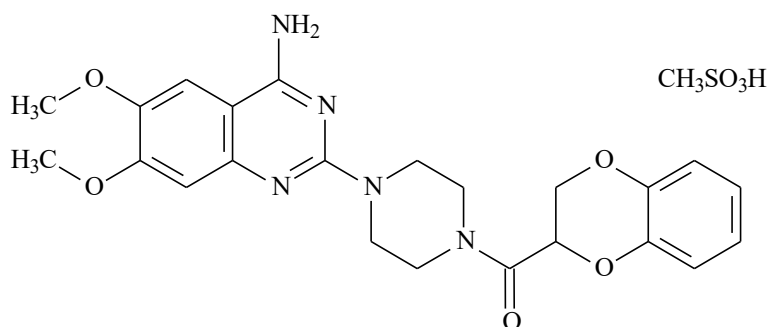


Рис. 3.1 Хімічна структура доксазозину мезилату

Субстанція повинна відповідати наведеним нижче вимогам [30].

Вміст доксазозину мезилату $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4SO_3$ не менше 98,0 % і не більше 101,0 %, в розраховунку на суху речовину.

1. Опис. Кристалічний порошок від білого до білого з кремовим або зеленувато-кремовим відтінком. Володіє поліморфізмом.

2. Розчинність. Легко розчинний або розчинний у диметилсульфоксиді, дуже мало розчинний у спирті 96 % і метанолі, практично нерозчинний у воді.

3. Ідентифікація.

3.1. ІЧ-спектр. Інфрачервоний спектр субстанції, знятий в диску з калій бромідом, у діапазоні від 4000 до 400 см^{-1} за положенням смуг поглинання повинен відповідати спектру стандартного зразку доксазозину мезилату.

Якщо спектри відрізняються, випробувану субстанцію та стандартний зразок доксазозину мезилату розчиняють у безводному етанолі (1:10), кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 3 годин, охолоджують і фільтрують. Записують спектри сухих залишків.

3.2. УФ-спектр. 25 мг субстанції розчиняють при енергійному перемішуванні у 50 мл суміші метанол – концентрована хлористоводнева кислота 99,9 : 0,1.

1 мл отриманого розчину доводять тією ж сумішшю до 50 мл. Ультрафіолетовий спектр отриманого розчину в області довжин хвиль від 220 до 400 нм повинен мати максимуми поглинання при 246 ± 2 нм, 330 ± 2 нм та 342 ± 2 нм, мінімуми поглинання при 226 ± 2 нм і 293 ± 2 нм, а також плечі в інтервалах від 278 нм до 282 нм та від 316 до 322 нм.

4. Супровідні домішки. Визначення проводять методом ВЕРХ.

Рухома фаза (РФ). Метанол – буферний ацетатний розчин 1:1.

Ацетатний буферний розчин. 2,176 г натрію безводного ацетату розчиняють в 500 мл води, додають 6 мл оцтової кислоти крижаної і доводять водою до 1000 мл.

Випробуваний розчин. Близько 10 мг (точна наважка) субстанції розчиняють у 10 мл РФ.

Розчин порівняння. 0,5 мл випробуваного розчину доводять РФ до 100 мл.

Хроматографують випробуваний розчин та розчин порівняння (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Хроматографічні умови

Колонка	15 × 0,39 см, октадецилсиліл силікагель (C18), 5 мкм;
Швидкість потоку	1,0 мл/хв;
Детектор	спектрофотометричний, 254 нм;
Об'єм проби	20 мкл;
Час хроматографування	4-разове від часу утримання основного піку.

Придатність хроматографічної системи. На хроматограмі розчину порівняння:

- час утримання доксазозину має бути не менше 5 хв;
- ефективність хроматографічної системи (N), розрахована за піком доксазозину, повинна становити не менше 3000 теоретичних тарілок;
- фактор асиметрії (A_s) піку доксазозину має бути не більше 1,3;
- відносне стандартне відхилення площі піку доксазозину має бути не більше 5% (6 визначень).

Допустимий вміст домішок. На хроматограмі випробуваного розчину:

- площа піку будь-якої домішки повинна бути не більшою за площу основного піку на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,5 %);
- сума площ усіх піків домішок не повинна більш ніж 2 рази перевищувати площу основного піку на хроматограмі розчину порівняння (1,0 %).

Не враховують піки, площа яких менше 10% від площі основного піку на хроматограмі порівняльного розчину (менше 0,05%).

5. Втрата в масі при висушуванні. Не більше 1,0 %. (ДФУ «Втрата в масі при висушуванні»). Для визначення використовують близько 1 г (точна наважка) субстанції.

6. Сульфатна зола. Не більше 0,1 % (ДФУ «Сульфатна зола»). Для визначення використовують близько 1 г (точна наважка) субстанції.

7. Важкі метали. Не більше ніж 0,001 %. Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ «Важкі метали».

8. Залишкові органічні розчинники. Відповідно до ДФУ «Залишкові кількості органічних розчинників».

9. Мікробіологічна чистота. Відповідно до ДФУ «Мікробіологічна чистота лікарських засобів».

10. Кількісне визначення.

Ацидиметрія, пряме титрування з контрольним дослідом, індикатор – фенолфталеїн ($S=1$) [31].

Близько 0,3 г (точна наважка) субстанції розчиняють у суміші 10 мл диметилформаміду та 5 мл води при перемішуванні на магнітній мішалці. Отриманий розчин титрують при безперервному перемішуванні 0,1 М розчином натрію гідроксиду до появи рожевого забарвлення, стійкого протягом 1 хв (індикатор – 1 % розчин фенолфталеїну) [32].

Паралельно проводять контрольний дослід.

Кількісний вміст розраховують за наступними формулами:

$$T = \frac{s \cdot C_M \cdot M_M}{1000}, \text{ г/мл} \quad (3.1)$$

$$X\% = \frac{(V - V_k) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - \%_{\text{вологи}})} \quad (3.2)$$

1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 54,76 мг доксазозину мезилату $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_3SO_3$.

Методи аналізу теразозину

Теразозин гідрохлорид – 6,7-диметокси-2- [4- (оксолан-2-карбоніл) піперазин-1-іл] хіназолін-4-амін гідрохлорид.

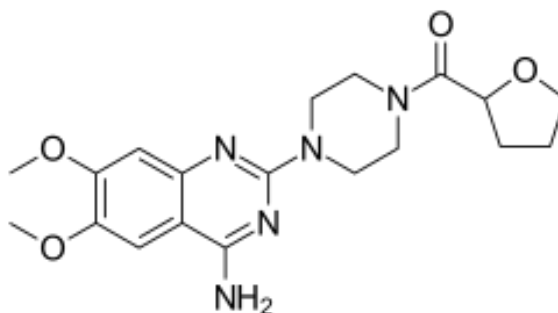


Рис. 3.2 Хімічна структура теразозину гідрохлориду

Субстанція повинна відповідати наведеним нижче вимогам [30].

Містить теразозину гідрохлориду в кількості не менше 98,0% і не більше 101,0% $C_{19}H_{25}N_5O_4 \cdot HCl$ у перерахунку на суху речовину.

1. Опис. Білий кристалічний порошок, без запаху, добре розчинний у воді.

2. Розчинність. Легко розчинний у воді. Розчинний у метанолі. Практично нерозчинний в органічних розчинниках.

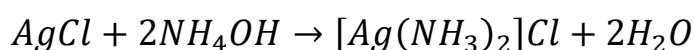
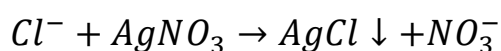
3. Ідентифікація.

3.1. ВЕРХ. Час утримання піку основної речовини на хроматограмі випробуваного розчину повинен відповідати часу утримання піку теразозину на хроматограмі розчину стандартного зразка теразозину гідрохлориду.

3.2. Спектрофотометрія (ДФУ «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій областях»). Спектр поглинання основного піку на хроматограмі випробуваного розчину, отриманий за допомогою діодно-матричного детектора, повинен відповідати спектру поглинання піку теразозину на хроматограмі розчину стандартного зразка гідрохлориду теразозину.

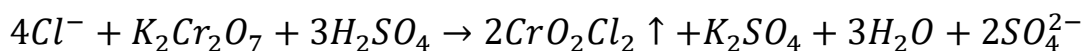
3.3. Хлориди.

а) з розчином аргентуму нітрату в присутності кислоти нітратної розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині амоніаку:

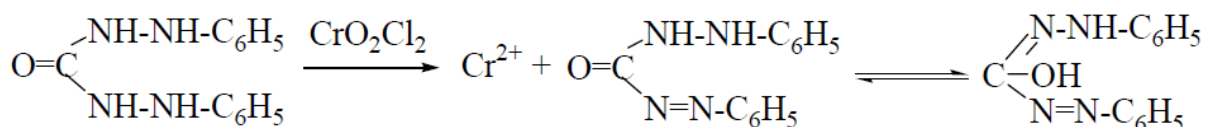


б) при нагріванні сухої речовини з калію дихроматом і кислотою сульфатною – папір, просочений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір.

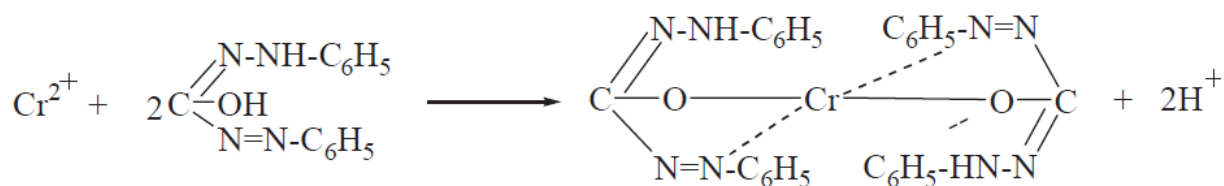
Хлориди взаємодіють з калію дихроматом у присутності сульфатної кислоти з утворенням леткої сполуки – хлористого хромілу:



Хлористий хроміл окиснює дифенілкарбазид до безбарвного дифенілкарбазону:



Потім утворюється внутрішньокмплексна сполука червоно-фіолетового кольору:



4. Супровідні домішки. Визначення проводять методом ВЕРХ (ДФУ «Високоєфективна рідинна хроматографія»).

Буферний розчин. У хімічну склянку поміщають 4,1 г калію дигідрофосфату, 1,1 г натрію гептансульфонату моногідрату, розчиняють у 950 мл води і доводять значення рН фосфорною кислотою концентрованою до $3,0 \pm 0,1$. В мірну колбу місткістю 1 л поміщають отриманий розчин і доводять об'єм розчину водою до мітки.

