

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Фармацевтичний факультет
Кафедра фармацевтичної хімії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему **ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ
ЕСЛІКАРБАМАЗЕПІНУ АЦЕТАТУ**

Виконав: здобувач вищої освіти 2 курсу, групи Фм24(1,10д)-01
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Микола ХОРОШУН

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної
хімії, к.фарм.н., професор Наталія БЕВЗ

Рецензент: завідувач кафедри загальної хімії, д.фарм.н., професор
Сергій КОЛІСНИК

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі проведено порівняльний аналіз методів контролю якості еслікарбазепіну ацетату. Проаналізовано хроматографічні та спектроскопічні методи визначення еслікарбазепіну ацетату, оцінено їх валідаційні характеристики, економічність та екологічність. Встановлено, що зворотнофазова ВЕРХ з УФ-детектуванням характеризується найвищою селективністю та аналітичною ефективністю, тоді як ІЧ-Фур'є-спектроскопія є найбільш екологічною методикою. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків та переліку використаних літературних джерел. Робота викладена на 52 сторінках, містить 7 таблиць, 9 рисунків та 57 літературних джерел.

Ключові слова: еслікарбазепіну ацетат, протиепілептичні засоби, рідинна хроматографія, ІЧ-Фур'є спектроскопія, УФ-спектрофотометрія, контроль якості, зелена аналітична хімія.

ANNOTATION

The qualification work presents a comparative analysis of quality control methods for eslicarbazepine acetate. Chromatographic and spectroscopic methods for the determination of eslicarbazepine acetate were analyzed, and their validation characteristics, cost-effectiveness, and environmental friendliness were evaluated. It was established that RP-HPLC/UV is characterized by the highest selectivity and analytical efficiency, whereas FTIR spectroscopy is the most environmentally friendly method. The qualification work consists of an introduction, three chapters, general conclusions, and a list of references. The work is presented on 52 pages and contains 7 tables, 9 figures, and 57 references.

Keywords: eslicarbazepine acetate, antiepileptic drugs, liquid chromatography, Fourier-transform infrared spectroscopy, UV spectrophotometry, quality control, green analytical chemistry.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ЕСЛІКАРБАЗЕПІН АЦЕТАТ: ХАРАКТЕРИСТИКА ТА МІСЦЕ СЕРЕД ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ (Огляд літератури) 7	
1.1. Загальна характеристика протиепілептичних засобів	7
1.2. Історія створення та впровадження еслікарбамазепіну ацетату на фармацевтичний ринок	12
1.3. Хімічна будова, фізико-хімічні властивості та фармакологічна характеристика еслікарбазепіну ацетату	14
Висновки до розділу 1.....	17
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЕСЛІКАРБАМАЗЕПІНУ АЦЕТАТУ	18
2.1. Хроматографічні методи визначення еслікарбамазепіну ацетату.....	18
2.2. Спектрофотометричні методи визначення.....	24
Висновки до розділу 2.....	28
РОЗДІЛ 3. ПІДБІР АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ ЕСЛІКАРБАЗЕПІНУ АЦЕТАТУ В ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ З УРАХУВАННЯ ВАЛІДАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК, ЕКОНОМІЧНОСТІ ТА ЕКОЛОГІЧНОСТІ	29
3.1. Обґрунтування вибору методик.....	29
3.2. Аналітична ефективність досліджуваних методик.....	31
3.3. Економічна оцінка аналітичних методик.....	32
3.3. Оцінка екологічності аналітичних методик	37
Висновки до розділу 3.....	40
ВИСНОВКИ	42
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	44
ДОДАТКИ	51

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

ESL	- еслікарбамзепіну ацетат
FTIR	- інфрачервона спектроскопія з перетворенням Фур'є (Fourier Transform Infrared spectroscopy)
GMP	- належна виробнича практика
HPLC-UV	- високоефективна рідинна хроматографія з УФ детекцією (high performance liquid chromatography - ultraviolet)
LS-MS/MS	- рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією (Liquid chromatography–mass spectrometry)
PDA детектор	- фотодіодний матричний детектор (photodiode array detector)
RP-HPLC	- зворотнофазова високоефективна рідинна хроматографія (reversed-phase high-performance liquid chromatography)
UV детектор	- ультрафіолетовий детектор
VGSC	- потенціалзалежні натрієві канали (voltage-gated sodium channels)
АФІ	- активний фармацевтичний інгредієнт
ВЕРХ (HPLC)	- високоефективна рідинна хроматографія (high performance liquid chromatography)
ГАМК	- гамма-аміномасляна кислота
ГЛЗ	- готовий лікарський засіб
ГХ	- газова хроматографія
ДФУ	- Державна Фармакопея України
ПЕЗ	- протиепілептичний засіб
УФ спектроскопія	- абсорбційна спектроскопія в ультрафіолетовому діапазоні

ВСТУП

Актуальність теми. Епілепсія є одним із найпоширеніших хронічних неврологічних захворювань у світі та характеризується розвитком повторних епілептичних нападів, зумовлених патологічною електричною активністю нейронів головного мозку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, на епілепсію страждає близько 50 мільйонів людей, що визначає значну медико-соціальну актуальність проблеми. Незважаючи на наявність великої кількості протиепілептичних засобів, фармакотерапія епілепсії залишається складним завданням через необхідність тривалого застосування лікарських препаратів, ризик розвитку побічних реакцій та міжлікарських взаємодій.

Одним із сучасних протиепілептичних засобів є еслікарбазепіну ацетат — похідне дибензазепіну, яке застосовується переважно для лікування фокальних епілептичних нападів. Порівняно з карбамазепіном та окскарбазепіном препарат характеризується більш передбачуваною фармакокінетикою, кращою переносимістю та нижчим ризиком утворення токсичних метаболітів. Водночас еслікарбазепіну ацетат є оптично активною сполукою, а його терапевтична ефективність безпосередньо пов'язана з енантіомерною чистотою та контролем супутніх домішок.

Оскільки еслікарбазепіну ацетат відсутній у Державній Фармакопеї України, питання вибору валідованих методів контролю якості субстанції та лікарських форм є актуальним завданням сучасного фармацевтичного аналізу. У науковій літературі описано різні підходи до визначення еслікарбазепіну ацетату, серед яких найбільш поширеними є високоефективна рідинна хроматографія, FTIR-спектроскопія та УФ-спектрофотометрія.

Сучасний підхід до вибору аналітичних методик передбачає оцінювання не лише їх аналітичної ефективності (валідаційних характеристик), але й економічності та відповідності принципам «зеленої» аналітичної хімії. Саме

тому порівняльний аналіз методів контролю якості еслікарбазепіну ацетату є актуальним та має практичне значення для фармацевтичного аналізу.

Метою кваліфікаційної роботи є проведення порівняльного аналізу методів контролю якості еслікарбазепіну ацетату в субстанції та лікарських засобах з урахуванням їх валідаційних характеристик, економічності та екологічності.

Об'єкт дослідження - методики контролю якості еслікарбазепіну ацетату.

Предмет дослідження - валідаційні характеристики, економічність та екологічність аналітичних методик визначення еслікарбазепіну ацетату.

Методи дослідження. У роботі використано методи інформаційного пошуку, аналізу та узагальнення літературних даних, порівняльного аналізу аналітичних методик, а також методи економічного та екологічного оцінювання аналітичних підходів. Для оцінки екологічності застосовано інструменти AGREE та MoGAPI.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дозволяють обґрунтувати вибір аналітичних методик для контролю якості еслікарбазепіну ацетату в субстанції та лікарських засобах з урахуванням їх аналітичної ефективності, економічності та екологічності. Матеріали роботи можуть бути використані при подальшій розробці монографій та специфікацій на еслікарбазепіну ацетат.

Апробація результатів дослідження і публікації. Результати кваліфікаційної роботи були представлені на секційному засіданні студентського наукового товариства кафедри фармацевтичної хімії в рамках XXXII Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів».

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, трьох розділів, загальних висновків та переліку використаних літературних джерел. Робота викладена на 52 сторінках, містить 7 таблиць, 9 рисунків та 57 літературних джерел.

РОЗДІЛ 1

ЕСЛІКАРБАЗЕПІН АЦЕТАТ: ХАРАКТЕРИСТИКА ТА МІСЦЕ СЕРЕД ПРОТИЕПІЛЕПТИЧНИХ ЗАСОБІВ

(Огляд літератури)

Епілепсія (від давньогрецького *ἐπιλαμβάνειν* - «захоплювати, володіти, вражати») – хронічне неврологічне захворювання, яке проявляється повторюваними (з інтервалом > 24 годин), спонтанними судомами, спричиненими надмірною або синхронною електричною активністю нейронів кори головного мозку [1]. Майже 50 млн людей станом на 2024 рік хворіють на епілепсію, 80% випадків припадає на країни з середнім і низьким рівнем доходу, а в 2021 році епілепсія стала причиною 140 тис. смертей [2,3].

1.1. Загальна характеристика протиепілептичних засобів

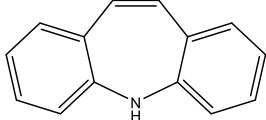
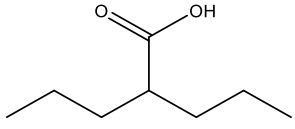
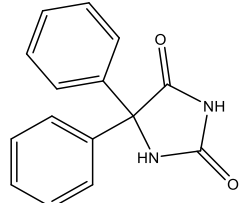
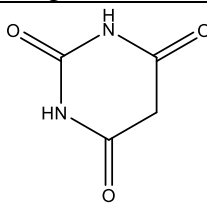
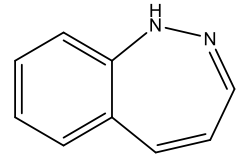
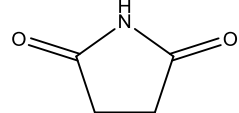
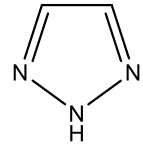
Протиепілептичні лікарські засоби (антикольвунсанти) – це лікарські засоби, які використовують для лікування епілепсії, а також для судом неепілептичного походження (правець, інтоксикації). Протиепілептичні засоби класифікують за хімічною будовою, за механізмом дії та за клінічними проявами (табл. 1.1, табл 1.2).

Відповідно до класифікації Міжнародної ліги проти епілепсії (International League Against Epilepsy, ILAE 2017, оновлення 2025), епілептичні напади класифікують залежно від початку епілептичної активності на фокальні, генералізовані та напади невідомого початку [6]. Фокальні напади виникають в обмеженій ділянці однієї півкулі головного мозку (лобова, скронева, тім'яна або потилична кора) внаслідок локальної кортикальної гіперзбудливості; при цьому свідомість може бути збережена або порушена. Генералізовані напади є результатом первинної дисфункції двобічних таламо-кортикальних мереж із синхронною активацією обох півкуль. Свідомість при таких нападах зазвичай порушується з початку епізоду. Генералізовані напади поділяються на тоніко-клонічні, абсанси, міоклонічні та атонічні. Напади

невідомого початку – це ті напади, які не можуть бути однозначно віднесені до фокальних чи генералізованих через недостатність даних.

