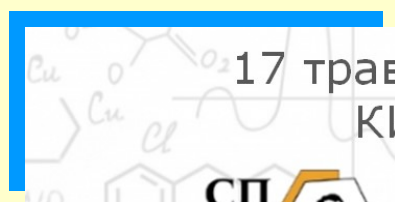


Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Хімічний факультет

## Тези доповідей

**XXV Міжнародна конференція  
студентів, аспірантів та молодих вчених  
«Сучасні проблеми хімії»**



**Київ, 15-17 травня 2024 р.**

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Хімічний факультет

---

## **ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ**

XXV Міжнародної конференції студентів, аспірантів

та молодих вчених

«СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ХІМІЇ»

## **Book of abstracts**

XXV International Conference for Students, PhD Students

and Young Scientists

«MODERN CHEMISTRY PROBLEMS»

**Київ, 15-17 травня 2024 р.**

## ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ КОМІТЕТ КОНФЕРЕНЦІЇ

### Голова оргкомітету:

*Воловенко Юліан Михайлович* - декан хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка, д.х.н., професор.

### Співголови оргкомітету:

*Куцєвол Наталія Володимирівна* - заступник декана хімічного факультету, д.х.н., провідний науковий співробітник;

*Усенко Наталія Ігорівна* - заступник декана хімічного факультету, к.х.н., доцент.

### Члени оргкомітету:

*Лампека Ростислав Дмитрович* - завідувач кафедри неорганічної хімії, д.х.н., професор;

*Савченко Ірина Олександрівна* - завідувач кафедри хімії високо-молекулярних сполук, д.х.н., професор;

*Тананайко Оксана Юріївна* - завідувач кафедри аналітичної хімії, д.х.н., доцент;

*Григоренко Олександр Олегович* – завідувач кафедри органічної хімії, д.х.н., доцент;

*Фрицький Ігор Олегович* – завідувач кафедри фізичної хімії, д.х.н., професор;

### Секретар оргкомітету:

*Лисенко Олена Миколаївна* - доцент кафедри аналітичної хімії, к.х.н.

### Відповідальні за роботу секцій:

#### «Аналітична хімія»

*Коржан Людмила Петрівна* - аспірантка кафедри аналітичної хімії,

*Шабелько Андрій Русланович* - аспірант кафедри аналітичної хімії,

#### «Неорганічна хімія»

*Струтинська Наталія Юріївна* - асистент кафедри неорганічної хімії, д.х.н.

*Виноградов Олександр Сергійович* - завідувач навчальної лабораторії фізико-хімічних методів дослідження кафедри неорганічної хімії, м.н.с., - к.х.н., (технічний супровід)

#### «Органічна хімія»

*Ващенко Богдан Вікторович* - асистент кафедри органічної хімії

#### «Фізична хімія»

*Середюк Максим Леонідович* - старший науковий співробітник, к.х.н.

#### «Хімія високомолекулярних сполук»

*Парцєвська Софія Василівна* - асистент кафедри ВМС, к.х.н.

## АНАЛІТИЧНА ХІМІЯ

## РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АЗИЛСАРТАНУ МЕДОКСОМІЛУ МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Гікал Г.О., Сиротчук О.А., Глушаченко О.О.

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,  
01601, Київ, бульвар. Т. Шевченка, 13; [kancnmu@nmu.ua](mailto:kancnmu@nmu.ua)

<sup>2</sup>ДП “Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції”,  
04503, Київ, вул. Кудрявська 10-Г.

**Актуальність.** Азилсартан медоксоміл є сучасним препаратом із групи антагоністів рецепторів ангіотензину II. Оскільки, цей лікарський засіб є відносно новий в клінічній практиці, для контролю якості відсутні офіційні методики кількісного визначення, зокрема в провідних фармакопеех світу. Тому розробка методик є актуальним питанням. Також, враховуючи світові тенденції до «зеленої» хімії, є запит на розробку екологічно безпечних методик без використання токсичних реактивів. Таким критерієм відповідає використання етанолу як компоненту рухомої фази.

**Мета роботи:** розробити та валідувати методику кількісного визначення азилсартану медоксомілу методом вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням етанолу в якості рухомої фази.

**Методи дослідження:** роботу виконано на рідинному хроматографі Agilent 1100 зі спектрофотометричним(СФ) детектором на хроматографічних колонках Zorbax XDB-Phenyl 250 × 4.6 (5 мкм) та XBridge Hypersil 250×4.6 мм, 5 мкм. Стандартна речовина азилсартану медоксомілу (ФСЗ ДФУ), ЕДАРБІ™, 80 мг (Асіно Фарма АГ, Швейцарія), етанол 96 % “УКРСPIPT”, воду для ВЕРХ отримано на установці Simplicity UV, Millipore, USA, плацебо ЕДАРБІ™(ПАО НПЦ “Борщагівський ХФЗ”).

**Результати.** Для розробки методики провели ряд досліджень, присвячених визначенню хроматографічних показників препарату. Зокрема, визначили вплив температури термостату та швидкості потоку, дослідили різні варіації концентрації етанолу в рухомій фазі та порівняли між собою результати хроматографії на двох колонках.