Рухлива фаза (РФ). Ацетонітрil - буферний розчин 24:76.

Випробуваний розчин. Точну наважку субстанції, що відповідає близько 15 мг теразозину, поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 25 мл РФ, обробляють ультразвуком протягом 10 хв і струшують протягом 20 хв, охолоджують до кімнатної температури і доводять до мітки, фільтрують.

Розчин стандартного зразку теразозину гідрохлориду. Близько 15 мг (точна наважка) стандартного зразка теразозину гідрохлориду поміщають в

мірну колбу місткістю 50 мл, розчиняють у РФ і доводять об'єм розчину до мітки. В мірну колбу місткістю 100 мл поміщають 1,0 мл розчину та доводять об'єм розчину РФ до мітки.

Розчин для перевірки чутливості хроматографічної системи. У мірну колбу місткістю 100 мл поміщають 5,0 мл розчину стандартного зразку теразозину гідрохлориду і доводять об'єм розчину РФ до мітки.

Примітка:

Домішка А: 6,7-диметокси-2-хлорхіназолін-4-амін, CAS 23680-84-4.

Домішка С: 6,7-диметокси-2-(піперазин-1-іл)хіназолін-4-амін, CAS 60547-97-9.

Домішка Е: 2,2'-(піперазин-1,4-дііл)біс(6,7-диметоксихіназолін-4-амін), CAS 102839-00-9.

Хроматографічні умови представлені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Хроматографічні умови

Колонка	250 × 4,6 мм, силікагель октадецилсилільний для хроматографії (C18), 5 мкм
Температура колонки	25 °С
Швидкість потоку	1,0 мл/хв
Детектор	спектрофотометричний, 246 нм
Об'єм проби	10 мкл
Час хроматографування	4,5-кратний від часу утримання піку теразозину.

Хроматографують розчин для перевірки чутливості хроматографічної системи, розчин стандартного зразку теразозину гідрохлориду та випробуваний розчин.

Відносний час утримання сполук. Теразозин – 1; домішка С – близько 0,52; домішка А – близько 1,37; домішка Е – близько 3,85.

Придатність хроматографічної системи.

На хроматограмі розчину для перевірки чутливості хроматографічної системи відношення сигнал/шум (S/N) для піку теразозину має бути не менше ніж 10.

На хроматограмі розчину стандартного зразка теразозину гідрохлориду:

- фактор асиметрії піку (A_s) теразозину повинен бути не більше 2,0;
- відносне стандартне відхилення площі піку теразозину має бути не більше 2,0% (6 визначень);

Поправочні коефіцієнти. Для розрахунку вмісту площі піків наступних домішок множаться на відповідні поправочні коефіцієнти: домішка С – 0,9; домішка А – 0,8.

Вміст будь-якої домішки у відсотках (X) обчислюють за наступною формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 50 \cdot P \cdot 387,43}{S_0 \cdot a_1 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 423,9} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 109,4} , \quad (3.3)$$

де S_1 – площа піку будь-якої домішки на хроматограмі випробуваного розчину;

S_0 – площа піку теразозину на хроматограмі розчину стандартного зразка теразозину гідрохлориду;

a_0 – наважка стандартного зразку теразозину гідрохлориду, мг;

a_1 – наважка субстанції, мг;

P – вміст теразозину гідрохлориду у стандартному зразку теразозину гідрохлориду, %;

423,9 – молекулярна маса теразозину гідрохлориду;

387,43 – молекулярна маса теразозину.

Допустимий вміст домішок:

- домішки А, С та Е – не більше 0,4 %;
- будь-яка інша домішка – не більше 0,2 %;
- сума домішок – трохи більше 1,2 %.

5. Втрата в масі при висушуванні. Не більше 1,0 %. (ДФУ «Втрата в масі при висушуванні»). Для визначення використовують близько 1 г (точна наважка) субстанції.

6. Сульфатна зола. Не більше 0,1 % (ДФУ «Сульфатна зола»). Для визначення використовують близько 1 г (точна наважка) субстанції.

7. Важкі метали. Не більше ніж 0,001 %. Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ «Важкі метали».

8. Залишкові органічні розчинники. Відповідно до ДФУ «Залишкові кількості органічних розчинників».

9. Мікробіологічна чистота. Відповідно до ДФУ «Мікробіологічна чистота лікарських засобів».

10. Кількісне визначення.

10.1 Визначення проводять методом ВЕРХ (ДФУ «Високоєфективна рідинна хроматографія»).

Хлористоводородної кислоти розчин. Змішують 0,85 мл хлористоводневої кислоти концентрованої та 1 л метанолу.

Розчинник. Хлористоводородної кислоти розчин - вода 40:60.

Рухома фаза. У хімічній склянці змішують 700 мл ацетонітрилу та 300 мл води, додають 10 мл оцтової кислоти крижаної та 0,2 мл діетиламіну.

Випробуваний розчин. Точну наважку субстанції, що відповідає близько 10 мг теразозину, поміщають у мірну колбу місткістю 200 мл, додають 100 мл розчинника, обробляють ультразвуком протягом 10 хв і струшують протягом 10 хв, охолоджують до кімнатної температури і доводять об'єм розчину до мітки, фільтрують.

Розчин стандартного зразку теразозину гідрохлориду (А). Близько 55 мг (точна наважка) стандартного зразку теразозину гідрохлориду поміщають

у мірну колбу місткістю 100 мл, додають розчинник, обробляють ультразвуком протягом 5 хв до повного розчинення, охолоджують до кімнатної температури і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки.

Розчин стандартного зразку теразозину гідрохлориду (Б). У мірну колбу місткістю 10 мл поміщають 1,0 мл розчину стандартного зразку теразозину гідрохлориду (А) і об'єм розчину доводять розчинником до мітки.

Розчин стандартного зразку напроксену. У мірну колбу місткістю 10 мл поміщають 5 мг стандартного зразку напроксену, додають 2,5 мл ацетонітрилу, обробляють ультразвуком до розчинення, охолоджують до кімнатної температури та доводять об'єм розчину водою до мітки.

Розчин для перевірки придатності хроматографічної системи. У мірну колбу місткістю 10 мл поміщають 1,0 мл розчину стандартного зразку теразозину гідрохлориду (А), 1,0 мл розчину стандартного зразка напроксена і доводять об'єм розчину розчинником до мітки.

Хроматографічні умови представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Хроматографічні умови

Колонка	150 × 4,6 мм, силікагель октадецилсилільний для хроматографії (C18), 5 мкм;
Температура колонки	25 °С;
Швидкість потоку	2,5 мл/хв;
Детектор	спектрофотометричний, 254 нм;
Об'єм проби	25 мкл;
Час хроматографування	2-разове від часу утримання піку теразозину.

Хроматографують розчин для перевірки придатності хроматографічної системи, розчин стандартного зразку теразозину гідрохлориду (Б) та випробуваний розчин.

Придатність хроматографічної системи.

На хроматограмі розчину для перевірки придатності хроматографічної системи:

- роздільна здатність (R_s) між піками напроксену та теразозину має бути не менше 2,0;
- фактор асиметрії піку (A_s) теразозину повинен бути не більше 1,8.

На хроматограмі розчину стандартного зразка теразозину гідрохлориду (Б) відносне стандартне відхилення площі піку теразозину має бути не більше ніж 2,0 % (6 визначень);

Вміст теразозину $C_{19}H_{25}N_5O_4$ у субстанції у відсотках (X) обчислюють за формулою:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 200 \cdot P \cdot 387,43}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100 \cdot 10 \cdot 423,9} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 0,1828}{S_0 \cdot a_1}, \quad (3.4)$$

- де S_1 – площа піку теразозину на хроматограмі випробуваного розчину;
- S_0 – площа піку теразозину на хроматограмі розчину стандартного зразку гідрохлориду теразозину (Б);
- a_1 – наважка субстанції, мг;
- a_0 – наважка стандартного зразку теразозину гідрохлориду, мг;
- P – вміст теразозину гідрохлориду у стандартному зразку теразозину гідрохлориду, %;
- 423,9 – молекулярна маса теразозину гідрохлориду;
- 387,43 – молекулярна маса теразозину.

10.2 Визначення хлорид-іонів проводять за допомогою аргентометрії: пряме титрування, з потерціометричним визначенням точки еквівалентності ($s=1$) [31].

Близько 0,2 г (точна нававажка) субстанції розчиняють у 50 мл метанолу та титрують 0,1 М розчином срібла нітрату. Кінцеву точку титрування визначають потенціометрично [32].

Паралельно проводять контрольний дослід.

Вміст теразозину гідрохлориду у субстанції у відсотках (X) в перерахунку на суху речовину розраховують за формулами (3.1) та (3.2).

1,0 мл 0,1 М розчину нітрату срібла відповідає 58,409 мг теразозину гідрохлориду $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot CH_4SO_3 \cdot HCl$.

Методи аналізу празозину

Празозин гідрохлорид – 1-(4-Аміно-6,7-диметокси-2-хіназоліл)-4-(2-фуроїл)-піперазину гідрохлорид

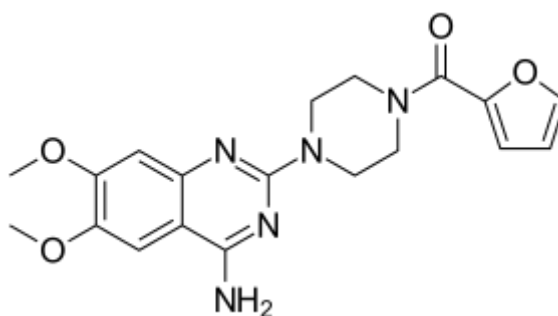


Рис. 3.3 Хімічна структура празозин гідрохлориду

Субстанція повинна відповідати наведеним нижче вимогам [30].

1. Опис. Кристалічний порошок білого чи білого із кремуватим відтінком кольору.

2. Розчинність. Дуже мало розчинний у воді

3. Ідентифікація.

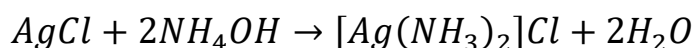
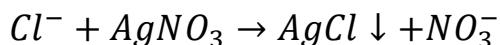
3.1. ВЕРХ. Час утримання піку основної речовини на хроматограмі випробуваного розчину повинен відповідати часу утримування піку празозину на хроматограмі розчину стандартного зразка гідрохлориду празозину.

3.2. Спектрофотометрія (ДФУ «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій областях»). Спектр поглинання основного піку на хроматограмі випробуваного розчину, отриманий за допомогою діодно-матричного детектора, повинен відповідати спектру поглинання піку

праазозину на хроматограмі розчину стандартного зразка гідрохлориду празозину.