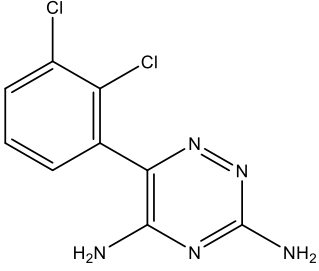
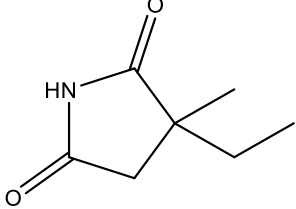
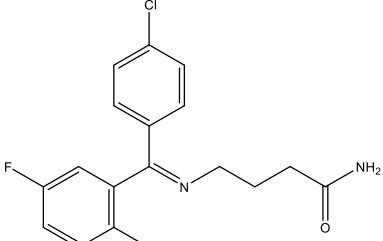
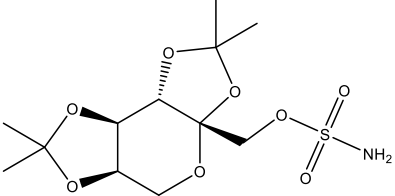
Таблиця 1.1.

Класифікація протиепілептичних препаратів за хімічною будовою [4]

Хімічний клас	Представники	Хімічна формула похідного
Похідні дибензазепіну	Карбамазепін, Оскарбазепін, Еслікарбазепіну ацетат	 <i>дибензазепін</i>
Похідні жирних кислот	Вальпроєва кислота (натрію вальпроат, вальпроєва кислота, вальпроат магнію тощо)	 <i>вальпроєва кислота</i>
Гідантоїни	Фенітоїн	 <i>фенітоїн</i>
Барбітурати	Фенобарбітал, Примідон, Бензобарбітал	 <i>барбітурова кислота</i>
Бензодіазепіни	Клоназепам, Діазепам, Клобазам, Лоразепам, Мідазолам, Нітразепам	 <i>бензодіазепін</i>
Сукциниміди	Етосуксимід, Месуксимід	 <i>сукцинімід</i>
Похідні триазолу та інші нові сполуки:	Леветирацетам, Бриварацетам, Топірамат, Ламотриджин, Габапентин, Прегабалін, Зонісамід, Лакосамід, Перампанел, Фелбамат, Вігабатрин	 <i>триазол</i>

Таблиця 1.2.

Класифікація протиепілептичних засобів за механізмом дії [5]

Механізм дії	Лікарські препарати	Хімічна формула представника
Пригнічення натрієвих каналів	фенітоїн; карбамазепін; кислота вальпроєва; натрію вальпроат; топірамат; ламотриджин	 <i>ламотриджин</i>
Пригнічення кальцієвих каналів (T- і L типу)	етосуксимід; триметин; натрію вальпроат; габапентин	 <i>етосуксимід</i>
Пригнічення ГАМКергічної системи а) постсинаптичної дії б) пресинаптичної дії с) що мають у структурі ГАМК	а) бензодіазепіни; барбітурати; габапентин; б) вальпроат; вігабатрин; тіагабін; с) прогабід	 <i>прогабід</i>
Пригнічення глутаматергічної системи а) постсинаптичної дії б) пресинаптичної дії	а) барбітурати; топірамат; б) ламотриджин; фелбамат	 <i>топірамат</i>

Лікування епілепсії здійснюється за принципом поетапної ескалації терапії відповідно до рекомендацій Національного інституту здоров'я і якості медичної допомоги (табл. 1.3).

Таблиця 1.3.

Фармакотерапія епілептичних нападів у дітей, підлітків та дорослих відповідно до рекомендацій Національного інституту здоров'я і якості медичної допомоги (National Institute for Health and Care Excellence) [7].

Тип нападу	Монотерапія	Додаткова терапія (Add-on)
Генералізовані тоніко-клонічні	Ламотриджин Леветирацетам Вальпроат натрію	<u>Перша лінія:</u> Клобазам Ламотриджин Леветирацетам Перампанел Вальпроат натрію Топірамат <u>Друга лінія:</u> Бриварацетам Лакосамід Фенобарбітал Примідон Зонізамід
Фокальні (парціальні) напади	<u>Перша лінія:</u> Ламотриджин Леветирацетам <u>Друга лінія:</u> Карбамазепін Окскарбазепін Зонісамід <u>Третя лінія:</u> Лакосамід	<u>Перша лінія:</u> Карбамазепін Лакосамід Ламотриджин Леветирацетам Окскарбазепін Топірамат Зонізамід <u>Друга лінія:</u> Бриварацетам Ценобамат Еслікарбазепіну ацетат Перампанел Прегабалін <u>Третя лінія:</u> Фенобарбітал Фенітоїн Вальпроат натрію Тіагабін Вігабатрин
Абсанси	<u>Перша лінія:</u> Етосуксимід <u>Друга лінія:</u> Ламотриджин	Ламотриджин Леветирацетам Вальпроат натрію

Тип нападу	Монотерапія	Додаткова терапія (Add-on)
	Леветирацетам Вальпроат натрію	
Міоклонічні напади	<u>Перша лінія:</u> Леветирацетам або Вальпроат натрію <u>Друга лінія:</u> Бриварацетам Клобазам Клоназепам Ламотриджин Фенобарбітал Пірацетам Топірамат Зонісамід	Бриварацетам Клобазам Клоназепам Ламотриджин Фенобарбітал Пірацетам Топірамат Зонісамід
Тонічні і атонічні напади	<u>Перша лінія:</u> Ламотриджин або Вальпроат натрію <u>Друга лінія:</u> Клобазам Руфінамід Топірамат	Клобазам Руфінамід Топірамат
Ідіопатичні генералізовані епілепсії	<u>Перша лінія:</u> Ламотриджин Леветирацетам Вальпроат натрію	<u>Перша лінія:</u> Ламотриджин Леветирацетам Вальпроат натрію <u>Друга лінія:</u> Перампанел Топірамат

У разі неефективності оптимально підібраної монотерапії розглядають призначення препаратів першої лінії додаткової терапії (add-on). Якщо перший обраний засіб додаткової терапії не забезпечує належного контролю нападів або характеризується незадовільною переносимістю, доцільно призначити альтернативний препарат із тієї ж групи першої лінії add-on. За відсутності терапевтичного ефекту після застосування варіантів першої лінії додаткового лікування переходять до препаратів другої лінії add-on. Аналогічно, у разі неефективності першого обраного препарату другої лінії рекомендується послідовно розглянути інші засоби тієї ж категорії. Перехід до наступної

терапевтичної лінії здійснюється лише після вичерпання можливостей попереднього етапу лікування [7].

Медикаментозна терапія вважається найефективнішим методом лікування епілепсії на сьогоднішній день. Хоч ліки і можуть контролювати більшість епілептичних нападів, вони не впливають на їх причину [8]. Пацієнти з епілепсією зазвичай приймають ліки роками, часто – протягом усього життя, оскільки епілепсія – це хронічне захворювання мозку, а мета терапії – утримувати активність нейронів під контролем, щоб запобігати нападам. Застосування протиепілептичних засобів (ПЕЗ) з мінімальною побічною дією особливо важливо у клінічній практиці. Навіть якщо деякі ПЕЗ мають значну побічну дію (фенобарбітал, фенітоїн, вальпроєва кислота, карбамазепін), вони залишаються широко застосовуваними через високу клінічну ефективність і багаторічний досвід використання. До золотого стандарту належать: фенітоїн, вальпроат, етосуксимід і фенобарбітал. Бензодіазепіни (діазепам, клоназепам, клобазам) застосовуються для купірування гострих нападів або як допоміжна терапія. До нових ліків належать карбазепінові похідні (окскарбазепін, еслікарбазепін ацетат), ламотриджин, леветирацетам, топірамат, зонісамід. Нові препарати вузького спектра - габапентин і прегабалін, а також лакосамід. Інші сучасні сполуки – вігабатрин, руфінамід, перампанел, бриварацетам. Нові ліки характеризуються кращою переносимістю, меншим ризиком лікарських взаємодій і високою ефективністю при різних типах нападів [9].

1.2. Історія створення та впровадження еслікарбазепіну ацетату на фармацевтичний ринок

Історія застосування похідних дибензазепіну в терапії епілепсії бере свій початок у 1950-х роках, коли був синтезований і впроваджений у клінічну практику карбамазепін. Хіміки компанії Geigy намагалися отримати новий нейрорептик шляхом модифікації структури фенотіазинів, зокрема замінюючи

атом сірки в ядрі хлорпромазину на $-\text{CH}=\text{CH}-$ фрагмент. Ці роботи привели до синтезу іміпраміну - першого трициклічного антидепресанту, що продемонстрував виражену психотропну дію. Відкриття іміпраміну підвищило інтерес до інших трициклічних систем, зокрема до дибензазепіну. Після введення карбамоїльної групи в положенні 5 дибензазепіну утворилася сполука 5Н-добенз[b,f]азепін-5-карбоксамід, яка згодом отримала назву карбамазепін [10]. Карбамазепін швидко зайняв провідне місце у лікуванні парціальних нападів, однак його використання обмежували значні фармакокінетичні недоліки та побічні реакції. Це призвело до майже десятирічної затримки перед виходом карбамазепіну на фармацевтичний ринок США. Карбамазепін не перевищував за ефективністю фенітоїн, але не викликав нейропсихологічних розладів і мав менше побічної дії [11].

Подальший розвиток похідних дибензазепіну привів до створення у 1980-х роках кето аналогу карбамазепіну – окскарбазепіну. Ця сполука була розроблена з метою знизити ферментну індукцію та покращити переносимість препаратів цього класу. Нове похідне мало покращену фармакокінетику, але все ще відносно короткий період напіввиведення та обмежену кількість лікарських форм на початку. Хоч окскарбазепін сам по собі має короткий період напіввиведення, проте швидко перетворюється на свій основний активний метаболіт — 10-моногідрокси-похідне (МНД), представлене переважно S-енантіомером, відомим як еслікарбазепін. Це підтвердило, що окскарбазепін фактично є проліками, а його терапевтичний ефект зумовлений переважно S-лікарбазепіном (Рис 1). Саме дослідження цього метаболіту привело до створення еслікарбазепіну ацетату як селективного S-енантіомеру з більш передбачуваною фармакокінетикою та покращеним профілем безпеки [12].

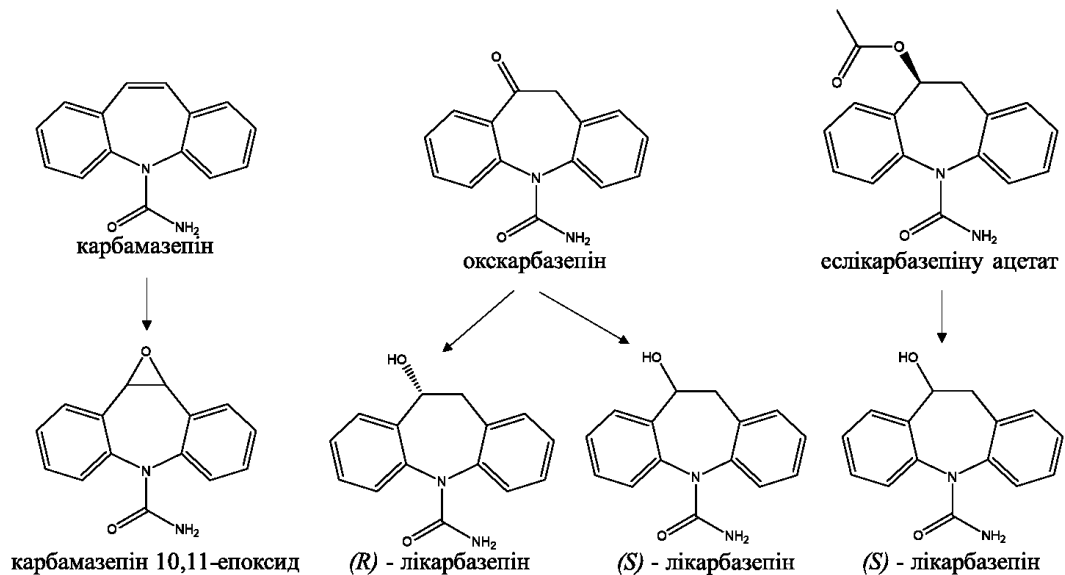


Рис 1.1. Основний метаболічний шлях карбамазепіну, окскарбазепіну та еслікарбазепіну ацетату.