За результатами дослідження впливу температури колонки та швидкості потоку, очевидно, що підвищення температури колонки скорочує час хроматографування, зменшує тиск в хроматографічній системі і це позитивні моменти для методики визначення. При цьому варто враховувати, що при нижчих температурах азилсартан медоксоміл є значно стабільніший, тому для уникнення гідролізу речовини доцільно обрати температуру колонки 25°C. Нижча температура, в свою чергу, підвищує в'язкість розчинника, а отже і тиск в хроматографічній системі, тому важливо було обрати оптимальний варіант швидкості потоку, серед досліджуваних нами показників оптимальним значенням було 1,0 мл/хв.

Наступним етапом дослідили вплив концентрації етанолу в рухомій фазі. Для цього приготували 4 варіанти рухомих фаз із вмістом етанолу від 60% до 75%. Результати представлено у табл.

Отримано непогані результати як для 60% вмісту етанолу, так і для 65%. Шукаючи компроміс між часом хроматографування та характеристиками піка, обрали 65% вміст етанолу для розробки методики.

Далі провели порівняльне дослідження двох хроматографічних колонок Xbridge C18 та Xbridge Phenyl з однаковою геометрією при різних значеннях рН від 1,5 до 7,5. Колонка Xbridge C18 показала незадовільні показники утримування та симетрії піків при всіх значеннях рН. Фенільна колонка в цьому дослідженні показала значно кращі результати. Зокрема, відносні часи утримування в робочих діапазонах рН знаходились в межах 5-8

хвилин. Симетрія піків та ефективність колонок задовольнили вимоги міжнародних фармакопей.

**Таблиця 1. Вплив концентрації етанолу на результати хроматографування**

Розчинник	Час утримування	Кількість теоретичних тарілок
60% Етанол	10,878	4620
65% Етанол	7,627	3581
70% Етанол	5,887	2915
75% Етанол	4,85	2464

Оптимальними умовами за результатами цього дослідження є вибір колонки Zorbax XDB-Phenyl 250×4,5 мм, 5 мкм і рН буферу у рухомій фазі 3,5 [1]. Відносний час утримування дорівнював 7,77 хв, ефективність становили 4483 тарілки. Враховуючи значення рН, як буферний розчин для рухомої фази обрали амоній-ацетатний буферний розчин, спираючись на його буферну ділянку.

Розроблену методику валідовано за параметрами специфічності, правильності, прецизійності та лінійності за стандартами ІСН(Q2).

Специфічність методики перевірено шляхом встановлення відсутності заважального впливу штучно одержаних продуктів деградації цільової сполуки. Для методу ВЕРХ із СФ детектуванням відсутність заважального впливу можна встановити шляхом перевірки спектральної чистоти цільового піку. При використанні цього методу важливо досягти достатньої деградації речовини, не менше 10-20% і отримати якомога більшу кількість продуктів деградації. Штучну деградацію препарату проведено з використанням наступних способів: кислотна, лужна, окисна, окисна в лужному середовищі, термічна, та фотолітична деградації. Лужна деградація і окисна в лужному середовищі призводила до повної деградації АМ з утворенням азилсартану (RRT=0,50). Кислотна призводила до руйнування цільової сполуки на 51,4%, перекисна – 19,7%, УФ деградація на 65,3%, термічна на 39,9%. Всього в дослідженні утворено 12 різних продуктів деградації, які подекуди одночасно зустрічались в різних видах примусової деградації.

Спектральну чистоту піка азилсартану медоксомілу в усіх випадках підтверджено згідно з вимогами подібності спектрів не менше 990, що свідчить про високу чистоту аналітичного сигналу азилсартану медоксомілу та здатність методу ефективно диференціювати цільову речовину від можливих продуктів деградації.

Для оцінки лінійності методики підготували 9 концентрацій азилсартану медоксомілу із концентрацією від 0,65 мг/мл до 0,97 мг/мл. Лінійність перевіряли за допомогою двох повторних інжекцій у кожній концентрації і порівнювали із двома приготовленими розчинами порівняння у концентрації 0,8 мг/мл. Для оцінки площі піку розраховували сумарну площу піка азилсартану медоксомілу та азилсартану — продукту гідролізу. Оскільки точно контролювати рівномірність гідролізу речовини майже неможливо, розраховували площу за сумарними піками. Стандартне відхилення ( $\Delta A_s$ ) дорівнювало 2,37%, точність ( $\delta$ ) 0,63%, стандартна похибка ( $S_0/b$ ) 1,066, коефіцієнт кореляції Пірсона 0,9944.

**Висновки.** За результатами дослідження розроблено надійну та екологічно безпечну методику кількісного визначення азилсартану медоксомілу методом ВЕРХ. Проаналізовано різні хроматографічні умови з метою вибору найоптимальніших. Отримані дані дозволили розробити та в подальшому валідувати дану методику за вимогами ІСН(Q2).

[1] *Edarbi (Azilsartan Medoxomil) Tablets, CHEMISTRY REVIEW*; Reference ID: 2908660; Takeda Global Research & Development Center, Inc, FEB. 2011.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/200796Orig1s000ChemR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/200796Orig1s000ChemR.pdf)