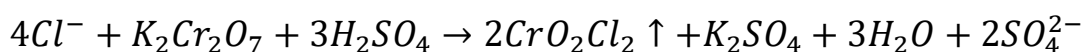
3.3. Хлориди.

а) з розчином аргентуму нітрату в присутності кислоти нітратної розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині амоніаку:

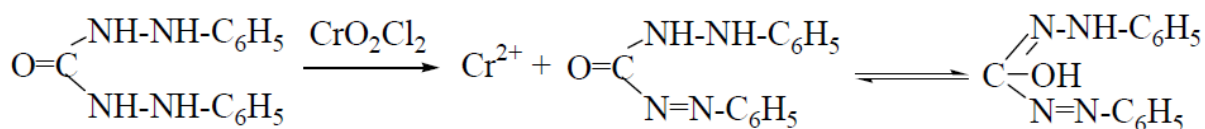


б) при нагріванні сухої речовини з калію дихроматом і кислотою сульфатною – папір, просочений розчином дифенілкарбазиду, забарвлюється у фіолетово-червоний колір.

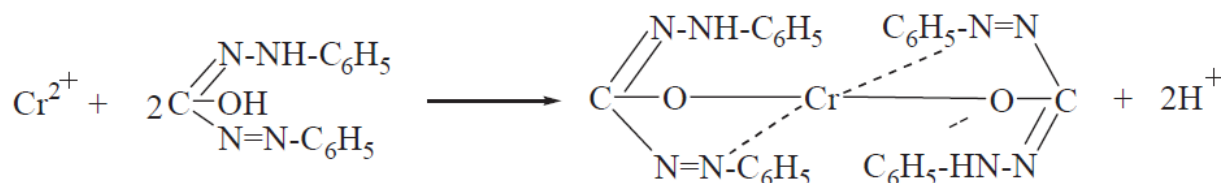
Хлориди взаємодіють з калію дихроматом у присутності кислоти сульфатної з утворенням леткої сполуки – хлористого хромілу:



Хлористий хроміл окиснює дифенілкарбазид до безбарвного дифенілкарбазону:



Потім утворюється внутрішньокмплексна сполука червоно-фіолетового кольору:



4. Супровідні домішки. Визначення проводять методом ВЕРХ (ДФУ «Високоєфективна рідинна хроматографія»).

5. Втрата в масі при висушуванні. Не більше 1,0 %. (ДФУ «Втрата в масі при висушуванні»). Для визначення використовують близько 1 г (точна наважка) субстанції.

6. Сульфатна зола. Не більше 0,1 % (ДФУ «Сульфатна зола»). Для визначення використовують близько 1 г (точна наважка) субстанції.

7. Важкі метали. Не більше ніж 0,001 %. Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ «Важкі метали».

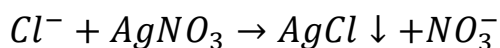
8. Залишкові органічні розчинники. Відповідно до ДФУ «Залишкові кількості органічних розчинників».

9. Мікробіологічна чистота. Відповідно до ДФУ «Мікробіологічна чистота лікарських засобів».

10. Кількісне визначення.

10.1 Визначення проводять методом ВЕРХ (ДФУ «Високоєфективна рідинна хроматографія»).

10.2 Визначення хлорид-іонів проводять за допомогою аргентометрії: пряме титрування, з потерціометричним визначенням точки еквівалентності ($S=1$) [31].



Методика: Близько 0,2 г (точна нававажка) субстанції розчиняють у 50 мл метанолу та титрують 0,1 М розчином срібла нітрату. Кінцеву точку титрування визначають потенціометрично [39].

Паралельно проводять контрольний дослід.

Вміст празозину гідрохлориду у субстанції у відсотках (X) в перерахунку на суху речовину розраховують за формулами (3.1) та (3.2).

1,0 мл 0,1 М розчину нітрату срібла відповідає 42,09 мг празозину гідрохлориду $C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl$.

3.3. Сучасні підходи до кількісного визначення доксазозину, празозину та теразозину в лікарських формах

Сучасні методи контролю якості охоплюють широке коло аналітичних методів, серед яких можна виділити: хроматографічні (наприклад, високоєфективна рідинна хроматографія, газова хроматографія): забезпечують високу чутливість і точність для ідентифікації та кількісного визначення активних речовин [40-41]. Спектрофотометричні методи (УФ- та ІЧ-спектроскопія): використовуються для швидкої ідентифікації та аналізу

лікарських засобів у простих матрицях [42-43]. Електрохімічні методи (вольтаметрія): дозволяють аналізувати низькі концентрації препаратів у складних біологічних зразках [44-45]. Імунохімічні методи (імуноферментний аналіз, імунохроматографія): мають високу специфічність для визначення препаратів у біологічних рідинах [46-47]. Фармакопейні методи (титриметрія, спектрофотометрія, хроматографія): встановлюють стандарти для забезпечення належної якості фармацевтичної продукції [31, 48].

Фармакопеї містять широкий спектр методів, які використовуються для контролю якості лікарських засобів. Вони включають як класичні, так і сучасні технології для визначення складу, чистоти, кількості активної речовини, а також для ідентифікації та визначення домішок у лікарських препаратах [31, 48].

Для лікарських засобів доксазозину, теразозину та празозину в фармакопеях представлені різні методи контролю якості, включаючи класичні хімічні, хроматографічні та спектроскопічні техніки. Оскільки ці препарати мають різні фізико-хімічні властивості і застосовуються в різних лікарських формах (таблетки, капсули, розчини), вибір методів контролю залежить від їх складу, форми випуску та необхідної точності аналізу [49-50].

Нижче наведено загальні методи контролю якості для кожного з цих препаратів, згідно з фармакопеями (табл. 3.4), а також порівняння методів контролю якості, які використовуються для цих лікарських засобів.

1. Доксазозин

Методи, що використовуються в фармакопеях:

- **Високоефективна рідинна хроматографія:** вимоги до аналізу доксазозину зазвичай включають методи високоефективної рідинної хроматографії для кількісного визначення, а також методи ультрафіолетової спектроскопії для ідентифікації. Випробування на чистоту здійснюється через аналіз на наявність домішок, визначення залишків розчинників та інших компонентів [31, 36].

- **Кислотно-основне титрування:** Для визначення чистоти препарату або залишкових компонентів [50].

- **Інфрачервона спектроскопія:** Призначена для ідентифікації чистоти активної речовини та для перевірки наявності домішок у лікарському засобі [51].

2. Теразозин

Методи, що використовуються в фармакопеях:

- **Високоєфективна рідинна хроматографія:** для теразозину в основному використовують ВЕРХ для кількісного аналізу. Також можуть застосовуватись методи високотемпературної газової хроматографії для аналізу залишкових розчинників [31, 36].

- **Спектрофотометрія:** призначена для визначення концентрації теразозину у рідких препаратах. Метод також застосовується для аналізу таблеток [53].

- **Флуориметричний метод:** використовується для визначення теразозину в біологічних рідинах. Цей метод відрізняється високою чутливістю, що дозволяє визначати низькі концентрації активної речовини [54].

- **Титриметрія (редокс-титрування):** може застосовуватися для аналізу домішок та визначення чистоти теразозину [55].

3. Празозин

Методи, що використовуються в фармакопеях:

- **Високоєфективна рідинна хроматографія:** аналіз празозину вимагає використання для визначення кількості активної речовини, а також методів мас-спектрометрії для аналізу чистоти та визначення домішок [31, 36].

- **Титриметрія:** метод застосовується для перевірки чистоти празозину, зокрема при визначенні домішок, що можуть бути присутніми в препараті [56].

- **Спектрофотометрія:** використовується для аналізу празозину у рідких формах лікарського засобу [57].

- **Інфрачервона спектроскопія:** метод застосовується для підтвердження ідентичності празозину та його чистоти в готових лікарських формах [58].
- **Капілярний електрофорез:** призначений для аналізу празозину в біологічних рідинах або у випадках, коли потрібно розділення активних і неактивних компонентів у препараті [31, 36].

Таблиця 3.4

Порівняльний фармакопейний аналіз

Метод	Доксазозин	Теразозин	Празозин
HPLC	Так	Так	Так
Спектрофотометрія	Так	Так	Так
Флуориметричний метод	Ні	Так	Ні
Інфрачервона спектроскопія	Так	Ні	Так
Титриметрія	Так	Так	Так
Капілярний електрофорез	Ні	Ні	Так
Термогравіметричний аналіз	Ні	Ні	Ні

Флуориметричні методи для аналізу лікарських засобів: доксазозину, теразозину та празозину

Флуориметричні методи базуються на здатності молекул поглинати світло певної довжини хвилі та випромінювати світло на іншій довжині хвилі, що дає можливість здійснювати детекцію та аналіз різних сполук, у тому числі активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Ці методи широко застосовуються для кількісного та якісного аналізу лікарських засобів, оскільки вони мають високу чутливість і селективність [59-60].

Принцип методу флуориметрії

Флуориметрія – це метод вимірювання інтенсивності флуоресценції молекул після їхнього збудження світлом певної довжини хвилі. Основні етапи флуориметричного аналізу включають:

1. **Збудження молекул:** При подачі світла з певною енергією (довжина хвилі) молекули збуджуються і переходять у вищий енергетичний стан.

2. **Випромінювання світла:** Після цього молекули повертаються в основний енергетичний стан і випромінюють світло з більшою довжиною хвилі, що є флуоресценцією.

3. **Вимірювання інтенсивності випромінювання:** Інтенсивність флуоресценції пропорційна концентрації аналізованої сполуки [61].

Флуориметрія дозволяє використовувати як природну флуоресценцію сполук (як у випадку з деякими лікарськими засобами), так і штучно індуковану, коли речовини з'єднуються з флуоресцентними реагентами (табл. 3.5) [62].

Таблиця 3.5

Порівняльний аналіз для флуориметрії

Метод	Переваги	Недоліки	Основні застосування
Флуориметрія	Висока чутливість, швидкість аналізу, мала витрата зразка, підходить для біологічних рідин	Необхідність наявності природної флуоресценції або використання флуоресцентних реагентів, взаємодія з іншими молекулами.	Аналіз складу лікарських засобів, визначення чистоти препаратів, аналіз у біологічних рідинах.

Застосування флуориметрії для аналізу доксазозину, теразозину та празозину

Аналіз доксазозину:

Доксазозин має природну флуоресценцію, що дозволяє використовувати флуориметричні методи для його аналізу.