1.3. Хімічна будова, фізико-хімічні властивості та фармакологічна характеристика еслікарбазепіну ацетату

Еслікарбазепіну ацетат (*Eslicarbazepine acetate*) (Рис 2) - похідне дибензазепіну, що належить до групи трициклічних азотовмісних сполук. Він структурно споріднений із карбамазепіном і окскарбазепіном, так само маючи спільне трициклічне ядро дибензазепіну з карбоксамідною групою в положенні 5. Еслікарбазепін (ESL) з хімічної точки зору є ацетильованим естером (S)-еслікарбазепіну, який у свою чергу є S-енантіомером лікарбазепіну - активного метаболіту окскарбазепіну (Рис 3).

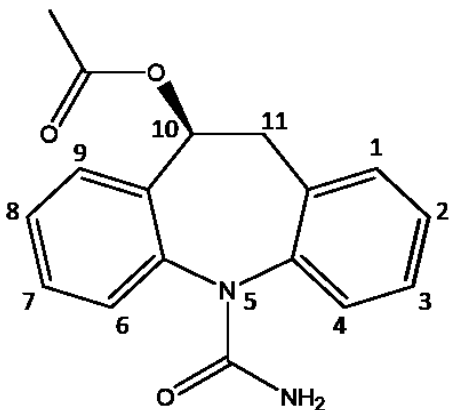


Рис 1.2. Хімічна формула еслікарбазепіну ацетату

Назва за IUPAC:

(S)-10-ацетокси-10,11-дигідро-5H-добенз[*b,f*]азепін-5-карбоксамід

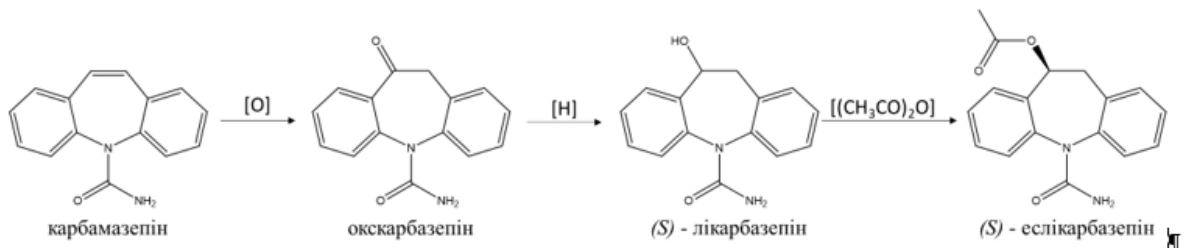


Рис. 1.3. Схема біотрансформації карбамазепіну в окскарбазепін та еслікарбазепін, із зазначенням структурних відмінностей між сполуками

ESL вважається найменш токсичним з-поміж його попередників – окскарбазепіну та карбамаземіну, що безпосередньо пов'язано з його хімічною структурою. Карбамазепін метаболізується з утворенням токсичного метаболіту - 10,11-епоксиду, що обумовлено наявністю реакційноздатного подвійного зв'язку в положенні 10,11. Натомість у еслікарбазепіну в цих положеннях міститься ацетоксигрупа, яка запобігає утворенню епоксидного метаболіту [13]. На відміну від окскарбазепіну, який метаболізується до (S)-лікарбазепіну та (R)-лікарбазепіну у співвідношенні 4:1 (80:20%), ESL метаболізує в 93,9% до активного (S)-лікарбазепіну і лише 0,9% - до окскарбазепіну. (S)-лікарбазепін відповідає приблизно за 95% загального системного впливу препарату після перорального застосування ESL [11].

За фізико-хімічними властивостями еслікарбамазепіну ацетат – білий або майже білий негігроскопічний кристалічний порошок без запаху або зі слабким характерним запахом. Сполука мало розчинна у воді, але добре розчинна в органічних розчинниках (піридин, хлороформ). Температура плавлення близько 176 - 178°C. Еслікарбамазепіну ацетат є оптично активною сполукою, S-енантіомером лікарбазепіну, тому для оцінки його енантіомерної чистоти застосовують хіральному ВЕРХ або поляриметрію [14].

Механізм дії еслікарбамазепіну ацетату полягає в пригніченні потенціалзалежних натрієвих каналів (з англ. voltage-gated sodium channels, VGSC), особливо у нейронах з високою частотою розрядів, які є ключовими у розвитку епілептичних нападів. Еслікарбамазепін проявляє значно нижчу

афінність до VGSC в стані спокою порівняно з карбамазепіном і окскарбазепіном, що зумовлює меншу кількість побічних ефектів та сприяє більш сприятливому профілю безпеки [11].

Найефективнішими дозами, які використовуються в лікуванні є 800-1200 мг 1 раз на добу [13]. Однак починати лікування можуть з 400 мг, а через 1-2 тижні доза може бути підвищена до 1200 мг. Для монотерапії деяких пацієнтів може бути ефективна доза 1600 мг/добу [15].

Після перорального прийому біодоступність препарату становить близько 94%, що свідчить про його добре всмоктування та мінімальний ефект першого проходження. ESL має достатньо тривалий період напіввиведення, а пікова концентрація в плазмі крові досягається вже через 2–3 години. Стабільна концентрація в плазмі встановлюється протягом 4–5 днів регулярного прийому. Фармакокінетика препарату є лінійною, пропорційною дозі та не залежить від віку, статі чи прийому їжі. Оскільки еслікарбамазепін ацетат є проліками, то він швидко метаболізується під час першого проходження, головним чином у печінці та частково в стінці кишечника, перетворюючись на еслікарбамазепін. Еслікарбазепін виводиться з сечею переважно у незмінній формі (67%) або у вигляді кон'югату з глюкуроною кислотою (33%). Невелика частина еслікарбазепіну перетворюється на окскарбазепін, який також виводиться з сечею або у незміненому, або у глюкуронованій формі [11].

ESL загалом вважається безпечним препаратом з гарною переносимістю. Найчастішими побічними діями виявлялися – запаморочення, головний біль, втома та диплопія та виникали в перші тижні лікування. Серед частих побічних ефектів можна виділити безсоння, порушення уваги, тремор, атаксія, блювання, діарея, висипи на шкірі та знижений апетит [11,12,13,14,15].

Висновки до розділу 1

1. Встановлено, що протиепілептичні засоби є неоднорідною фармакологічною групою, яка класифікується за хімічною будовою, механізмом дії та клінічним застосуванням. Еслікарбазепіну ацетат належить до похідних дибензазепіну та має клінічне значення переважно як лікарський засіб додаткової терапії фокальних нападів, що підтверджує його актуальність серед сучасних протиепілептичних засобів.

2. Еслікарбазепіну ацетат є результатом послідовної хімічної модифікації похідних дибензазепіну: від карбамазепіну до окскарбазепіну та селективного S-енантіомеру лікарбазепіну. Його створення було спрямоване на покращення фармакокінетичного профілю, підвищення передбачуваності терапевтичної дії та зменшення ризику небажаних метаболічних ефектів.

3. Узагальнено, що еслікарбазепіну ацетат є оптично активним похідним дибензазепіну, яке після перорального застосування швидко перетворюється переважно на активний S-лікарбазепін. Його фізико-хімічні властивості, енантіомерна природа, механізм дії через потенціалзалежні натрієві канали та сприятливий профіль безпеки обґрунтовують необхідність застосування селективних методів контролю якості, зокрема для ідентифікації, кількісного визначення та оцінки енантіомерної чистоти.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЕСЛІКАРБАМАЗЕПІНУ АЦЕТАТУ

Оскільки еслікарбазепіну ацетат не описаний у Державній Фармакопеї України, контроль якості субстанції здійснюється на основі специфікацій виробника, які перевіряються та затверджуються регуляторним органом – Державним експертним центром МОЗ України. Специфікація АФІ передбачає контроль за такими показниками: опис, ідентифікація (ІЧ спектроскопія та ВЕРХ), чистота, супутні домішки, оптична чистота (ВЕРХ), вміст води (метод К. Фішера), залишкові розчинники (ІХ), температура плавлення, кількісне визначення (ВЕРХ), мікробіологічна чистота. Кожен із цих показників оцінюють за валідованими аналітичними методиками, що входять до специфікації виробника та були прийняті регуляторним органом у складі реєстраційного досьє [33]. Детальні умови виконання аналітичних методик наведені у специфікації виробника, що є частиною реєстраційного досьє і не розкривається у відкритих джерелах.

2.1. Хроматографічні методи визначення еслікарбамазепіну ацетату

Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ, HPLC) є основним та найбільш інформативним методом контролю лікарських засобів. Цей метод забезпечує високу селективність, точність та відтворюваність визначення, що дозволяє ідентифікувати і визначати кількісний вміст субстанції. ВЕРХ широко застосовується для оцінки чистоти синтетичних АФІ, оскільки дає можливість одночасного визначення діючої речовини та супутніх домішок, включаючи продукти деградації та залишки вихідних реагентів. Принцип дії ВЕРХ ґрунтується на різній здатності компонентів суміші взаємодіяти з нерухомою фазою, якою заповнена хроматографічна колонка, та з рухомою фазою, що протікає через неї. Залежно від хімічної будови, полярності та інших фізико-хімічних властивостей молекули по-різному затримуються в

колонці: одні речовини сильніше адсорбуються на поверхні сорбенту і рухаються повільніше, інші слабше взаємодіють і елюються швидше. Це зумовлює різний час утримання компонентів, що дозволяє їх ефективно розділити та зареєструвати у вигляді окремих піків [22-27, 34].

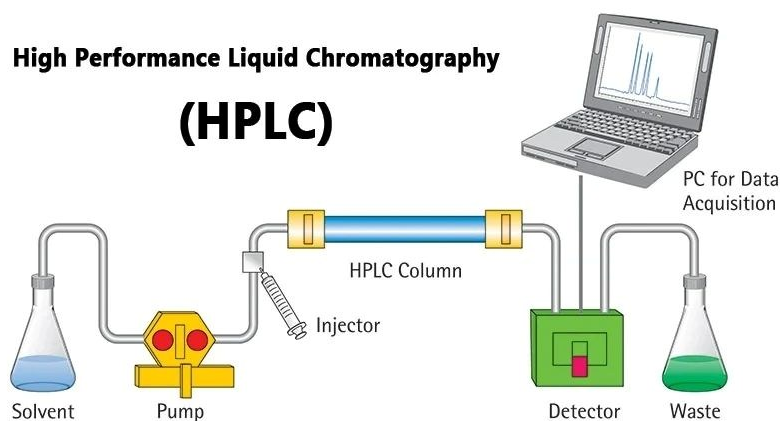


Рис. 2.1. Схема роботи вискоелективного рідинного хроматографа: рухома фаза подається насосом через інжектор у хроматографічну колонку, де відбувається розділення компонентів зразка. Далі речовини детектуються, а дані реєструються комп'ютером у вигляді хроматограми [35].