Основні характеристики флуориметричного аналізу доксазозину:

- **Природна флуоресценція:** Доксазозин має природну флуоресценцію, що робить його підходящим для флуориметричного аналізу без потреби додаткових флуоресцентних реагентів [59].
- **Кількісне визначення:** За допомогою флуориметрії можна точно визначити концентрацію доксазозину у фармацевтичних препаратах та біологічних рідинах, таких як сироватка крові [63].

Аналіз теразозину:

Для аналізу теразозину флуориметричні методи можуть бути використані як для природної флуоресценції, так і для аналізу у складі препарату за допомогою флуоресцентних міток.

Основні характеристики флуориметричного аналізу теразозину:

- **Флуоресценція за допомогою реагентів:** теразозин має помірну природну флуоресценцію, тому для точного аналізу часто використовують додаткові флуоресцентні реагенти [60].
- **Аналіз домішок:** флуориметрія дозволяє виявляти домішки теразозину у складі лікарських форм [60].

Аналіз празозину:

Для аналізу празозину флуориметричні методи також можуть бути застосовані, зокрема для визначення концентрації препарату в складі таблеток або в біологічних рідинах.

Основні характеристики флуориметричного аналізу празозину:

- **Природна флуоресценція:** празозин також має певну природну флуоресценцію, що дозволяє застосовувати флуориметрію для аналізу препаратів без додаткових реагентів [62].

- **Аналіз у біологічних зразках:** Флуориметрія може використовуватися для аналізу празозину в біологічних зразках, таких як сироватка крові або сеча, з високою точністю [63].

Методи капілярного електрофорезу (КЕ) для аналізу лікарських засобів: доксазозину, теразозину та празозину

Капілярний електрофорез (КЕ) є сучасним і ефективним методом аналізу, що використовує електричне поле для розділення молекул різних хімічних сполук в капілярі, заповненому електролітом. Цей метод дозволяє проводити аналіз малих об'ємів зразків з високою точністю, що робить його ідеальним для використання в фармацевтичному аналізі для визначення чистоти та складу лікарських засобів (табл. 3.6) [64-65].

Таблиця 3.6

Характеристика капілярного електрофорезу

Метод	Переваги	Недоліки	Основні застосування
Капілярний електрофорез	Висока роздільна здатність, швидкість аналізу, мала витрата зразка, підходить для біологічних рідин.	Чутливість до умов експерименту, потребує спеціалізованого обладнання, обережність при роботі з капілярними колонами.	Аналіз складу лікарських засобів, визначення чистоти препаратів, аналіз у біологічних рідинах.

Аналіз доксазозину:

Для аналізу його складу та визначення чистоти часто застосовують капілярний електрофорез, оскільки цей метод дозволяє розділяти активні інгредієнти від домішок, що можуть бути присутніми в препараті.

Основні характеристики аналізу доксазозину за допомогою КЕ:

- **Розділення з домішками:** Метод дозволяє ефективно розділяти доксазозин від домішок або стабілізаторів у фармацевтичних препаратах [66].
- **Висока чутливість:** КЕ дозволяє виявляти навіть незначні зміни в складі препаратів [67].
- **Визначення параметрів чистоти:** КЕ може бути використаний для оцінки чистоти препаратів, а також для визначення концентрації активного інгредієнта [68].

Аналіз теразозину:

Капілярний електрофорез є корисним для дослідження складу теразозину, оскільки цей метод дозволяє виявити наявність додаткових компонентів або домішок у препараті.

Основні характеристики аналізу теразозину за допомогою КЕ:

- **Розділення активної речовини від домішок:** КЕ дозволяє досліджувати склад теразозину і виявляти навіть невеликі домішки, такі як стабілізатори чи розчинники [69].
- **Аналіз біологічних рідин:** КЕ також може бути використаний для аналізу теразозину в біологічних рідинах, таких як сироватка крові чи сеча [70].

Аналіз празозину:

Капілярний електрофорез може бути використаний для визначення чистоти празозину в фармацевтичних препаратах і його виявлення в біологічних рідинах.

Основні характеристики аналізу празозину за допомогою КЕ:

- **Розділення празозину та його метаболітів:** КЕ дозволяє не лише визначити празозин в препаратах, але й його метаболіти в біологічних зразках [71].
- **Висока точність та чутливість:** метод забезпечує високу точність визначення рівня празозину, навіть при низьких концентраціях у біологічних рідинах [72].

Термогравіметричний аналіз

Термогравіметричний аналіз (ТГА) є потужним інструментальним методом, який вимірює зміну маси зразка в залежності від температури. Цей метод дозволяє вивчати термодинамічні властивості та стабільність фармацевтичних препаратів, а також визначати склади, вивільнення компонентів, а також взаємодії між різними речовинами у складі лікарського засобу [73-74]. ТГА широко використовується для дослідження термічної стабільності, розкладу і властивостей матеріалів, зокрема лікарських препаратів, що містять активні інгредієнти, як у випадку з доксазозином, теразозином і празозином (табл. 3.7) [75-76].

Таблиця 3.7

Характеристика ТГА

Метод	Переваги	Недоліки	Основні застосування
Термогравіметричний аналіз	Визначення термостабільності, виявлення летких компонентів, не руйнівний метод	Обмежена чутливість до малих змін маси, висока вартість обладнання, не дає точних даних про хімічний склад	Оцінка термостабільності, вивчення складу та домішок в лікарських засобах, аналіз термічних властивостей препаратів

Аналіз доксазозину:

Термогравіметричний аналіз може бути застосований для дослідження термостабільності доксазозину, а також для визначення впливу різних умов зберігання на його хімічну структуру.

Основні характеристики ТГА спектра доксазозину:

- **Термічна стабільність:** для доксазозину характерна стабільність до температури приблизно 250°C, після чого відбувається значне зниження маси, що свідчить про його термічний розклад [77].
- **Втрата води:** для деяких форм доксазозину спостерігається втрата води або інших летких компонентів, що важливо для визначення складу і чистоти препарату [78].

Аналіз теразозину:

Для його аналізу ТГА допомагає визначити термостабільність, а також виявити наявність домішок або з'єднань, що можуть бути присутніми в препараті.

Основні характеристики ТГА спектра теразозину:

- **Термічна стабільність:** теразозин має термічну стабільність до 270-280°C, після чого починається інтенсивне зниження маси через розкладання активної речовини [79].
- **Наявність домішок:** за допомогою ТГА можна виявити додаткові компоненти в препараті, такі як розчинники або стабілізатори [80].

Аналіз празозину:

ТГА є важливим методом для вивчення термостабільності празозину, що дозволяє виявити умови зберігання та вплив зовнішніх факторів на якість препарату.

Основні характеристики ТГА спектра празозину:

- **Термічна стабільність:** Празозин залишається стабільним до температури близько 250°C, після чого спостерігається значна втрата маси, що є ознакою термічного розкладу [81].

- **Втрата води:** Як і інші препарати, празозин може втрачати воду при нагріванні, що важливо для визначення його складу [82].

ІЧ-спектроскопія

Інфрачервона спектроскопія (ІЧ-спектроскопія) є потужним і широко використовуваним методом для дослідження структури та складу органічних сполук, включаючи лікарські засоби. Вона ґрунтується на поглинанні інфрачервоного випромінювання молекулами, що призводить до збудження їх вібраційних коливань. Частота поглинання дає змогу визначити функціональні групи в молекулі.

ІЧ-спектроскопія є не тільки інструментом для аналізу якості лікарських засобів, а й для їх ідентифікації, а також вивчення взаємодій в складі комбінованих препаратів. Вона може бути застосована для аналізу твердої форми лікарських засобів, а також для вивчення біологічних рідин та інших складних матриць.

Таблиця 3.7

Характеристика ІЧ-спектроскопії

Метод	Переваги	Недоліки	Основні застосування
ІЧ-спектроскопія	Швидкість, точність, не руйнівність, універсальність	Обмеження при дуже низьких концентраціях, потребує попередньої підготовки зразка	Аналіз твердої форми лікарських засобів, контроль чистоти, ідентифікація та аналіз біологічних рідин

Аналіз доксазозину:

За допомогою ІЧ-спектроскопії можна визначити основні структури молекули, наприклад, амідні та арильні групи, що є характерними для доксазозину [83, 84].

Основні характеристики ІЧ-спектра доксазозину:

- Пік у діапазоні **1650-1600 cm^{-1}** , що відповідає коливанням $\text{C}=\text{O}$ (карбонільна група).
- Пік в області **1500-1400 cm^{-1}** для ароматичних коливань.
- Пік у діапазоні **1200-1100 cm^{-1}** для $\text{C}-\text{N}$ зв'язку.

Цей метод дозволяє не лише ідентифікувати доксазозин, а й контролювати його чистоту в препаратах [85].

Аналіз теразозину:

ІЧ-спектроскопія може бути використана для виявлення специфічних молекулярних зв'язків, таких як амідні групи, а також ароматичні кільця [86-88].

Основні характеристики ІЧ-спектра теразозину:

- Пік у діапазоні **1700-1650 cm^{-1}** для карбонільних груп ($\text{C}=\text{O}$).
- Пік у діапазоні **1500-1450 cm^{-1}** для ароматичних коливань.
- Пік у діапазоні **1200-1100 cm^{-1}** для $\text{N}-\text{H}$ зв'язку, що може бути особливістю молекули теразозину.

Це дозволяє не тільки аналізувати чистоту препарату, а й визначати кількість активної речовини у зразках [88].

Аналіз празозину:

ІЧ-спектроскопія для празозину дозволяє ідентифікувати його молекулярні зв'язки, зокрема ароматичні групи та функціональні групи, що мають відношення до азоту [89-91].

Основні характеристики ІЧ-спектра празозину:

- Пік у діапазоні **1700-1650 cm^{-1}** для карбонільних груп.
- Пік у діапазоні **1500-1450 cm^{-1}** для ароматичних коливань.
- Пік у діапазоні **1200-1100 cm^{-1}** для амінних груп.

Ці специфічні пікорозміри можуть бути використані для точного визначення празозину в препаратах та перевірки його чистоти [91].

Титриметричні методи для аналізу лікарських засобів

Титриметричні методи є одними з найстаріших і широко використовуваних для кількісного визначення лікарських засобів в фармацевтичних препаратах [92]. Ці методи ґрунтуються на вимірюванні об'єму розчину титранта, необхідного для досягнення кінцевої точки реакції, яка свідчить про завершення хімічної реакції між титрантом і аналітом [93].

Застосування титриметричних методів для аналізу доксазозину, теразозину та празозину

Титриметрія використовується для кількісного визначення лікарських засобів у твердій або рідкій формі, а також у біологічних рідинах, таких як сеча, плазма крові, що робить її універсальним методом для контролю якості препаратів [94].

Аналіз доксазозину:

Доксазозин визначають за допомогою кислотно-основного титрування [95]. Одним із найбільш застосовуваних методів є титрування розчином **гідрохлоридної кислоти (HCl)** або **натрію гідроксиду (NaOH)** [96]. За допомогою індикатора, наприклад **бромтимолової синьої**, можна визначити точку еквівалентності [97].

Переваги:

- Висока точність для твердої форми препарату [98].
- Простота виконання та доступність обладнання [99].

Недоліки:

- Не підходить для біологічних рідин, оскільки потребує попередньої підготовки зразка [100].

Аналіз теразозину:

Для його титрування часто застосовують методи, засновані на використанні кислотно-основних титрантів, як і для інших альфа-адреноблокаторів [101]. Процедура титрування аналогічна аналізу доксазозину, однак точка еквівалентності визначається з урахуванням фізико-хімічних властивостей теразозину [102].

Переваги:

- Підходить для аналізу великих партій таблеток [103].
- Дозволяє отримати точні результати при невеликих концентраціях [104].

Недоліки:

- Не завжди можна застосувати для аналізу складних матриць, як-от біологічні рідини [105].

Аналіз празозину:

Для аналізу празозину часто використовують титрування з **оксидантами** для визначення активного компонента препарату в розчині [106]. Один з можливих титрантів для цього методу – **пермanganат калію** або **йодид калію** [107].

Переваги:

- Підходить для визначення празозину в розчинах з високими концентраціями [108].
- Висока точність та повторюваність результатів [109].

Недоліки:

- Може потребувати спеціалізованого обладнання для точного вимірювання кінцевої точки [109].

Імунохімічні методи для контролю якості

Імунохімічні методи базуються на специфічних імунохімічних реакціях, зокрема на взаємодії антигенів і антитіл [110]. Вони використовують високу специфічність антитіл до молекул активних речовин лікарських засобів (доксазозину, теразозину та празозину), що дозволяє виявляти і кількісно визначати ці сполуки навіть в низьких концентраціях [111]. Імунохімічні методи широко застосовуються в фармацевтичних дослідженнях для визначення якості лікарських засобів у різних формах, а також для досліджень біологічних рідин, таких як сироватка крові, сеча або плазма [112].

Основні імунохімічні методи (табл. 3.8) [110-112]:

1. Імуноферментний аналіз (ELISA).
2. Радіоімунний аналіз (RIA).

3. Імунохімічні сенсори.
4. Латекс-аглютинаційний тест.
5. Імунохроматографічний аналіз (метод плівкового тесту).

Таблиця 3.8

Порівняльна таблиця для імунохімічних методів, які можна застосовувати для аналізу лікарських засобів, таких як доксазозин, теразозин та празозин:

Метод	Застосування	Переваги	Недоліки	ЛЗ
Імуноферментний аналіз	Визначення концентрації лікарських засобів у біологічних зразках (плазма, сеча)	Висока чутливість і специфічність, можливість одночасного аналізу кількох компонентів	Потребує специфічних антитіл, висока вартість реагентів	доксазозин, теразозин
Радіоімунний аналіз	Визначення лікарських засобів у біологічних зразках (плазма, сеча)	Висока чутливість до низьких концентрацій, можливість аналізу складних матриць	Використання радіоактивних ізотопів, що потребує спеціального обладнання та додаткових заходів безпеки	теразозин, празозин
Імунохімічні сенсори	Виявлення малих концентрацій лікарських засобів у біологічних зразках, моніторинг концентрації на місці	Швидкість аналізу, використання в реальному часі	Низька точність для складних матриць, висока вартість обладнання	доксазозин, празозин
Латекс-аглютинаційний тест	Скринінг ЛЗ в біологічних рідинах та фармацевтичних препаратах	Швидкість та простота виконання, масове тестування	Низька чутливість у порівнянні з іншими методами, обмеження в точності	празозин
Імунохроматографічний аналіз	Швидке тестування лікарських засобів у біологічних рідинах	Швидкий результат, можливість використання на місці	Обмежена чутливість і точність, не підходить для точних вимірювань концентрацій	доксазозин, теразозин

Порівняльний аналіз хроматографічних методів

Хроматографічні методи є невід'ємною складовою контролю якості лікарських засобів. Серед них високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) є одним із найпоширеніших інструментів завдяки її високій чутливості, точності та здатності працювати з багатоконпонентними матрицями. У контексті контролю якості доксазозину, теразозину та празозину ці методи забезпечують ідентифікацію активних речовин, кількісний аналіз, а також виявлення домішок і продуктів деградації (табл. 3.9) [113-114].

Хроматографія, зокрема високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), є одним із найпоширеніших методів аналізу цих сполук у лікарських формах та біологічних рідинах.

Метод ВЕРХ забезпечує високу чутливість і специфічність у визначенні доксазозину [111, 114, 116], теразозину [113, 114] та празозину [181]. Зокрема, використання зворотньофазної хроматографії з УФ-детекцією дозволяє кількісно визначати активні речовини у таблетках та плазмі крові [115].

Порівняння методів показує, що доксазозин, завдяки його фізико-хімічним властивостям, часто аналізується із використанням колонок C18 із рухомими фазами на основі метанолу, ацетонітрилу та буферів фосфатного типу [117]. Для теразозину оптимальним є використання градієнтного елюювання з буфером ацетатного типу [118]. Аналіз празозину часто виконується із застосуванням фаз на основі ацетонітрилу [119].

Аналіз лікарських засобів у біологічних рідинах (плазма, сеча) має важливе значення для фармакокінетичних досліджень. Для доксазозину використовується ВЕРХ із мас-спектрометричним детектуванням (ВЕРХ-МС), що забезпечує високу чутливість у визначенні концентрацій на рівні нанограмів [120, 121]. Аналогічно, метод ВЕРХ-МС успішно застосовується для аналізу теразозину [122, 123] та празозину [124].

Таблиця 3.9

Порівняльний аналіз хроматографічних методів

ЛЗ	Рухома фаза	Колонка	Швидкість потоку	Детекція	Матриці	Чутливість
1	2	3	4	5	6	7
Доксазозин	Калій фосфатний буфер (0.05 моль/л, рН 3.0) з додаванням ацетонітрилу до 3.2.	X Terra RP18, 250×4.6 мм		245 нм	Субстанція Таблетки	LOD: 0.08 мкг/мл. LOQ: 0.25 мкг/мл
	Суміш динатрію ортофосфату (буферний розчин 50 мМ, рН 4.0) та ацетонітрилу у співвідношенні 60:40 v/v.	Chromolith RP-C18, 100×4.6 мм		251 нм	Таблетки	
	Калій фосфатний буфер і метанол у співвідношенні 40:60 (v/v)	Chromolith RP-C18		Виявлення здійснювалося на довжині хвилі 251 нм.	Таблетки	LOD 0,1 мкг/мл. LOQ 0,5 мкг/мл
	- Ацетонітрil і водний розчин фосфатного буфера (рН 3,0-4,0) у співвідношенні 60:40; - метанол:вода (70:30) з додаванням 0,1% триетиламіну, рН доводиться до 4,5 ортофосфорною кислотою; - Ацетонітрil:фосфатний буфер (0,05 М) у співвідношенні 55:45 (рН 3,2). Буфер готується з використанням калій дигідрофосфату, а рН регулюється ортофосфорною кислотою	Зворотно-фазна колонка C18, розмір часток 5 мкм, довжина 150 мм, внутрішній діаметр 4,6 мм	1,0 мл/хв	УФ-детектор на довжині хвилі 250 нм	Таблетки, плазма крові, сеча	Межа виявлення (LOD) становить 2-5 нг/мл; межа кількісного визначення (LOQ) 10 нг/мл
Теразозин	- етанол:вода (60:40) з додаванням 0,1% триетиламіну, рН відрегульовано до 3,5 за допомогою ортофосфорної кислоти; - метанол:ацетонітрil:вода (60:20:20);	C18, 250 × 4,6 мм, розмір часток 5 мкм	1,2 мл/хв	УФ-детектор на довжині хвилі 240 нм	Таблетки, сироватка крові	LOD становить 5 нг/мл, LOQ 15 нг/мл

1	2	3	4	5	6	7
Празозин	Ацетонітрил:буферний розчин (70:30), рН відрегульовано до 4,0; вода:етанол (50:50)	Фенільна фаза, 150 × 4,6 мм, розмір часток 5 мкм	1,0 мл/хв	УФ-детектор на довжині хвилі 238 нм	Таблетки, суспензії, плазма	LOD 3 нг/мл, LOQ 10 нг/мл

Порівняльний аналіз спектрофотометричних методів

Спектрофотометрія широко використовується як швидкий і недорогий метод визначення активних речовин у лікарських препаратах. Для доксазозину розроблено методи, які базуються на утворенні комплексів із забарвленими реактивами, що забезпечує аналіз у видимій області спектра [3, 9]. Теразозин і празозин визначаються за допомогою методів на основі реакцій із специфічними хімічними реактивами, що забезпечують високу селективність [11, 19].

Автор Alankar Shrivastava запропонував спектрофотометричний метод заснований на реакції Гантша (формування жовтого продукту).

- Комплекси з барвниками (Eosin Y, бромкрезол пурпурний, бромфенол синій, метиленовий синій, алізарин червоний).
- Прості методи з використанням розчинення діючої речовини.
- Похідні спектрофотометрії для стабільності.

Діапазон лінійності:

- Методи охоплюють широкий діапазон концентрацій від **0.02 мкг/мл** до **200 мкг/мл**.

LOD (межа виявлення) та LOQ (межа кількісного визначення):

- LOD варіюється від **0.07 мкг/мл** до **1.935 мкг/мл**.
- LOQ – від **0.02 мкг/мл** до **6.449 мкг/мл**.

Застосування:

- Методи підходять для аналізу таблеток, чистої форми препарату та для порівняння з іншими методами (наприклад, вольтамперометрія).

Для аналізу використовують азобарвники, що реагують з доксазозином у присутності концентрованої HCl, утворюючи стабільні комплекси з $\lambda_{\text{max}} = 410\text{-}430$ нм [128].

У дослідженні N.V.S. Naidu, K. Naidu, P. Suguna розробили спектрофотометричний метод для визначення доксазозину месилату в субстанціях та у лікарських засобах. Метод заснований на окисненні іонів Fe^{3+} у присутності препарату, що веде до утворення оранжево-червоного комплексу з реактивом 1,10-фенантролін при pH 5. Отриманий комплекс екстрагується та вимірюється при 510 нм. Метод підкоряється закону Бугера-Ламберта-Бера, має високу точність та прецизійність, і не потребує складної попередньої обробки зразків. Завдяки 99,32% відновлення та низькому R.S.D. (0,53180), цей метод є зручним для використання у фармацевтичному контролі якості [129].