Кількісне визначення субстанції здійснюють методом зовнішнього стандарту. Готують стандартний розчин ESL з точно відомою концентрацією, використовуючи розчин стандартного зразку і досліджуваний розчин, отриманий шляхом розчинення наважки субстанції у відповідному розчиннику з подальшою фільтрацією. Обидва розчини аналізують методом ВЕРХ за однакових хроматографічних умов. Кількісний вміст визначають шляхом порівняння площ піків досліджуваного розчину та стандартного розчину. Площа піка пропорційна кількості речовини, тому концентрацію у зразку розраховують за формулою зовнішнього стандарту з урахуванням маси наважки та коефіцієнтів розведення. Такий підхід забезпечує високу точність і відтворюваність визначення та є загальноприйнятим у фармацевтичному аналізі. Зокрема, зворотnofазова вискоелективна рідинна хроматографія (RP-HPLC) широко використовується для рутинного кількісного визначення ESL. Вчений Петел Д. та співавт. (2012) розробили надійний, швидкий та

точний метод кількісного визначення ESL у таблетках із застосуванням RP-HPLC. У дослідженні використовували колонку Intersil ODS-2 (15 × 4,6 мм, 5 мкм) та рухоми фазу ацетонітрил:метанол (60:40, v/v) зі швидкістю потоку 1 мл/хв; детекцію проводили при довжині хвилі 230 нм. Метод показав високу точність, що становила 99,17% [36]. Окрім наведеного дослідження, у науковій літературі описано значну кількість альтернативних методів HPLC-аналізу ESL, що відрізняються типом застосованих колонок, режимом елюювання, складом рухоми фазы та іншими хроматографічними параметрами. Це свідчить про широкий спектр підходів до оптимізації розділення ESL залежно від мети аналізу.

ВЕРХ є потужним інструментом для визначення стабільності ESL. Для цього використовуються *stability-indicating* методики, які забезпечують селективне розділення діючої речовини та можливих продуктів її деградації під дією температури, світла, окиснювачів чи змін рН. Такі методи дозволяють виявляти зміни у профілі домішок, контролювати появу специфічних деградаційних сполук та оцінювати загальну стабільність субстанції [37, 38].

Оскільки ESL є енантіомером, ВЕРХ теж використовується для визначення його оптичної чистоти. В цьому методі зазвичай використовують хіральну колонку, нерухома фаза якої представлена похідними целюлози. Така колонка забезпечує енантіоселективну взаємодію між стереоізомерами, що дозволяє досягти ефективного розділення. Контроль енантіомерної чистоти є важливим для цієї субстанції, оскільки її терапевтична активність пов'язана саме з перетворенням у активний метаболіт (S)-лікарбазепін. Наявність надлишку (R)-енантіомеру може сприяти утворенню небажаного метаболіту - карбамазепін-10,11-епоксиду, що асоціюється з підвищеним ризиком побічних реакцій. Тому аналіз енантіомерної чистоти субстанції є суттєвим елементом її якісного контролю [39].

Вчені Моне та Чандрасекхар (2011) розробили енантіоселективний HPLC-UV метод для визначення (R)-енантіомеру як домішки в еслікарбазепіну ацетаті. Розділення відбувалося на колонці Chiralpak IC-3

(150 мм × 4,6 мм, 3 мкм, виробництва Daicel) при постійній температурі 25 °С. Було випробувано два методи: метод нормальної фази (NP-метод) і метод полярно-органічний (POSC-метод). В NP-методі мобільною фазою була суміш дихлорметану:етанолу (90:10, v/v) з потоком 1,0 мл/хв. В POSC-методі 100% ацетонітрил з швидкістю потоку 0,5 мл/хв. Детектування проводилося за допомогою УФ-випромінювання при 220 нм, об'єм ін'єкції становив 10 мкл. Обидва варіанти методики були валідовані на лінійність, точність, прецизійність. Межа визначення дозволяє кількісно контролювати (R)-енантіомер на рівні ~ 0,1% від основного (S)-енантіомеру при концентрації зразка 1 мг/мл, що забезпечує контроль енантіомерної чистоти субстанції [39].

Крім того різні види рідинної хроматографії застосовуються для терапевтичного моніторингу. Для цього ESL або його активний метаболіт визначають у плазмі крові пацієнтів з метою контролю концентрації препарату в організмі. Такий підхід дозволяє оцінити індивідуальну фармакокінетику, оптимізувати дозування, запобігти розвитку токсичних ефектів та забезпечити підтримання терапевтично ефективних рівнів препарату [40].

Контроль супутніх органічних домішок є одним із ключових етапів забезпечення якості еслікарбазепіну ацетату. У процесі синтезу та зберігання даної активної фармацевтичної інгредієнта можуть утворюватися структурно споріднені органічні домішки, зокрема похідні карбамазепіну та продукти неповного або побічного ацетилювання. У зв'язку з подібністю хімічної структури цих сполук до основної діючої речовини, їх розділення та ідентифікація потребують застосування селективних хроматографічних методів. Найбільш доцільним підходом для визначення супутніх домішок еслікарбазепіну ацетату є використання ВЕРХ, яка забезпечує необхідну роздільну здатність, чутливість та відтворюваність результатів аналізу [37]. Томас та ін. (2012) в своїй роботі виділив 11 різних домішок, які з'являються в процесі синтезу і зберігання АФІ. Умови ВЕРХ були наступними: система Waters alliance 2690 з двома детекторами UV і PDA; рухома фаза А - 10 мМ дигідрофосфату калію з рН $5,0 \pm 0,05$, рухома фаза В складалася з ацетонітрилу

в воді (80:20, v/v); градієнтний режим - T_0 70:30, T_{15} 65:35, T_{20} 50:50, T_{40} 30:70, T_{55} 70:30, T_{60} 70:30; швидкість потоку 1 мл/хв; об'єм ін'єкції 10 мкл [24].

Науковцями [41] розроблено простий ізократичний RP-HPLC метод для одночасного кількісного визначення еслікарбазепіну ацетату і контролю домішок у субстанції та таблетках. Виявлено 4 відомі домішки: лікарбазепін, окскарбазепін, карбамазепін та гідроксидезамід. Розділення виконували на колонці Inertsil ODS-3V (150×4,6 мм, 5 μm); мобільна фаза – буфер 0,1% H_3PO_4 : метанол : ацетонітрил у співвідношенні 500:250:250, потік 1,5 мл/хв, колонка 25 °C. За ~10 хв елюювалися основний пік препарату і чотири домішки. Детектування здійснювали PDA детектором при 210 нм. Проведені форсовані деградаційні випробування показали значний розклад активної речовини в лужному середовищі (також проби піддавали дії тепла, світла, кислоти, перекису).

Поєднання ВЕРХ з мас спектрометрією (LC-MS/MS) ефективний інструментальний метод, який застосовують переважно на етапі розробки та валідації аналітичних методів для еслікарбазепіну ацетату. Цей метод забезпечує точне визначення молекулярної маси та структури домішок, дозволяє ідентифікувати продукти деградації та використовувати його у дослідженнях стабільності. У рутинному контролі якості АФІ LC–MS не застосовується через складність та високу вартість обладнання.

Газова хроматографія (ГХ) використовується для визначення залишкового вмісту органічних розчинників у процесі контролю якості ЛЗ. Залишкові розчинники можуть залишатися в АФІ, допоміжних речовинах та ГЛЗ в результаті виробничого процесу, а оскільки вони не володіють терапевтичною дією і можуть негативно впливати на якість, безпеку й ефективність, їх вміст має бути знижений до рівнів, що відповідають вимогам специфікацій та Належної виробничої практики (GMP) [34]. Принцип дії газової хроматографії подібний до ВЕРХ і базується на розподілі частинок між двома фазами, що не змішуються, де рухомою фазою є газ-носіє, що переміщується через нерухому фазу в колонці. Рухомою фазою є інертний газ

– гелій, азот, водень, а нерухоною фазою – рідина або полімер нанесений на стінки колонки.

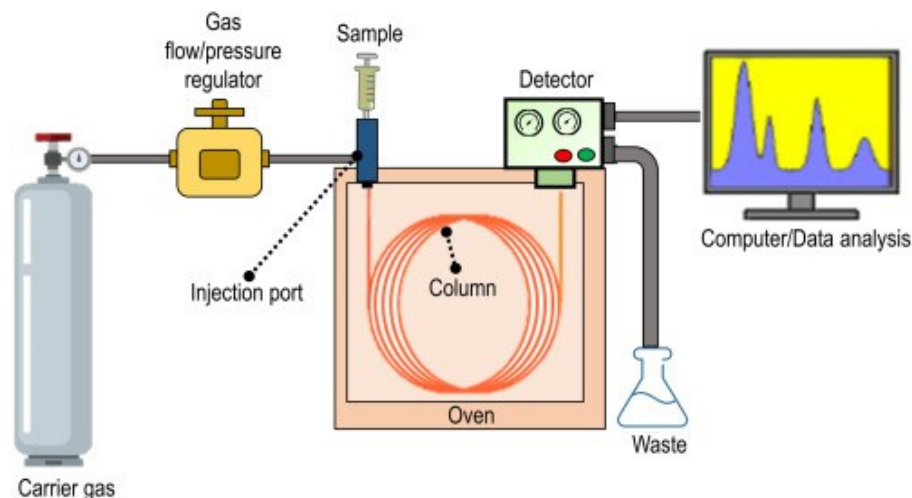


Рис. 2.2. Схема роботи газового хроматографа: балон з газом-носієм подає рухому фазу, яка проходить через регулятор потоку та надходить до інжектора, де змішується зі зразком. Утворена суміш переноситься газом-носієм через хроматографічну колонку, на якій відбувається розділення компонентів. Компоненти, що виходять з колонки, реєструються детектором, а отриманий сигнал обробляється комп'ютерною системою та відображається у вигляді хроматограми [42].

Вибір детектора у фармакопейному аналізі в основному залежить від природи аналізованої речовини і чутливості. Детектором вибору для визначення залишкових органічних розчинників є полум'яно-іонізаційний детектор (FID). Внаслідок згорання органічних сполук у воднево-повітряному полум'ї утворюються іони, які реєструються електродами детектора у вигляді електричного сигналу, пропорційного кількості аналіту. В фармакопейному аналізі використовують і інші види детекторів для ГХ: універсальний детектор теплопровідності (TCD), який реагує на всі леткі речовини; електронно-захоплювальний детектор (ECD), особливо чутливий до галогеновмісних сполук (розчинники дихлорметан і хлороформ); найбільш інформативний мас-спектрометричний детектор (MS) для ідентифікації за

мас-спектрами, який використовується для підтвердження ідентифікації, але не рутинний кількісний детектор [43].

2.2. Спектрофотометричні методи визначення

Спектроскопічні методи займають важливе місце у контролі якості фармацевтичних субстанцій. Для еслікарбамазепіну ацетату основним спектроскопічним методом ідентифікації є інфрачервона спектроскопія (FTIR). Метод ґрунтується на поглинанні молекулою інфрачервоного випромінювання, що призводить до виникнення характерних коливальних переходів, пов'язаних із наявністю певних функціональних груп у структурі речовини. Отриманий ІЧ-спектр субстанції порівнюють зі спектром стандартного зразка, аналізуючи збіг положення та інтенсивності діагностичних смуг поглинання. Такий підхід дозволяє достовірно підтвердити тотожність субстанції, оскільки навіть незначні структурні зміни призводять до помітних відмінностей у спектральному профілі.

На основі даних літератури описано можливість застосування FTIR-спектроскопії не лише для ідентифікації, але й для кількісного визначення еслікарбамазепіну ацетату. Зокрема, у роботі [44] розроблено простий, точний та відтворюваний FTIR-метод кількісного аналізу субстанції в чистому вигляді та у таблеткових формах. Метод ґрунтується на вимірюванні інтенсивності характерної смуги поглинання карбонільної групи (C=O), яка для ESL спостерігається приблизно при 1726 см^{-1} (Рис 2.3). Концентрацію діючої речовини визначали шляхом побудови калібрувальної залежності «оптична густина – концентрація», використовуючи стандартний розчин або стандартну наважку речовини. FTIR як кількісний інструмент має низку переваг, зокрема мінімальне використання реагентів, високу швидкість аналізу, простоту підготовки зразків та можливість прямого визначення без попереднього розділення. Завдяки цьому FTIR-спектроскопія може розглядатися як

альтернативний або допоміжний метод у контролі якості субстанції еслікарбазепіну ацетату.