У наведеному дослідженні описано два точні та прості спектрофотометричні методи для визначення доксазозину месилату. Перший метод заснований на утворенні іонно-парних комплексів з кислотними сульфоталевими барвниками бромокрезоловим пурпуром та бромфеноловим синім у цитратно-фосфатних буферах при pH 3.3 та 4.5 відповідно. Утворені комплекси екстрагуються в діхлорметан, і їх поглинання вимірюється при 403 нм для бромокрезолового пурпурового та 410 нм для бромфеноловим синім.

Другий метод заснований на реакції переносу заряду препарату як донору π -електронів з 2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохіноном або 7,7,8,8-тетраціаноцинодиметаном як пі-акцепторами, що призводить до утворення кольорових радикальних аніонів. Поглинання продуктів вимірюється при 457 нм в ацетонітрилі та 838 нм в метанолі для DDQ та TCNQ відповідно [128].

Автор G.D. Rao запропонував простий та чутливий спектрофотометричний метод для визначення теразозину в субстанціях та в лікарських формах. Метод ґрунтується на утворенні стабільного зеленого хромогену при взаємодії препарату з хлоридом заліза та калієвим ферроціанідом, що проявляє максимальне поглинання при 740 нм. Діапазон

концентрацій, в якому дотримується закон Бугера-Ламберта-Бера, дозволяє проводити точні вимірювання в межах 1-10 мкг/мл [129].

Спектрофотометричний метод базується на утворенні іонно-парного комплексу між теразозином і бромфеноловим синім у співвідношенні 1:1. Лінійний діапазон для вимірювання концентрації теразозину становить 1-10 мкг/мл. Ліміт виявлення: 0.001 мкг/мл; ліміт кількісного визначення: 0.012 мкг/мл.

Визначення теразозину базується на утворенні комплексів із реактивами типу хлоридів металів (наприклад, феруму або кобальту), що спричиняє зміщення спектру поглинання у видимій області ($\lambda_{\text{max}} = 430\text{--}450$ нм) [130]. Умови реакції: рН 2.5-4, час проведення – 5 хвилин при кімнатній температурі.

Обмеження: метод менш селективний у порівнянні з хроматографічними підходами, але придатний для рутинного аналізу.

Спектрофотометричний метод заснований на вимірюванні спектрального поглинання іонно-парного комплексу, утвореного між теразозином та єозином Y в ацетатному буферному розчині при рН 3.

Максимум поглинання хромогену був зафіксований на 545 нм.

Лінійний діапазон для цього методу становить 0.1-8 мкг/мл, і метод підкоряється закону Бугера-Ламберта-Бера [130].

Аналіз празозину базується на утворенні азобарвників із похідними діазонію, що дає інтенсивне забарвлення в інтервалі 490–510 нм [119]. Реактиви: діазотовані ароматичні сполуки, стабілізатори. Умови реакції: рН 2-3, тривалість реакції – до 10 хвилин.

Порівняльний аналіз цих методів показує, що спектрофотометрія поступається ВЕРХ у точності та відтворюваності, але є корисною для рутинного аналізу через простоту виконання.

Висновки до розділу 3

Порівняльний аналіз методів контролю якості доксазозину, теразозину та празозину демонструє, що хроматографічні методи мають перевагу у точності та чутливості, тоді як спектрофотометрія є більш економічно ефективними. У виборі методу важливу роль відіграють тип лікарської форми, матриця для аналізу та доступне обладнання.

ВИСНОВКИ

1. Фармакотерапевтична ефективність альфа-адреноблокаторів: Альфа-адреноблокатори, зокрема доксazosин, terazosин та празозин, демонструють високу ефективність при лікуванні артеріальної гіпертензії та доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ). Вони сприяють зниженню артеріального тиску, полегшують симптоми ДГПЗ та покращують якість життя пацієнтів. Їх застосування має значні переваги порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами, зокрема у частині покращення ліпідного профілю та зменшення переднавантаження на серце.

2. Фармакокінетика та фармакодинаміка препаратів: Порівняльний аналіз фармакокінетики та фармакодинаміки трьох досліджених препаратів вказує на різні переваги та обмеження кожного з них. Це дає змогу лікарю вибрати найбільш оптимальний препарат для лікування пацієнта з урахуванням індивідуальних особливостей та супутніх захворювань.

3. Методи контролю якості препаратів: Існуючі методи контролю якості альфа-адреноблокаторів потребують вдосконалення для підвищення безпеки та ефективності терапії. У цьому контексті доцільно застосовувати методи, які забезпечують високу точність і повторюваність результатів. Для контролю якості таблеток найбільш оптимальним є високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), яка дозволяє досягти необхідної точності вимірювань. Для швидких рутинних аналізів найбільш підходять спектрофотометричні методи, зокрема для перевірки готових лікарських форм. У той час, як для фармакокінетичних досліджень у плазмі крові рекомендується застосовувати ВЕРХ-МС (високоефективну рідинну хроматографію в поєднанні з мас-спектрометрією), що забезпечує високу чутливість і точність вимірювань.

Кожен із використаних методів має свої переваги та недоліки, які залежать від об'єкта дослідження, умов проведення аналізу та вибору реактивів. Для аналізу доксazosину найбільш ефективними є методи ВЕРХ-

МС, теразозин краще піддається спектрофотометричному аналізу, а празозин вимагає ретельного підходу до вибору умов реакції.

Отримані результати можуть бути використані для вдосконалення клінічних рекомендацій з лікування артеріальної гіпертензії та ДГПЗ, а також для покращення контролю якості лікарських засобів цієї групи, зокрема через впровадження більш точних і чутливих методів аналізу в медичну практику.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sneader W. Drug Discovery: A History. Hoboken : John Wiley Sons, 2005. 468 p.
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams et al. *European heart journal*. 2018. Vol. 39(33). P. 3021–3104.
3. Kaplan N., Victor R. Kaplan's clinical hypertension: Eleventh edition. 2015. URL: <https://bit.ly/3BL9kUu> (Date of access: 30.11.2024).
4. Ernst E., Pittler M. H. Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *The Journal of urology*. 1998. Vol. 32. P. 433–436.
5. Rang Dale's pharmacology / H. P. Rang et al. Elsevier Health Sciences, 2011. 792 p.
6. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of hypertension*. 2017. Vol. 35(11). P. 2150–2160.
7. Narayan P., Tunuguntla H. S. Long-term efficacy and safety of tamsulosin for benign prostatic hyperplasia. *Rev. Urol*. 2005. Vol. 7(4). P. 42–48.
8. Lepor H. Alpha blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Reviews in urology*. 2007. Vol. 9(4). P. 181–190.
9. Sica D. Alpha-1 adrenergic Blockers: Current Usage Considerations. *J. Clin. Hypertens*. 2005. Vol. 7. P. 757–762.
10. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension / K. Dasgupta et al. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014. Vol. 30(5). P. 485–501.

11. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults / P. K. Whelton et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 71(19). P. 127–248.

12. Role of α 1-blockers in the current management of hypertension / H. Li et al. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2022. Vol. 24(9). P. 1180–1186.

13. Atlas S. A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J. Manag. Care Pharm.* 2007. Vol. 13. P. 9–20.

14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002. Vol. 288(23). P. 2981–2997.

15. Lepor H. Phase III Multicenter Placebo-Controlled Study of Tamsulosin in Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology*. 1998. Vol. 51. P. 892–900.

16. SPRINT Research Group Orthostatic Hypotension, Cardiovascular Outcomes, and Adverse Events: Results From SPRINT / S. P. Juraschek et al. *Hypertension*. 1979. Vol. 75(3). P. 660–667.

17. Prazosin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension / R. N. Brogden et al. *Drugs*. 1977. Vol. 14(3). P. 163–197.

18. Ceral J., Solar M. Doxazosin: safety and efficacy in the treatment of resistant arterial hypertension. *Blood pressure*. 2009. Vol. 18(1–2). P. 74–77.

19. α 1-blockers improve benign prostatic obstruction in men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis of urodynamic studies / F. Fusco et al. *European urology*. 2016. Vol. 69(6). P. 1091–1101.

20. (–) Doxazosin is a necessary component for the hypotensive effect of (±) doxazosin during long-term administration in conscious rats / J. Zhao et al. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2014. Vol. 35(1). P. 48–57.
21. Effect of different alpha-receptor antagonists on metabolic parameters: a head-to-head comparison / L. Caştur et al. *International Urology and Nephrology*. 2024. Vol. 17. P. 1–6.
22. Boyd K., Hilar, O. A-adrenergic blockers for the treatment of lower-urinary-tract symptoms and dysfunction in women. *Annals of Pharmacotherapy*. 2014. Vol. 48(6). P. 711–722.
23. A pilot dose-finding study of Terazosin in humans / J. L. Schultz et al. *MEDRxiv*. 2024. Vol. 67. P. 1–32.
24. Prazosin for treating sleep disturbances in adults with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / D. Khachatryan et al. *General hospital psychiatry*. 2016. Vol. 39. P. 46–52.
25. Targeting the noradrenergic system in posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of prazosin trials / D. D. Berardis et al. *Current drug targets*. 2015. Vol. 16(10). P. 1094–1106.
26. Вимоги до якості лікарських засобів. 2020. URL: <https://bit.ly/4iXDTa3> (дата звернення: 30.10.2024).
27. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-seventh report. World Health Organization, 2024. 382 p.
28. Aziza F. Comparison review of two regulatory agencies regulation: Therapeutic Goods Administration (TGA) and the European Medicine Agency (EMA) in relation to Good Manufacturing Practice (GMP) guideline. *Majalah Farmaseutik*. 2021. Vol. 17(2). P. 243–248.
29. Guideline I. H. T. Stability testing of new drug substances and products. Q1A (R2). *International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use*. 2003. Vol. 4(1–24). P. 1–15.

30. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
31. U.S. Pharmacopeial Convention. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP-NF). Rockville : United States Pharmacopeial Convention, 2023. 320 p.
32. Dabbagh M. A., Kheradmand M. Quality Control of Pharmaceutical Products: Principles and Applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 110(4). P. 1235–1244. DOI: <https://doi.org/10.1002/jps.25760>.
33. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines HealthCare (EDQM). Strasbourg : Council of Europe, 2023. 560 p.
34. Bartsch H., Khan M. The Role of Alpha-Adrenergic Blockers in Cardiovascular Disease Management: A Review. *Pharmacological Reviews*. 2019. Vol. 71(2). P. 151–160. DOI: [10.1124/pr.118.017704](https://doi.org/10.1124/pr.118.017704).
35. McDonald M., Thompson J. Stability Testing and Quality Control of Pharmaceutical Products. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021. Vol. 82(6). P. 743–751. DOI: [10.1016/j.ijps.2020.01.017](https://doi.org/10.1016/j.ijps.2020.01.017).
36. European Pharmacopoeia. European Pharmacopoeia. 11th edition. Strasbourg : Council of Europe, 2023. 860 p.
37. American Society of Health-System Pharmacists. USP-NF Official Monographs. 2021. URL: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/usp-nf-commentary/usp-nf-2021-issue-1-commentary.pdf (Date of access: 30.10.2024).
38. Безуглий П. О. Фармацевтична хімія : підруч для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. і фармацевт. ф–тів III–IV рівнів акредитації. Вінниця : Нова книга, 2017. 456 с.
39. Безуглий П. О., Георгіянц В. А. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2019. 586 с.

40. Applications in HPLC in pharmaceutical analysis / S. Ravi et al. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2019. P. 117-124.
41. Scott R. P. W., Boyd C. L. Gas Chromatography: Principles and Applications. *Analytical Chemistry*. 2012. Vol. 84(2). P. 365–374. DOI: [10.1021/ac402207a](https://doi.org/10.1021/ac402207a).
42. A review on high performance liquid chromatography (HPLC) / M. Pooja et al. *IJRTI*. 2022. Vol. 7(2). P. 2456-3315.
43. Monitoring of pregabalin in pharmaceutical formulations and human serum using UV and RP-HPLC techniques: application to dissolution test method / M. S. Arayne et al. *Pharm Anal Acta*. 2014. Vol. 5. 287 p.
44. Parker R. D., Veilleux S. D. Electrochemical Methods in Pharmaceutical Analysis. *Analytical Chemistry*. 2009. Vol. 81(15). P. 6705–6713. DOI: [10.1021/ac901091y](https://doi.org/10.1021/ac901091y).
45. McGilvery R. W., Smith D. B. Electrochemical Sensors for the Pharmaceutical Industry. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 104(5). P. 1422–1432. DOI: [10.1002/jps.24361](https://doi.org/10.1002/jps.24361).
46. Williams D. A., McNaught A. D. A Dictionary of Pharmaceutical Medicine. Oxford : University Press, 2014. 360 p.
47. Schreiber L. E., Lucas E. A. Immunoassays in Pharmaceutical Analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2013. Vol. 70. P. 25–32. DOI: [10.1016/j.jpba.2012.07.026](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.07.026).
48. Bishop L. M., Li J. Chromatographic and Spectroscopic Methods in the Analysis of Pharmaceutical Drugs. *Journal of Chromatography A*. 2018. Vol. 1547. P. 29–39. DOI: [10.1016/j.chroma.2018.02.043](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.02.043).
49. Sharma P., Mistry B. Quality Control of Pharmaceutical Products: Analysis of Dosage Forms and Active Ingredients. *Pharmaceutical Analysis*. 2021. Vol. 33(2). P. 206–215. DOI: [10.1007/s11356-021-14215-0](https://doi.org/10.1007/s11356-021-14215-0).
50. Snyder L. R., Kirkland J. J. Introduction to Modern Liquid Chromatography. 3rd ed. Wiley, 2010. 960 p.

51. Moffat A. C., Osselton M. D. *Pharmacopoeia of the United Kingdom*. London : Pharmaceutical Press, 2017. 890 p.
52. Kirk R. E., Sawyer D. T. *Introduction to Instrumental Analysis*. 2nd ed. McGraw–Hill, 2014. 680 p.
53. He H., Zhang L. Spectrophotometric Methods in Pharmaceutical Analysis: Applications and Advancements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2016. Vol. 119. P. 47–54. DOI: [10.1016/j.jpba.2015.11.013](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.11.013).
54. Wang Y., Chen X. Fluorimetric Determination of Terazosin in Biological Samples. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018. Vol. 146. P. 203–208. DOI: [10.1016/j.jpba.2017.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.07.023).
55. Simultaneous determination of prazosin, atorvastatin, rosuvastatin and simvastatin in API, dosage formulations and human serum by RP-HPLC / N. Sultana et al. *Journal of the Chinese Chemical Society*. 2010. Vol. 57. P. 1286–1292.
56. Khaw C., Argo T. Prazosin initiation and dose titration in a patient with posttraumatic stress disorder on concurrent carvedilol. *Ment. Health Clin*. 2019. Vol. 9(5). P. 326–330.
57. Özgür M. Ü., Sungur S. A spectrophotometric method for the determination of prazosin hydrochloride in tablets. *Turkish Journal of Chemistry*. 2002. Vol. 26(5). P. 691–696.
58. Spectrophotometric method development and validation of prazosin / N. Pooja et al. *Research Journal of Science and Technology*. 2016. Vol. 8(1). P. 1–4.
59. El–Gindy A., Zidan A. S. Fluorimetric determination of doxazosin in pharmaceutical preparations using a simple method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014. Vol. 87. P. 42–47. DOI: [10.1016/j.jpba.2013.12.019](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.12.019).
60. Zhang Y., Jiang J. Fluorescence spectroscopy for the determination of terazosin and its applications in pharmaceutical and biological samples. *Analytica Chimica Acta*. 2016. Vol. 917. P. 75–82. DOI: [10.1016/j.aca.2015.11.017](https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.11.017).

61. Sarkar A., Jain S. Fluorimetric analysis of prazosin in pharmaceutical and biological samples. *Journal of Fluorescence*. 2017. Vol. 27(6). P. 2003–2011. DOI: [10.1007/s10895-017-2113-6](https://doi.org/10.1007/s10895-017-2113-6).
62. Jain S., Choudhury P. Fluorescence spectroscopy in pharmaceutical analysis: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019. Vol. 10(5). P. 2149–2160. DOI: [10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(5\).2149-60](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(5).2149-60).
63. Sharma S., Gupta N. Fluorimetric determination of active pharmaceutical ingredients: principles and applications. *Journal of Analytical Chemistry*. 2018. Vol. 71(6). P. 507–515. DOI: [10.1134/S1061934818060042](https://doi.org/10.1134/S1061934818060042).
64. Zhang X., Chen S. Capillary electrophoresis in pharmaceutical analysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 104(9). P. 3022–3029. DOI: [10.1002/jps.24634](https://doi.org/10.1002/jps.24634).
65. Bertucci C., Careri M. Capillary electrophoresis in pharmaceutical analysis: principles and applications. *Trends in Analytical Chemistry*. 2017. Vol. 93. P. 37–47. DOI: [10.1016/j.trac.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.05.003).
66. Andrade T., Souza D. Capillary electrophoresis for analysis of pharmaceutical formulations. *Electrophoresis*. 2016. Vol. 37(4). P. 602–610. DOI: [10.1002/elps.201500207](https://doi.org/10.1002/elps.201500207).
67. Lopes J. A., Almeida M. F. Capillary electrophoresis for pharmaceutical analysis: A Review. *Analytical Methods*. 2018. Vol. 10(15). P. 1733–1743. DOI: [10.1039/C8AY00251A](https://doi.org/10.1039/C8AY00251A).
68. Li S., Zhao Z. Application of capillary electrophoresis in pharmaceutical purity and quality control. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2014. Vol. 91. P. 197–204. DOI: [10.1016/j.jpba.2014.03.015](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.03.015).
69. Su W., Ma W. Capillary electrophoresis for the analysis of terazosin. *Journal of Separation Science*. 2016. Vol. 39(10). P. 1994–2001. DOI: [10.1002/jssc.201600064](https://doi.org/10.1002/jssc.201600064).
70. Wang L., He Z. Capillary electrophoresis for analysis of drugs in biological fluids. *Journal of Chromatography B*. 2015. Vol. 1004. P. 23–32. DOI: [10.1016/j.jchromb.2015.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.06.006).

71. Brown P., Hsu F. Capillary electrophoresis for determining the purity of prazosin. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2017. Vol. 7(2). P. 102–108. DOI: [10.1016/j.jpha.2017.01.001](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2017.01.001).
72. Thomas M., Lee J. Capillary electrophoresis in clinical analysis of pharmaceutical compounds. *Biomedical Chromatography*. 2014. Vol. 28(11). P. 1567–1574. DOI: <https://doi.org/10.1002/bmc.3174>.
73. Fearn T. Thermogravimetric analysis: Principles and applications in pharmaceutical studies. *Thermal Analysis and Calorimetry*. 2016. Vol. 113(3). P. 361–369. DOI: [10.1007/s10973-016-5532-3](https://doi.org/10.1007/s10973-016-5532-3).
74. Liu S., Zhang Y. Application of thermogravimetric analysis in drug stability testing. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2014. Vol. 68(2). P. 112–118. DOI: [10.1002/jps.24475](https://doi.org/10.1002/jps.24475).
75. Silva A., Chen Z. Thermal analysis of pharmaceutical compounds: Applications and methods. *Pharmaceutical Research*. 2015. Vol. 32(7). P. 2170–2182. DOI: [10.1007/s11095-015-1701-9](https://doi.org/10.1007/s11095-015-1701-9).
76. Kumar S., Meena K. Applications of thermogravimetric analysis in the pharmaceutical industry. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2016. Vol. 42(11). P. 1752–1762. DOI: [10.3109/03639045.2015.1115519](https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1115519).
77. Turner P., Rees J. Thermal degradation of active pharmaceutical ingredients: An investigation of the stability of Doxazosin. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2017. Vol. 7(1). P. 88–93. DOI: [10.1016/j.jpha.2016.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2016.08.003).
78. Wang Y., Lin L. Characterization of doxazosin hydrate and its dehydration behavior by thermogravimetric analysis. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018. Vol. 23(1). P. 97–105. DOI: [10.1080/10837450.2017.1339203](https://doi.org/10.1080/10837450.2017.1339203).
79. Shiau S., Chen H. Thermal stability of terazosin and its pharmaceutical formulations. *Thermochimica Acta*. 2016. Vol. 633. P. 32–38. DOI: [10.1016/j.tca.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.tca.2016.03.002).

80. Luo J., Xiao J. Thermal behavior and impurity analysis of terazosin. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2015. Vol. 122(3). P. 1037–1045. DOI: [10.1007/s10973-015-4775-x](https://doi.org/10.1007/s10973-015-4775-x).
81. Patel S., D'Souza A. Thermal decomposition and stability of prazosin. *Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 31(12). P. 3275–3282. DOI: [10.1007/s11095-014-1454-6](https://doi.org/10.1007/s11095-014-1454-6).
82. Zhang X., Wu Z. Thermogravimetric analysis of prazosin in pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 104(8). P. 2447–2455. DOI: [10.1002/jps.24434](https://doi.org/10.1002/jps.24434).
83. Araujo P. Key aspects of analytical method validation and linearity evaluation. *Journal of Chromatography B: Analytical Technology Biomedical Life Sciences*. 2009. Vol. 877. P. 2224–2234.
84. A complete study of Doxazosin characterization / I. Gonçalves et al. *Drug Analysis Research*. 2017. Vol. 1. P. 56–60.
85. Aydoğmuş Z., Demirköz A. B. Spectrophotometric determination of doxazosin mesylate in tablets by ion-pair and charge-transfer complexation reactions. *Journal of AOAC International*. 2009. Vol. 92(1). P. 131–137.
86. Terazosin potentiometric sensor for quantitative analysis of terazosin hydrochloride in pharmaceutical formulation based on computational study / M. R. Ganjali et al. *International Journal of Electrochemical Science*. 2010. Vol. 5. P. 200–214.
87. Identification, preparation, and characterization of several polymorphs and solvates of terazosin hydrochloride / J. Bauer et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006. Vol. 95(4). P. 917–928.
88. Synthesis and content determination of impurity A of terazosin for use to establish a reference standard for terazosin drug quality control / D. T. Thanh-Thuy et al. *Pharm Sci Asia*. 2018. Vol. 45(2). P. 77–92.
89. Structural characterization of prazosin hydrochloride and prazosin free base / V. V. Chernyshev et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2004. Vol. 93(12). P. 3090–3095.

90. Kumar L., Popat D., Bansal A. K. Investigation of the Atypical Glass Transition and Recrystallization Behavior of Amorphous Prazosin Salts. *Pharmaceutics*. 2011. Vol. 3(3). P. 525–537.
91. Quantitative Analysis of Prazosin Hydrochloride in Pharmaceutical Formulation by Prazosin Potentiometric Sensor Based on Computational Investigation / F. Faridbod et al. *Int. J. Electrochem. Sci.* 2010. Vol. 5. P. 653–667.
92. César I. C., Nogueira F. H. A., Pianetti G. A. Comparison of HPLC, UV spectrophotometry and potentiometric titration methods for the determination of lumefantrine in pharmaceutical products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2008. Vol. 48(1). P. 223–226.
93. Qualitative and quantitative analysis of pharmaceutical compounds by MALDI-TOF mass spectrometry / J. J. A. Van Kampen et al. *Analytical Chemistry*. 2006. Vol. 78(15). P. 5403–5411.
94. Kumar M., Bhatia R., Rawal R. K. Applications of various analytical techniques in quality control of pharmaceutical excipients. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2018. Vol. 157. P. 122–136.
95. Determination of doxazosin in its pharmaceutical formulation by high-performance thin-layer chromatography / R. T. Sane et al. *Journal of Planar Chromatography*. 2002. Vol. 15. P. 34–37.
96. Rani M. E. Doxazosin dosage form in tablets by Cerimetric method. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 3(2). P. 2280–2286.
97. Krull I., Swartz M. Validation Viewpoint, Introduction: National and International Guidelines. *LC-GC*. 1997. Vol. 15. P. 534–539.
98. Quantitative high-throughput screening: A titration-based approach that efficiently identifies biological activities in large chemical libraries / J. Inglese et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. Vol. 103(31). P. 11473–11478.
99. Kaushal A. M., Gupta P., Bansal A. K. Amorphous drug delivery systems: molecular aspects, design and performance. *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 2004. Vol. 21. P. 133–193.

100. Zeeb M., Sadeghi M. Sensitive determination of terazosin in pharmaceutical formulations and biological samples by ionic-liquid microextraction prior to spectrofluorimetry. *International Journal of Analytical Chemistry*. 2012. Vol. 47. P. 1–7.
101. Fluorescent quantification of terazosin hydrochloride content in human plasma and tablets using second-order calibration based on both parallel factor analysis and alternating penalty trilinear decomposition / H. Zou et al. *Analytica Chimica Acta*. 2009. Vol. 650(1). P. 143–149.
102. Determination of terazosin by cloud point extraction-fluorimetric combined methodology / C. Wang et al. *Talanta*. 2007. Vol. 72(5). P. 1779–1785.
103. Flow Injection Potentiometric Determination of Terazosin Hydrochloride Using Modified Carbon Paste Electrodes / S. I. M. Zayed et al. *International Journal of Electrochemical Science*. 2014. Vol. 9. P. 2327–2340.
104. Jiang C. Q., Gao M. X., He J. X. Study of the interaction between terazosin and serum albumin: Synchronous fluorescence determination of terazosin. *Analytica Chimica Acta*. 2002. Vol. 452(2). P. 185–189.
105. Hwa J., Graham R. M., Perez D. M. Identification of critical determinants of alpha 1-adrenergic receptor subtype selective agonist binding. *J. Biol. Chem*. 1995. Vol. 270(23). P. 189–195.
106. Bessen N. P., Bertelsen E. R., Shafer J. C. Permanganometric titration for the quantification of purified bis(2,4,4-trimethylpentyl)dithiophosphinic acid in *n*-dodecane. *ACS Omega*. 2021. Vol. 6(12). P. 8463–8468.
107. Kumar K. N. P., Kanakapura B., Raghu M. S. Permanganometric determination of sumatriptan succinate in pure drug and pharmaceutical formulation. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 37. P. 95–106.
108. Mohamed T. A., Ismail N. S. Fluorimetric methods for the determination of Terazosin HCl in drug substance and dosage forms. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 10(1). P. 15–26.

109. Sultana N., Arayne M. S., Shah S. N. Liquid chromatographic analysis of prazosin in API, dosage form and serum: application to drug-metal interaction studies. *Chromatograph Separat Techniq.* 2013. Vol. 4(7). P. 1–5.
110. Dodig S. Interferences in quantitative immunochemical methods. *Biochemia Medica.* 2009. Vol. 19(1). P. 50–62.
111. Bergamaschi E. Quality assurance for immunochemical methods. *Toxicol Lett.* 1995. Vol. 24. P. 205–208.
112. Ibrahim A. Darwish. Immunoassay Methods and their Applications in Pharmaceutical Analysis: Basic Methodology and Recent Advances. *Int. J. Biomed. Sci.* 2006. Vol. 47. P. 217–235.
113. Dhanya B., Suganthi A., Sen A. K. Determination of Doxazosin Mesylate in Tablets by RP-HPLC. *Indian. J. Pharm. Sci.* 2011. Vol. 34. P. 120–122.
114. Puspita D., Chandra B., Rivai H. Overview of determination of doxazosin levels in pharmaceutical preparations and biological matrix. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Sciences.* 2021. Vol. 67. P. 1–11.
115. Cowlshaw M. G., Sharman J. R. Doxazosin determination by high-performance liquid chromatography using fluorescence detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications.* 1985. Vo. 16. P. 403–407.
116. Alankar S., Manali J., Rakhee V. Determination of doxazosin in different matrices: a review. *International Journal of Advanced Chemistry.* 2014. Vol. 21. P. 109–116.
117. Chytil L., Štrauch B., Cvačka J. Determination of doxazosin and verapamil in human serum by fast LC–MS/MS: Application to document non-compliance of patients. *Journal of Chromatography B.* 2010. Vol. 19. P. 3167–3173.
118. Methods for the Analysis of Doxazosin Extended-Release Tablets. 2023. URL: <https://emergingstandards.usp.org/emerging-standard/methods-analysis-doxazosin-extended-release-tablets> (Date of access: 08.11.2024).

119. Arranz A., Fernández de Betoño S., Moreda J. M. Cathodic Stripping Voltammetric Determination of Doxazosin in Urine and Pharmaceutical Tablets Using Carbon Paste Electrodes. *Analyst*. 1997. Vol. 21. P. 849–854.
120. Shrivastava A., Gupta V. B. Stability-indicating RP-HPLC method for the simultaneous determination of prazosin, terazosin, and doxazosin in pharmaceutical formulations. *Sci. Pharm.* 2012. Vol. 80(3). P. 619–631.
121. Rao G. D. Spectrophotometric method for the determination of terazosin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2001. URL: https://www.researchgate.net/publication/289470483_Spectrophotometric_method_for_the_determination_of_terazosin (Date of access: 22.11.2024).
122. Sekhar E. C., Rao T. R. K., Sekhar K. R. Determination of terazosin in human plasma, using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1998. Vol. 32. P. 137–142.
123. Li A. P. Rayleigh light scattering detection of three $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonists coupled with high-performance liquid chromatography. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2015. Vol. 147. P. 178–184.
124. Mamina O., Kabachny V. The use of HPLC method for analysis of prazosin hydrochloride suitable for a chemical-toxicological investigation. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. Vol. 4(8). P. 41–46.
125. Bakshi M., Ojha T., Singh S. Validated specific HPLC methods for determination of prazosin, terazosin and doxazosin in the presence of degradation products formed under ICH-recommended stress conditions. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2004. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708503004825> (Date of access: 15.11.2024).
126. Özgür M., Sungur Ş. A Spectrophotometric Method for the Determination of Prazosin Hydrochloride in Tablets. *Reviews in Analytical Chemistry*. 2003. URL: <https://library.khadi.kharkov.ua/naukovcjам/servisi-avtomatichnogo-oformlennja-posilan/> (Date of access: 05.11.2024).

127. Shrivastava A., Jain M., Varshneya R. Determination of doxazosin in different matrices: a review. *International Journal of Advanced Chemistry*. 2014. Vol. 2(2). P. 109–116.
128. Naidu N. V. S., Naidu K., Suguna P. Development and validation of UV-spectrophotometric method for the determination of doxazosin mesylate in pharmaceutical formulations. *Analytical chemistry, an Indian journal*. 2012. URL: <https://bit.ly/4gUEmIs> (Date of access: 30.11.2024).
129. Aydoğmuş Z., Barla A. Spectrophotometric determination of doxazosin mesylate in tablets by ion-pair and charge-transfer complexation reactions. *J. AOAC Int.* 2009. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19382570/> (Date of access: 25.11.2024).
130. Al Abdali Z. Z., Alfakhry M. Spectrophotometric and Spectrofluorimetric Determination of Terazosin in Tablets by Eosin Y. *Baghdad Science Journal*. 2021. URL: <https://bit.ly/3W0K6IG> (Date of access: 22.11.2024).