Figure 2: FT-IR spectrum of Eslicarbazepine acetate (ECA) standard

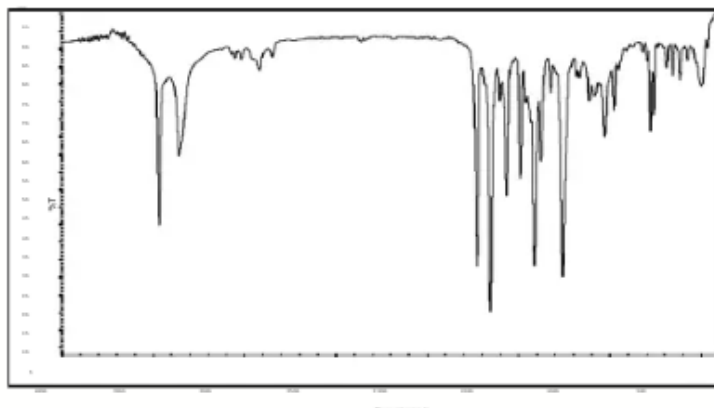


Рис 2.3. FTIR-спектр стандартного зразка еслікарбазепіну ацетату, використаний для підтвердження тотожності субстанції [44].

УФ-спектрофотометрія є одним із найпростіших та найбільш доступних методів фармацевтичного аналізу, який може застосовуватись для кількісного визначення еслікарбазепіну ацетату. Метод ґрунтується на здатності молекули поглинати ультрафіолетове випромінювання внаслідок наявності в структурі ароматичних фрагментів та спряжених систем, що забезпечують електронні переходи типу $\pi \rightarrow \pi^*$ та $n \rightarrow \pi^*$.

Для проведення аналізу субстанцію еслікарбазепіну ацетату розчиняють у відповідному органічному розчиннику, найчастіше у метанолі, після чого вимірюють оптичну густину отриманого розчину при аналітичній довжині хвилі. Для ESL максимум поглинання спостерігається при довжині хвилі 220 нм, що дозволяє проводити кількісне визначення в цьому максимумі.

Кількісний вміст визначають методом зовнішнього стандарту шляхом порівняння оптичної густини досліджуваного розчину та стандартного розчину еслікарбазепіну ацетату відомої концентрації. Для побудови калібрувальної залежності використовують серію стандартних розчинів у відповідному діапазоні концентрацій [45].

Перевагами УФ-спектрофотометрії є простота виконання, висока швидкість аналізу, доступність обладнання та низькі експлуатаційні витрати. Метод не потребує складної підготовки проб і може бути використаний для рутинного контролю кількісного вмісту субстанції або лікарських форм.

Водночас основним обмеженням УФ-спектрофотометрії є недостатня селективність, оскільки допоміжні речовини, домішки або продукти деградації можуть поглинати світло в аналогічній області спектра. Через це метод не придатний для контролю супутніх домішок та досліджень стабільності без попереднього хроматографічного розділення.

Таблиця 2.1

Аналітичні методи, що використовуються в контролі якості
еслікарбамазепіну ацетату

Метод визначення	Ціль використання	Переваги	Недоліки/ обмеження
FTIR	ідентифікація АФІ; кількісне визначення	швидкість; простота; малий об'єм зразка	Недостатня специфічність; не підходить для визначення домішок; не підходить для енантіомерної чистоти
NMR	Структурна ідентифікація; підтвердження чистоти; контроль ізомерів	Дає повну інформацію про структуру; виявляє деякі домішки; незамінний при розробці	Дуже дороге обладнання; складна інтерпретація; не використовується рутинно
ВЕРХ	підтвердження ідентичності; визначення супутніх домішок; кількісне визначення АФІ	Висока точність і селективність; можливість кількісного визначення домішок;	Складне обладнання; потреба в дорогих колонках (особливо хіральных)

Метод визначення	Ціль використання	Переваги	Недоліки/ обмеження
УФ-спектрофотометрія	Ідентифікація та кількісне визначення	Дешевий і простий метод	Низька селективність; не підходить для домішок; сильні інтерференції
LC-MS	Ідентифікація невідомих домішок, продукти деградації; метод розробки	Показує молекулярну масу і фрагментацію сполуки, що забезпечує швидкість і точність	Дороге обладнання; потрібен спеціаліст;
HPTLC	Скринінг домішок, прості аналізи	Дешевий; простий; багато зразків одночасно	Низька точність і чутливість; не для кількісного аналізу
ГХ (GC)	Залишкові розчинники	Висока чутливість до летких сполук; Добра відтворюваність	Не підходить для нелетких домішок, термолабільних і високомолекулярних сполук
Карл Фішер	Вміст води	Найточніший метод; висока селективність	Підходить для визначення лише вмісту вологи.
AAS	Елементні домішки (важкі метали)	Дуже чутливий	Дороге обладнання; складне обслуговування
Мікробіологічні методи	Мікробна чистота	Стандартні; прості	Використовується для визначення мікробіологічної чистоти.

Висновки до розділу 2

1. Встановлено, що високоефективна рідинна хроматографія є основним та найбільш інформативним методом контролю якості еслікарбазепіну ацетату, який забезпечує високу селективність, точність та відтворюваність результатів, дозволяє здійснювати кількісне визначення, контроль супутніх домішок, оцінку стабільності та енантімерної чистоти субстанції.

2. Показано, що спектроскопічні методи, зокрема УФ-спектрофотометрія та FTIR-спектроскопія, є ефективними для ідентифікації еслікарбазепіну ацетату та можуть використовуватися для кількісного визначення за наявності калібрувальної залежності, однак їх застосування обмежується недостатньою селективністю та неможливістю контролю супутніх домішок.

3. Узагальнення літературних даних показало, що для контролю якості еслікарбазепіну ацетату доцільно застосовувати комбінований підхід: хроматографічні методи (ВЕРХ) як основні для кількісного визначення та контролю домішок, і спектроскопічні методи - для ідентифікації і кількісного визначення. Відсутність фармакопейної монографії для еслікарбазепіну ацетату обумовлює необхідність обґрунтованого вибору аналітичних методик на основі їх аналітичних характеристик, що визначає актуальність подальшого порівняльного дослідження.

РОЗДІЛ 3

ПІДБІР АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ ЕСЛІКАРБАЗЕПІНУ АЦЕТАТУ В ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ З УРАХУВАННЯ ВАЛІДАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК, ЕКОНОМІЧНОСТІ ТА ЕКОЛОГІЧНОСТІ

3.1. Обґрунтування вибору методик

Під час розробки підходів до контролю якості еслікарбазепіну ацетату доцільно враховувати аналітичні підходи, застосовувані для його структурного попередника — карбамазепіну. Останній включений до Державної фармакопеї України, де чітко регламентовано вимоги до якості та методи контролю. Ідентифікацію карбамазепіну здійснюють за температурою плавлення та методом інфрачервоної спектроскопії, тоді як кількісне визначення та контроль супутніх домішок проводять методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [29].

Такий підхід відображає загальну тенденцію фармакопейного аналізу, яка полягає у використанні простих і швидких методів для ідентифікації (зокрема ІЧ-спектроскопії) у поєднанні з високоселективними хроматографічними методами для кількісного визначення та контролю домішок.

У сучасних дослідженнях фармацевтичного аналізу вибір аналітичної методики здійснюється не лише на основі валідаційних характеристик, але й з урахуванням економічних та екологічних критеріїв. Такий підхід відповідає концепції «*sustainable analytical chemistry*» («стійка аналітична хімія»), що передбачає оптимізацію методу за принципами ефективності, економічності та мінімального впливу на довкілля.

Як було встановлено у розділі 2, для еслікарбазепіну ацетату найбільш широко застосовуються хроматографічні та спектроскопічні методи, зокрема високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), інфрачервона спектроскопія

з перетворенням Фур'є (FTIR) та абсорбційна спектроскопія в ультрафіолетовому діапазоні (УФ-спектроскопія). ВЕРХ розглядається як “золотий стандарт” фармацевтичного аналізу, тоді як спектроскопічні методи — як більш прості та економічні альтернативи.

З урахуванням цього, для проведення порівняльного аналізу в межах даного дослідження було обрано три аналітичні методики:

- зворотнофазову ВЕРХ з УФ-детектуванням (RP-HPLC/UV) [41];
- FTIR-спектроскопію [44];
- УФ-спектроскопію [45].

Обрані методи охоплюють різні рівні аналітичної складності та забезпечують можливість оцінки компромісу між аналітичною ефективністю, економічною доцільністю та екологічністю.

RP-HPLC/UV є найбільш універсальним методом, який дозволяє одночасно здійснювати ідентифікацію, кількісне визначення та контроль домішок. Висока селективність досягається за рахунок розділення компонентів у хроматографічній колонці, що є критично важливим для аналізу складних матриць.

FTIR-спектроскопія базується на аналізі коливальних спектрів молекули і дозволяє однозначно ідентифікувати речовину за характерними смугами поглинання. Окрім цього, за наявності калібрувальної залежності, метод може бути використаний і для кількісного визначення.

УФ-спектроскопія, у свою чергу, є одним із найпростіших методів кількісного аналізу, що базується на вимірюванні оптичної густини розчинів. Однак її застосування обмежується недостатньою специфічністю, особливо у присутності домішок або допоміжних речовин.

Таким чином, обрані методики дозволяють здійснити комплексну оцінку з позицій:

- аналітичної ефективності;
- економічної доцільності;
- екологічної безпечності;

- відповідності сучасним вимогам “зеленої аналітичної хімії”.

3.2. Аналітична ефективність досліджуваних методик

Валідаційні характеристики аналітичних методик є одним із ключових критеріїв оцінки їх придатності для контролю якості фармацевтичних субстанцій. Відповідно до вимог ICH Q2(R2), основними параметрами валідації є специфічність, лінійність, точність, прецизійність, межа виявлення (LOD), межа кількісного визначення (LOQ) та робастність.

У межах даного дослідження оцінювали три аналітичні підходи — RP-HPLC/UV, FTIR-спектроскопію та УФ-спектрофотометрію — з позицій їх аналітичної ефективності та придатності до рутинного контролю якості еслікарбазепіну ацетату в субстанції і в складі лікарських засобів.

Метод RP-HPLC/UV характеризується найвищою специфічністю серед досліджуваних підходів завдяки попередньому хроматографічному розділенню компонентів суміші. У роботі [41] показано, що метод забезпечує ефективне розділення еслікарбазепіну ацетату та чотирьох супутніх домішок (лікарбазепін, окскарбазепін, карбамазепін та гідроксидезамід) протягом приблизно 10 хв. Методика продемонструвала добру лінійність, точність і прецизійність, а також здатність виявляти продукти деградації в умовах форсованого розкладу. Для енантіомерного аналізу методом HPLC-UV межа кількісного визначення (LOQ) для (R)-енантіомеру становила близько 0,1% від концентрації основного (S)-енантіомеру при концентрації зразка 1 мг/мл [39]. Точність кількісного визначення ESL у таблетках методом RP-HPLC становила 99,17% [36], що свідчить про високу достовірність результатів.

FTIR-спектроскопія демонструє високу специфічність при ідентифікації субстанції завдяки характерному спектральному профілю молекули. У роботі [44] для кількісного визначення ESL використовували характеристичну смугу карбонільної групи при 1726 см^{-1} . Методика характеризувалася доброю відтворюваністю та лінійною залежністю між інтенсивністю поглинання і

концентрацією речовини. Основними перевагами FTIR є швидкість аналізу, мінімальна пробопідготовка та практично повна відсутність органічних розчинників. Однак чутливість FTIR-методу поступається хроматографічним методам, а кількісні результати можуть залежати від фізичного стану зразка та умов реєстрації спектра.

УФ-спектрофотометрія характеризується доброю лінійністю у відповідному діапазоні концентрацій та високою швидкістю виконання аналізу. Згідно з даними [45], максимальне поглинання еслікарбазепіну ацетату спостерігається при довжині хвилі 220 нм. Методика забезпечувала прийнятні показники точності та прецизійності для кількісного визначення субстанції у чистому вигляді та лікарських формах. Водночас специфічність УФ-методу є нижчою порівняно з RP-HPLC/UV через можливість спектральних інтерференцій з боку домішок або допоміжних речовин, що обмежує застосування методу для вивчення стабільності та контролю супровідних домішок.

3.3. Економічна оцінка аналітичних методик

У межах даного дослідження економічна оцінка аналітичних методик здійснювалась із використанням спрощеної моделі прямого калькулювання витрат, яка враховує вартість реактивів, стандартних зразків, витратних матеріалів, а також умовні витрати на експлуатацію аналітичного обладнання. Такий підхід широко застосовується для порівняльного аналізу методик у фармацевтичних дослідженнях.

Для економічної оцінки методик було враховано прямі витрати на реактиви, стандартні зразки, витратні матеріали, хроматографічну колонку та умовну вартість експлуатації обладнання. Основою для розрахунку обрано методику RP-HPLC/UV, описану для одночасного кількісного визначення еслікарбазепіну ацетату та контролю домішок із використанням рухомої фази

0,1% H_3PO_4 : метанол : ацетонітрил у співвідношенні 500:250:250, швидкості потоку 1,5 мл/хв і часу аналізу близько 10 хв .

Для розрахунку використано актуальні відкриті ціни: ацетонітрил Sigma-Aldrich HPLC grade — 262 USD/1 л, метанол Sigma-Aldrich HPLC grade — 85 USD/1 л, еслікарбазепіну ацетат USP Reference Standard — 591 USD/100 мг. Хроматографічну колонку Inertsil ODS-3V 150 × 4,6 мм, 5 мкм оцінено за ціною 754 USD. Для перерахунку на гривню використано курс близько 43,96 грн/USD станом на 1 травня 2026 р.

Розрахункова модель

Вартість однієї аналітичної серії розраховували за формулою:

$$C = C_{\text{розч.}} + C_{\text{ст.}} + C_{\text{свitr.}} + C_{\text{скол.}} + C_{\text{собл.}}$$

де: $C_{\text{розч.}}$ — вартість розчинників;

$C_{\text{ст.}}$ — вартість стандартного зразка;

$C_{\text{свitr.}}$ — вартість віал, фільтрів, мембран;

$C_{\text{скол.}}$ — частка вартості хроматографічної колонки;

$C_{\text{собл.}}$ — умовна вартість експлуатації хроматографа.

Слід зазначити, що запропонована модель має певні обмеження, оскільки не враховує повну амортизацію обладнання, витрати на калібрування, оплату праці персоналу та інші непрямі витрати. Однак для цілей порівняльного аналізу методик така модель є достатньо інформативною та дозволяє об'єктивно оцінити відносну економічну ефективність різних аналітичних підходів.

Для однієї аналітичної серії прийнято: 15 ін'єкцій: бланк, стандартні розчини, випробовувані розчини, повторні ін'єкції для оцінки прецизійності та прийнятності системи.

Тривалість однієї ін'єкції з урахуванням промивання та стабілізації системи прийнято як 15 хв.

Загальний час роботи хроматографа:

$$15 \text{ ін'єкцій} \times 15 \text{ хв} = 225 \text{ хв} = 3,75 \text{ год.}$$

Об'єм рухомої фази:

$$1,5 \text{ мл/хв} \times 225 \text{ хв} = 337,5 \text{ мл}$$

Оскільки співвідношення рухомої фази становить 500:250:250, на одну серію необхідно:

- 0,1% H_3PO_4 — 168,75 мл;
- метанол — 84,38 мл;
- ацетонітрил — 84,38 мл.

Експлуатаційні витрати включають:

- електроенергію;
- технічне обслуговування;
- умовну амортизацію обладнання.

Таблиця 3.1

Розрахунок вартості RP-HPLC/UV методики

Стаття витрат	Розрахунок	Вартість, грн
Ацетонітрил	$84,38 \text{ мл} \times 262 \text{ USD}/1000 \text{ мл} \times 43,96$	≈ 973
Метанол	$84,38 \text{ мл} \times 85 \text{ USD}/1000 \text{ мл} \times 43,96$	≈ 315
Фосфорна кислота	витрата мінімальна, орієнтовно	$\approx 5-10$
СЗ еслікарбазепіну ацетат	10 мг із флакону 100 мг	≈ 2598
Віали, мембрани, фільтри	орієнтовно на серію	$\approx 300-500$
Колонка Inertsil ODS-3V	$754 \text{ USD} / 1000 \text{ ін'єкцій} \times 15 \text{ ін'єкцій} \times 43,96$	≈ 497
Експлуатація хроматографа	$3,75 \text{ год} \times 250-300 \text{ грн/год}$	$\approx 938-1125$
Вартість аналізу		$\approx 5626-6020$

Аналіз структури витрат (табл. 3.1.) свідчить, що основними факторами, які формують високу собівартість методу RP-HPLC/UV, є використання органічних розчинників HPLC-чистоти, висока вартість стандартного зразка, а також витрати, пов'язані з ресурсом хроматографічної колонки та тривалістю роботи обладнання. Важливим фактором є також необхідність

забезпечення стабільності хроматографічної системи, що збільшує загальний час аналізу.

FTIR-спектроскопія є практично безреагентною методикою, особливо при використанні ATR-режиму. Основні витрати пов'язані з використанням стандартної речовини та мінімальними витратними матеріалами (табл. 3.2).

Вихідні припущення

- використання ATR (без таблеток KBr)
- стандарт — той самий (USP RS)

Таблиця 3.2

Розрахунок вартості методики FTIR-спектроскопії

Стаття витрат	Розрахунок	Вартість, грн
СЗ еслікарбазепіну ацетат	$2 \text{ мг} \times 5,91 \text{ USD} \times 43,96$	≈ 519
Витратні матеріали	серветки, спирт для очищення ATR-кристалу, лабораторний посуд	50–100
Експлуатація FTIR	час аналізу: ~ 1 хв/зразок загальний час: ~ 20 хв (з урахуванням підготовки) $0,5 \text{ год} \times 150 \text{ грн/год}$	75
Вартість аналізу		$\approx 644-694$

Зниження витрат на стандартну речовину у FTIR-методиці зумовлене відсутністю необхідності приготування серії розчинів, оскільки аналіз може проводитися безпосередньо для твердої субстанції або з мінімальною підготовкою зразка.

УФ-методика займає проміжне положення між ВЕРХ і FTIR за рівнем економічних витрат. З одного боку, вона не потребує складного та дорогого хроматографічного обладнання і значних об'ємів органічних розчинників, як у випадку ВЕРХ, а з іншого — передбачає використання розчинників і стандартних зразків, що зумовлює вищу вартість порівняно з FTIR-аналізом.

Для забезпечення коректності порівняння з іншими аналітичними методиками розрахунок вартості УФ-аналізу проведено для умовної

аналітичної серії, що включає 15 вимірювань, які охоплюють визначення оптичної густини стандартних розчинів, досліджуваних зразків, а також повторні вимірювання для оцінки прецизійності методу.

Для проведення аналітичної серії необхідно приготування калібрувальних розчинів та досліджуваних зразків, що потребує використання стандартної речовини. У межах даного розрахунку прийнято витрату стандарту на рівні близько 5 мг на серію, що відповідає типовим умовам спектрофотометричного аналізу.

Для розрахунку прийнято витрату розчинника на рівні близько 200 мл на одну аналітичну серію, що включає приготування калібрувальних розчинів, промивання посуду та допоміжні операції.

При використанні метанолу (Sigma-Aldrich, HPLC grade) із ціною близько 85 USD за 1 літр, вартість становить:

$$0,2 \text{ л} \times 85 \text{ USD} \times 43,96 \text{ грн/USD} = \approx 748 \text{ грн}$$

Таким чином, витрати на розчинники формують значну частину загальної вартості УФ-аналізу (табл. 3.3).

Таблиця 3.1

Розрахунок вартості УФ-спектрофотометричної методики

Стаття витрат	Розрахунок	Вартість, грн
Метанол (розчинник)	$0,2 \text{ л} \times 85 \text{ USD/л} \times 43,96$	≈ 748
СЗ еслікарбазепіну ацетат	$5 \text{ мг} \times 5,91 \text{ USD} \times 43,96$	≈ 1298
Витратні матеріали	Кварцові кювети (з урахуванням їх багаторазового використання враховується лише умовна частка зносу); фільтрувальні мембрани; лабораторний посуд (мірні колби, піпетки); допоміжні матеріали	100-200
Експлуатація спектрофотометра	100 грн/год	≈ 100
Вартість аналізу		$\approx 2246\text{--}2346$

Аналіз структури витрат показує, що основними складовими вартості УФ-спектрофотометричного аналізу є витрати на стандартний зразок та органічні розчинники, частка яких у загальній собівартості перевищує 80%. На відміну від ВЕРХ, відсутні витрати на колонку та значні експлуатаційні витрати, що суттєво знижує загальну вартість методу.

3.3. Оцінка екологічності аналітичних методик

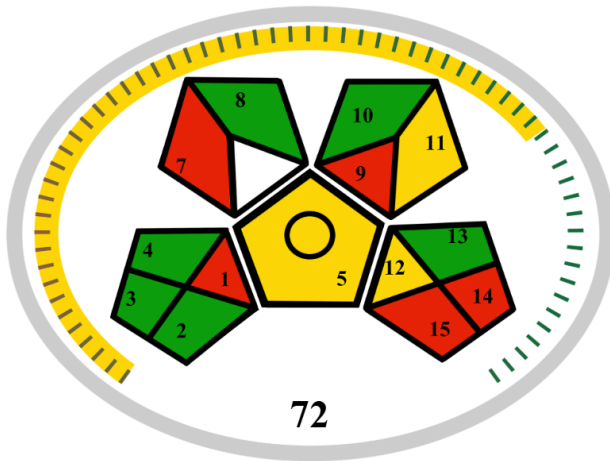
У сучасних умовах розвитку фармацевтичного аналізу особливої актуальності набуває концепція “зеленої аналітичної хімії” (Green Analytical Chemistry, GAC), яка передбачає мінімізацію використання токсичних реагентів, зменшення об’ємів відходів, енергоспоживання та впливу аналітичних процедур на довкілля [50–56].

Основою зеленої аналітичної хімії є 12 принципів, сформульованих А. Gałuszka та співавторами, які адаптують загальні принципи зеленої хімії до аналітичної практики [57]. До ключових положень належать: зменшення кількості зразків і реагентів, відмова від токсичних розчинників, скорочення енергоспоживання та інтеграція методів аналізу.

Для кількісної оцінки екологічності аналітичних методик у сучасній літературі використовуються такі підходи:

- Analytical Eco-Scale — напівкількісна шкала, що базується на штрафних балах за використання небезпечних реагентів та ресурсів [50];
- MoGAPI (Modified Green Analytical Procedure Index) — візуальна система оцінки, що враховує всі етапи аналітичного процесу [51];
- AGREE (Analytical GREEnness metric approach) — інтегральний підхід, який оцінює відповідність 12 принципам зеленої аналітичної хімії [52].

Застосування зазначених підходів дозволяє провести комплексну оцінку екологічності аналітичних методик для визначення еслікарбазепіну ацетату.

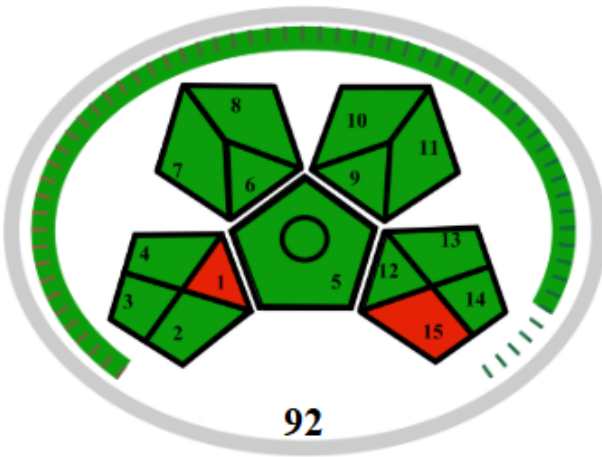


а



б

Рисунок 3.1. Бали оцінювання MoGAPI (а) та AGREE (б) для RP-HPLC/UV методики



а



б

Рисунок 3.2. Бали оцінювання MoGAPI (а) та AGREE (б) для визначення еслікарбамазепіну ацетату за методом FTIR-спектроскопії

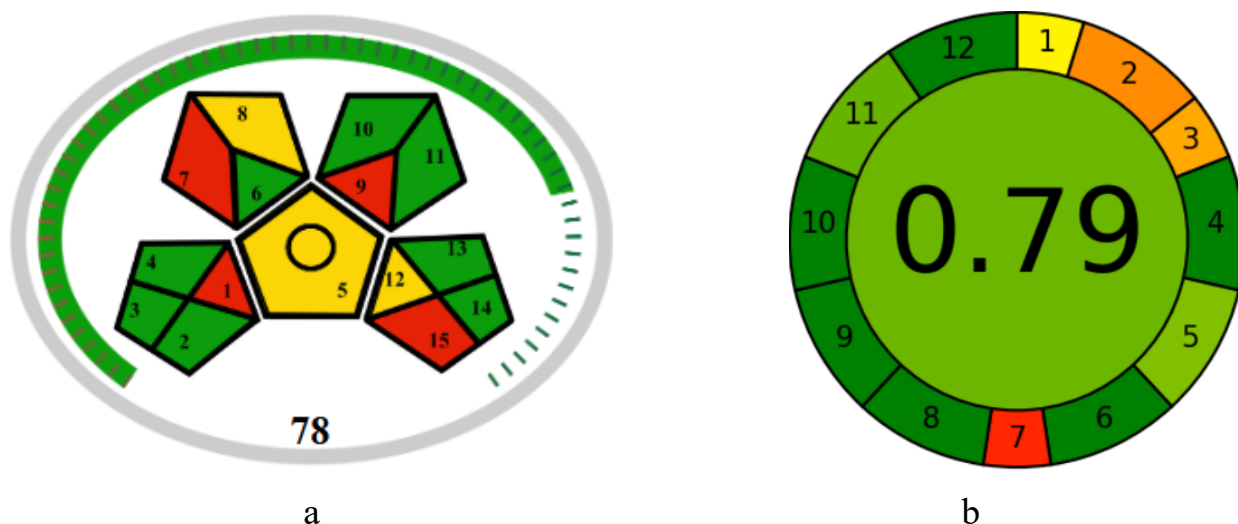


Рисунок 3.3. Бали оцінювання MoGAPI (а) та AGREE (б) методики абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій ділянці

У результаті оцінювання аналітичних методик за допомогою інструментів AGREE та MoGAPI не встановлено суттєві відмінності між досліджуваними підходами з позицій «зеленої» аналітичної хімії та загальної екологічної ефективності.

Для методики RP-HPLC/UV отримано значення MoGAPI 72 балів та AGREE 0,72 (рис. 3.1). Отримані результати свідчать, що метод характеризується задовільним рівнем екологічності, однак поступається спектроскопічним методам через значне використання органічних розчинників, необхідність застосування хроматографічної колонки, високе енергоспоживання та утворення значної кількості хімічних відходів. Незважаючи на це, RP-HPLC/UV забезпечує високу селективність, можливість ідентифікації, контролю домішок і кількісного визначення, що обґрунтовує його статус «золотого стандарту» у фармацевтичному аналізі.

Найкращі показники екологічності були отримані для FTIR-спектроскопії: MoGAPI становив 92 бали, а AGREE — 0,92 (рис. 3.2). Такі результати свідчать про дуже високий рівень відповідності принципам «зеленої» аналітичної хімії. Висока оцінка пояснюється практично повною відсутністю розчинників, мінімальною пробопідготовкою, низьким

енергоспоживанням та незначним утворенням відходів. Крім того, FTIR-метод характеризується швидкістю виконання аналізу та можливістю проведення дослідження безпосередньо для субстанції та лікарського засобу, що додатково знижує екологічне навантаження.

Для УФ-спектрофотометрії отримано значення: MoGAPI — 78 балів та AGREE — 0,79 (рис. 3.3). Це свідчить про достатньо високий рівень екологічності методики порівняно з хроматографічними підходами. Метод не потребує складного обладнання та характеризується відносно низьким енергоспоживанням, однак використання органічних розчинників під час приготування розчинів знижує його «зелений» профіль порівняно з FTIR-спектроскопією. Разом із тим УФ-спектрофотометрія залишається простою, швидкою та економічно доступною методикою для рутинного кількісного аналізу.

Отримані результати підтверджують, що спектроскопічні методи є більш екологічно безпечними та економічно доцільними для рутинного аналізу, тоді як RP-HPLC/UV, незважаючи на нижчі «зелені» показники, залишається найбільш універсальним і селективним методом контролю якості еслікарбазепіну ацетату, з урахуванням можливості визначення його оптичної чистоти.

Висновки до розділу 3

1. У результаті проведеного порівняльного аналізу встановлено, що RP-HPLC/UV, FTIR-спектроскопія та УФ-спектрофотометрія суттєво відрізняються за рівнем аналітичної ефективності, економічності та екологічності, що визначає доцільність їх використання для різних завдань контролю якості еслікарбазепіну ацетату в субстанції та лікарських засобах.

2. Показано, що метод RP-HPLC/UV характеризується найвищою селективністю, точністю та універсальністю, забезпечує можливість одночасного кількісного визначення еслікарбазепіну ацетату, контролю супровідних домішок, продуктів деградації та енантіомерної чистоти.

Методика продемонструвала високі валідаційні характеристики, зокрема точність 99,17% та можливість визначення (R)-енантіомеру на рівні близько 0,1% від основного (S)-енантіомеру.

3. FTIR-спектроскопія є найбільш екологічно безпечною методикою серед досліджуваних підходів. За результатами оцінювання показники AGREE та MoGAPI для FTIR становили 0,92 та 92 відповідно, що свідчить про високий рівень відповідності принципам «зеленої» аналітичної хімії. Метод характеризується мінімальною пробопідготовкою, практично повною відсутністю органічних розчинників та високою швидкістю виконання ідентифікації сполуки.

4. УФ-спектрофотометрія є простим, швидким та економічно доступним методом кількісного визначення еслікарбазепіну ацетату. Методика характеризується прийнятними показниками лінійності, точності та прецизійності, однак поступається RP-HPLC/UV за специфічністю через можливість спектральних інтерференцій з боку домішок та допоміжних речовин.

5. Економічна оцінка підтвердила, що найбільш витратною є RP-HPLC/UV методика через високу вартість хроматографічного обладнання, колонок, органічних розчинників та експлуатаційних витрат. Спектроскопічні методи характеризуються значно нижчими витратами та простішим виконанням.

6. Таким чином, встановлено, що вибір аналітичної методики для контролю якості еслікарбазепіну ацетату повинен здійснюватися з урахуванням цілей аналізу. RP-HPLC/UV доцільно використовувати для повного фармакопейного контролю якості та аналізу домішок, тоді як FTIR-спектроскопія та УФ-спектрофотометрія можуть застосовуватись для швидкого рутинного контролю та ідентифікації субстанції.

ВИСНОВКИ

У кваліфікаційній роботі проведено узагальнення сучасних підходів до контролю якості еслікарбазепіну ацетату в фармацевтичних препаратах та виконано порівняльний аналіз аналітичних методик, що застосовуються для його визначення.

1. Узагальнено літературні дані щодо фармакологічних властивостей, механізму дії, хімічної структури та фізико-хімічних характеристик еслікарбазепіну ацетату. Встановлено, що лікарський засіб належить до похідних дибензазепіну та застосовується як сучасний протиепілептичний засіб для лікування фокальних нападів.

2. Показано, що контроль якості еслікарбазепіну ацетату здійснюється переважно за допомогою хроматографічних та спектрофотометричних методів. Найбільш інформативним методом є високоефективна рідинна хроматографія, яка забезпечує кількісне визначення, контроль супутніх домішок, продуктів деградації та енантіомерної чистоти субстанції.

3. Встановлено, що спектроскопічні методи — FTIR-спектроскопія та УФ-спектрофотометрія — характеризуються простотою виконання, високою швидкістю аналізу та нижчими експлуатаційними витратами, однак поступаються хроматографічним методам за селективністю та можливістю контролю домішок.

4. Проведено порівняльний аналіз методик RP-HPLC/UV, FTIR-спектроскопії та УФ-спектрофотометрії за валідаційними характеристиками. Встановлено, що RP-HPLC/UV характеризується найвищою селективністю, точністю та універсальністю, забезпечує можливість одночасного кількісного визначення еслікарбазепіну ацетату, контролю супровідних домішок, продуктів деградації та енантіомерної чистоти.

5. Виконано економічну оцінку досліджуваних методик. Показано, що RP-HPLC/UV є найбільш витратним методом через значне використання

органічних розчинників, високу вартість колонок та експлуатації обладнання. FTIR-спектроскопія та УФ-спектрофотометрія є економічно більш доступними для рутинного аналізу.

6. Проведено оцінювання екологічності аналітичних методик із використанням інструментів AGREE та MoGAPI. Встановлено, що FTIR-спектроскопія має найкращий «зелений» профіль (AGREE = 0,92; MoGAPI = 92), УФ-спектрофотометрія займає проміжне положення (AGREE = 0,79; MoGAPI = 78), а RP-HPLC/UV характеризується нижчими показниками екологічності (AGREE = 0,72; MoGAPI = 72).

7. Обґрунтовано доцільність комбінованого підходу до контролю якості еслікарбазепіну ацетату, який передбачає використання RP-HPLC/UV як основного методу фармакопейного аналізу та спектроскопічних методів - як швидких, економічних і екологічно безпечних підходів для рутинного контролю субстанції та лікарських засобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Guerreiro C. A. M. Epilepsy: Is There Hope? *Indian Journal of Medical Research*. 2016. Vol. 144(5). P. 657–660. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1051_16.
2. Epilepsy / World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (Date of access: 04.11.2025).
3. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 / GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. *Lancet Neurology*. 2024. Vol. 23(4). P. 344–381. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3.
4. Столетов Ю. В. Протиепілептичні препарати. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/998/protiepileptichni-preparati> (дата звернення: 04.11.2025).
5. Мамчур В. Й., Опришко В. І., Нефьодов О. О. Сучасний погляд на фармакологію протиепілептичних засобів. *Одеський медичний журнал*. 2006. № 1(93). С. 85–95.
6. Updated classification of epileptic seizures: position paper of the International League Against Epilepsy / S. Beniczky et al. *Epilepsia*. 2025. Vol. 66. P. 1804–1823. DOI: 10.1111/epi.18338.
7. 5 Treating epileptic seizures in children, young people and adults / National Institute for Health and Care Excellence (NICE). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/chapter/5-Treating-epileptic-seizures-in-children-young-people-and-adults#absence-seizures> (Date of access: 04.03.2026).
8. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of epilepsy: electromagnetic stimulation-mediated neuromodulation therapy and new technologies / D. Jiao et al. *Neural Regeneration Research*. 2025. Vol. 20(4). P. 917–935. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-23-01444.
9. Rang and Dale's Pharmacology / H. P. Rang et al. 8th ed. Edinburgh : Elsevier, 2016. 808 p.

10. Schwarz A., Strakos C., Weihrich R. A brief review on carbamazepine – history, pharmacological properties and environmental impact. *Insights in Chemistry Biochemistry*. 2021. Vol. 1(4). DOI: 10.33552/ICBC.2021.01.000519.
11. Galiana G. L., Gauthier A. C., Mattson R. H. Eslicarbazepine acetate: a new improvement on a classic drug family for the treatment of partial-onset seizures. *Drugs in R&D*. 2017. Vol. 17. P. 329–339. DOI: 10.1007/s40268-017-0197-5.
12. Eslicarbazepine acetate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy / X. C. Chang et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. Vol. 6(6). P. CD008907. DOI: 10.1002/14651858.CD008907.pub4.
13. Alcántara Montero A., Sánchez Carnerero C. I. Eslicarbazepine acetate for neuropathic pain, headache, and cranial neuralgia: Evidence and experience. *Neurologia*. 2019. Vol. 34(6). P. 386–395. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.11.009.
14. Eslicarbazepine acetate for trigeminal neuralgia / A. Sanchez-Larsen et al. *Neurologia*. 2020. Vol. 35(9). P. 669–670. DOI: 10.1016/j.nrl.2019.10.001.
15. Eslicarbazepine acetate exposure in pregnant women with epilepsy / R. Costa et al. *Seizure*. 2018. Vol. 58. P. 72–74. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.04.007.
16. Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy / X. C. Chang et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 10(10). P. CD008907. DOI: 10.1002/14651858.CD008907.pub3.
17. Gierbolini J., Giarratano M., Benbadis S. R. Carbamazepine-related antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy – a comparative review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 17. P. 885–888. DOI: 10.1517/14656566.2016.1168399.
18. Almeida L., Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate (BIA 2-093). *Neurotherapeutics*. 2007. Vol. 4(1). P. 88–96. DOI: 10.1016/j.nurt.2006.11.008.
19. Adjunctive Eslicarbazepine Acetate in pediatric patients with focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis / S. Lattanzi et al. *CNS Drugs*. 2018. Vol. 32(3). P. 189–196. DOI: 10.1007/s40263-018-0506-4.

20. Eslicarbazepine acetate: its effectiveness as adjunctive therapy in clinical trials and open studies / S. D. Shorvon et al. *Journal of Neurology*. 2017. Vol. 264(3). P. 421–431. DOI: 10.1007/s00415-016-8338-2.

21. Marín G. M., Gutiérrez Á. Á. M. Eslicarbazepine acetate as therapy in hemifacial spasm. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022. Vol. 37(3). P. 229–231. DOI: 10.1016/j.nrl.2021.05.004.

22. Enantioselective HPLC-UV method for determination of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) and its metabolites in human plasma / G. Alves et al. *Biomedical Chromatography*. 2007. Vol. 21(11). P. 1127–1134. DOI: 10.1002/bmc.858.

23. A chiral HPLC-UV method for the quantification of dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide derivatives in mouse plasma and brain tissue: eslicarbazepine acetate, carbamazepine and main metabolites / A. Fortuna et al. *Journal of Separation Science*. 2011. Vol. 34(12). P. 1391–1401. DOI: 10.1002/jssc.201100099.

24. Highly efficient, selective, sensitive and stability indicating RP-HPLC-UV method for the quantitative determination of potential impurities and characterization of four novel impurities in eslicarbazepine acetate active pharmaceutical ingredient by LC/ESI-IT/MS/MS / S. Thomas et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2012. Vol. 61. P. 165–175. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.11.024.

25. da Silva J. D., Cabral L. M., de Sousa V. P. Stability indicating methods for determination of third generation antiepileptic drugs and their related substances. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*. 2022. Vol. 52(7). P. 1524–1536. DOI: 10.1080/10408347.2021.1890544.

26. Micellar HPLC method for the simultaneous determination of three anticonvulsant drugs in dosage forms and biological fluids. Application to dissolution-rate testing / F. Belal et al. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2018. Vol. 76(3). P. 172–186. DOI: 10.1016/j.pharma.2018.02.003.

27. Farouk F., ElKady E. F., Azzazy H. M. E. Simultaneous UPLC-MS/MS determination of antiepileptic agents for dose adjustment. *Biomedical Chromatography*. 2017. Vol. 31(7). DOI: 10.1002/bmc.3921.
28. Optimization and development of a green high performance liquid chromatography method for determination of 8 anti-epileptic drugs and 2 active metabolites in human serum assessed using AGREE, AGREEprep, GAPI and BAGI / X. H. Peng et al. *Analytical Methods*. 2025. Vol. 17(22). P. 4646–4656. DOI: 10.1039/D5AY00506J.
29. Enantioselective assay for therapeutic drug monitoring of eslicarbazepine acetate: no interference with carbamazepine and its metabolites / G. Alves et al. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2010. Vol. 32(4). P. 512–516. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181e5c855.
30. McCormack P. L., Robinson D. M. Eslicarbazepine acetate. *CNS Drugs*. 2009. Vol. 23(1). P. 71–79. DOI: 10.2165/0023210-200923010-00005.
31. Eslicarbazepine acetate. *ChemicalBook*. URL: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB32490796.htm (Date of access: 02.12.2025).
32. Ептаза. *Ліки Контроль*. URL: [https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?\[35558\]](https://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/?[35558]) (дата звернення: 02.12.2025).
33. CHMP assessment report. London : European Medicines Agency, 2009. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/exalief-epar-public-assessment-report_en.pdf (Date of access: 19.03.2026).
34. Хроматографічні методи: класифікація, принципи та практичне застосування / Т. А. Рижкова та ін. *Annals of Mechnikov Institute*. 2010. Vol. 4. P. 26–34.
35. What Is HPLC System / Scitek Global. URL: <https://www.scitekglobal.com/what-is-hplc.html> (Date of access: 08.03.2026).

36. Thacker S., Patel D. RP-HPLC method development and validation for eslicarbazepine acetate in API. *International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical Bio Sciences*. 2012. Vol. 2(2). P. 84–94.

37. Highly efficient, selective, sensitive and stability indicating RP-HPLC–UV method for the quantitative determination of potential impurities and characterization of four novel impurities in eslicarbazepine acetate active pharmaceutical ingredient by LC/ESI-IT/MS/MS / S. Thomas et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2012. Vol. 61. P. 165–175. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.11.024.

38. Stability indicating HPLC method for the determination of eslicarbazepine acetate and its impurities in bulk drugs and pharmaceutical dosage forms / M. Srinivas et al. *Journal of Liquid Chromatography Related Technologies*. 2012. Vol. 35. P. 1550–1564. DOI: 10.1080/10826076.2011.619043.

39. Mone M. K., Chandrasekhar K. B. Development of liquid chromatographic enantiomer separation methods and validation for the estimation of (R)-enantiomer in eslicarbazepine acetate. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2011. Vol. 54. P. 248–251. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.08.015.

40. Identification of metabolic pathways involved in the biotransformation of eslicarbazepine acetate using UPLC-MS/MS, human microsomal enzymes and in silico studies / A. Husain et al. *Journal of King Saud University – Science*. 2021. Vol. 33. P. 101281. DOI: 10.1016/j.jksus.2020.101281.

41. Kallam S. R., Srikanth J., Prakash V. K. Development and validation of an RP-HPLC method for related substance and quantitative estimation of eslicarbazepine acetate in bulk drug and pharmaceutical dosage form. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2015. Vol. 10(6). P. 155–162.

42. Gas chromatography. *ScienceDirect*. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/gas-chromatography> (Date of access: 05.03.2026).

43. B'Hymer C. Residual solvent testing: A review of gas-chromatographic and alternative techniques. *Pharmaceutical Research*. 2003. Vol. 20. P. 337–344. DOI: 10.1023/A:1022693516409.

44. Eslicarbazepine acetate and tablet formulations. URL: <https://www.scribd.com/document/389834019/Eslicarbazepine-Acetate-and-Tablet-Formulations> (Date of access: 04.12.2025).

45. Patel D. K., Patel N. J., Patel S. K. Development and Validation of UV spectrophotometric method for estimation of eslicarbazepine acetate in bulk and pharmaceutical dosage form. *International Journal of PharmTech Research*. 2013. Vol. 5(3). P. 1208–1212.

46. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

47. ICH Q2(R2). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. International Council for Harmonisation, 2023. 25 p.

48. The United States Pharmacopeia 2020 (USP 43) and The National Formulary (NF 38). URL: <http://182.160.97.198:8080/xmlui/handle/123456789/1493> (Date of access: 04.12.2025).

49. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2023.

50. Analytical Eco-Scale for assessing the greenness of analytical procedures / A. Gałuszka et al. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2012. Vol. 37. P. 61–72. DOI: 10.1016/j.trac.2012.03.013.

51. Mansour F. R., Płotka-Wasyłka J., Locatelli M. Modified GAPI (MoGAPI) Tool and Software for the Assessment of Method Greenness: Case Studies and Applications. *Analytica*. 2024. Vol. 5(3). P. 451-457. DOI:10.3390/analytica5030030.

52. Pena-Pereira F., Wojnowski W., Tobiszewski M. AGREE—Analytical GREENness metric approach and software. *Analytical Chemistry*. 2020. Vol. 92. P. 10076–10082. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c01887.

53. Green Chemistry Metrics with Special Reference to Green Analytical Chemistry / M. Tobiszewski et al. *Molecules*. 2015. Vol. 20. P. 10928–10946. DOI: 10.3390/molecules200610928.

54. Anastas P. T., Warner J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. New York : Oxford University Press, 1998. 135 p.

55. Koel M., Kaljurand M. Application of the principles of green chemistry in analytical chemistry. *Pure and Applied Chemistry*. 2006. Vol. 78. P. 1993–2002. DOI: 10.1351/pac200678111993.

56. Armenta S., Garrigues S., de la Guardia M. Green Analytical Chemistry. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2008. Vol. 27. P. 497–511. DOI: 10.1016/j.trac.2008.05.003.

57. Gałuszka A., Migaszewski Z., Namieśnik J. The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2013. Vol. 50. P. 78–84. DOI: 10.1016/j.trac.2013.04.010.

ДОДАТКИ



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГРАМОТА

нагороджується

ХОРОШУН Микола

за участь у секційному засіданні студентського наукового
товариства кафедри
фармацевтичної хімії

**XXXII МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ
МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»**

Ректор закладу
вищої освіти



Олександр КУХТЕНКО

15 квітня 2026 р. м. Ужгород



Кваліфікаційну роботу захищено

в Екзаменаційній комісії

«15» червня 2026 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /