

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

На тему «**Спектрофотометричне кількісне визначення аторвастатину кальцію у таблетках**».

Виконала: здобувачка вищої освіти 3-го курсу, групи 138Б1А
напряму підготовки 226 Фармація, промислова фармація

Гребенюк Анастасія Ігорівна

Керівник: Професорка кафедри аналітичної, фізичної та
колоїдної хімії, кандидат хімічних наук, доктор педагогічних
наук

Рева Тетяна Дмитрівна

Рецензент: Доцентка кафедри хімії ліків та лікарської
токсикології, к.фарм.н., Нароха Віолета Петрівна

Київ – 2026

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, скорочень і термінів.	4
Вступ.	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Аторвастатин, синтез, фізико-хімічні властивості, методи ідентифікації та кількісного визначення.	8
1.1. Механізм дії та метаболізм аторвастатину.	9
1.2. Спектроскопія.	12
Розділ 2. Експериментальна частина.	15
2.1. Матеріали та методи.	15
2.1.1. Мета дослідження.	15
2.1.2. Об'єкти дослідження.	15
2.1.3. Посуд та обладнання.	16
2.1.4. Реактиви.	18
2.1.5. Приготування розчинів.	18
2.1.6. Методика спектрофотометричного визначення аторвастатину кальцію у розчинах.	19
Розділ 3. Результати роботи та їх обговорення.	20
3.1. Результати спектрофотометричного визначення кальцієвої солі аторвастатину.	20
3.1.1. Аналіз абсорбції і визначення оптимальної хвилі	20

спектрофотометричного дослідження.	
3.1.2. Побудова градуувального графіка.	22
3.1.3. Кількісне спектрофотометричне визначення у видимій області діючої речовини кальцій аторвастатин у Зразках.	24
3.1.4. Вивчення стабільності розчинів у залежності від часу.	26
3.1.5. Вивчення внутрішньолабораторної точності методики кількісного спектрофотометричного визначення кальцій аторвастатину у видимій області.	28
Висновки.	30
Список використаних джерел.	31
Додатки.	36
Анотація (Summary).	39

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВКР – випускна кваліфікаційна робота

ЛНЗ – ліпопротеїни низької густини

РХ – рідинна хроматографія

ССС – серцево-судинна система

ГГ – градуювальник графік

БКП – бромкрезоловий пурпурний

ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок

ЛЗ – лікарський засіб

ДФУ – державна фармакопея України

Ph.Eur. – European Pharmacopoeia

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

г – грам

мл – мілілітр

нм – нанометр

ВСТУП

Гіполіпідемічними засобами називають сполуки, які гальмують розвиток атероматозних процесів (атеросклерозу)[1].

Атеросклероз є захворюванням, ознаками якого є розростання сполучних тканин внаслідок чого артеріальна стінка судин ущільнюється, на її поверхні відкладаються жирові бляшки, кров'яний потік зменшується а тиск – збільшується, результатом цього процесу є виникнення інфаркту або інсульту. Розвиток атеросклерозу залежить від порушень ліпідного обміну, збільшення ЛНЗ та холестеролу, відкладання на стінках артерій холестеринових бляшок, Рисунок 1:

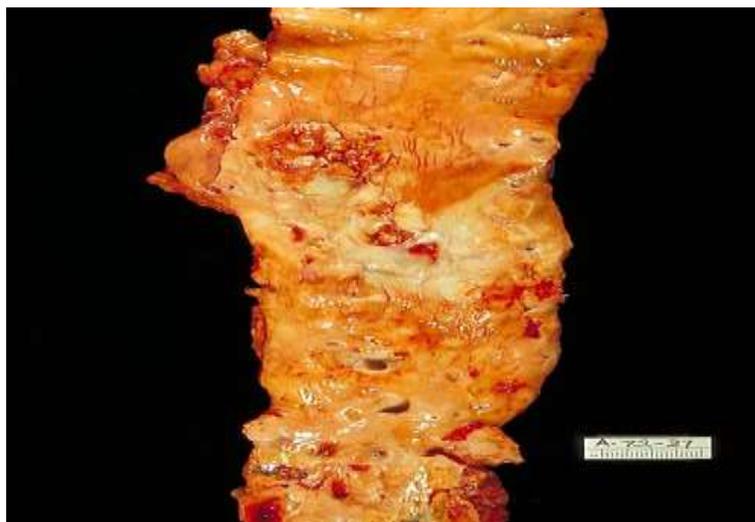


Рисунок 1. Атеросклероз [2].

З часом кількість холестеринових бляшок зростає, бляшки зливаються або розпадаються, виникають виразки та тромби. Наведені зміни нерідко приводять до нестатку кровопостачання і, відповідно, до змертвіння певних ділянок у органах (мозку, міокарді, нирках, кінцівках).

Статини є групою гіполіпідемічних препаратів, які використовуються у сучасному світі для лікування та профілактики атеросклерозу [3]. Статини бувають природними (ловастатин, симвастатин, тощо. Перший був виділений з грибів у 1987 р.) і

синтетичними (флувастатин, аторвастатин), але усі є інгібіторами ферменту, який каталізує синтез холестерину.

Класифікувати статини можна за походженням (природні та синтетичні), за хімічною будовою та за поділом поколінь (1, 2, 3 покоління).

Аторвастатин (Рисунок 2) є статином останнього покоління синтетичного походження, до складу якого входить фторфеноловий радикал та залишок гептанової кислоти, відрізняється від інших статинів яскраво вираженою швидкою дією зниження холестерину та тригліцеридів у крові:

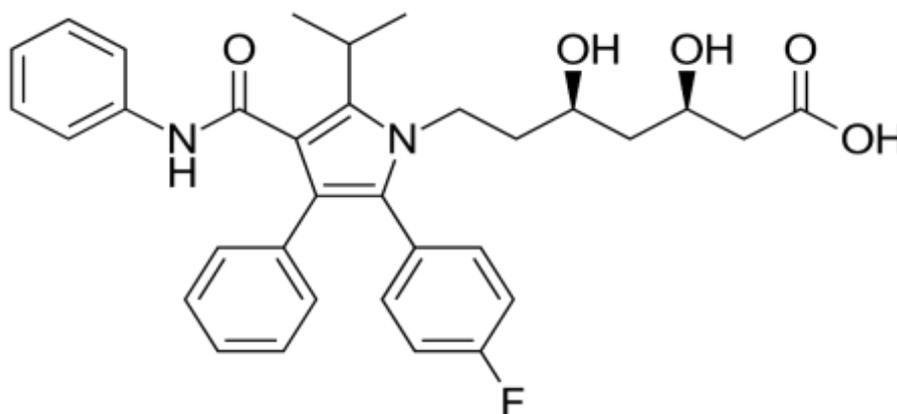


Рисунок 2. Аторвастатин [2].

Сучасні наукові дослідження довели, що антисклеротична дія аторвастатину пов'язана не тільки з гіполіпідемічним ефектом, а й з впливом на артерії та судини. Це приводить до пригнічення запальних процесів, гальмування процесів тромбоутворення, покращення епітелію.

Актуальність теми: Враховуючи вищезазначене, розробка експресних, нових інструментальних методик кількісного визначення аторвастатину (аторвастатину кальцію) у лікарських засобах є актуальною.

Мета: Розробити та виконати апробацію методики спектрофотометричного визначення у видимій області діючої речовини кальцій аторвастатин у таблетках.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати фізико-хімічні, фармакологічні властивості кальцій аторвастатину, механізм дії та метаболізм;
2. Провести бібліосемантичний аналіз щодо методик ідентифікації та кількісного визначення кальцій аторвастатину у субстанції та лікарських засобах;
3. Розробити методику кількісного спектрофотометричного визначення кальцій аторвастатину у таблетках, виконати її апробацію та часткову валідацію.

Методи дослідження: спектрофотометрія у видимій області, бібліосемантичний.

Апробація результатів дослідження. Результати роботи були представлені на VI Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Planta+. Наука, практика та освіта», Київ, Україна, 23 січня 2026 р.

Структура роботи. Робота представлена на 40 сторінках, додатків -1, рисунків- 8, таблиць- 5.

ОСНОВНА ЧАСТИНА. Розділ 1. Аторвастатин, синтез, фізико-хімічні властивості, методи ідентифікації та кількісного визначення.

У 1992 році співробітниками американських компаній Parke-DavistaWarner-Lambert був здійснений синтез аторвастатину за схемою [4]:

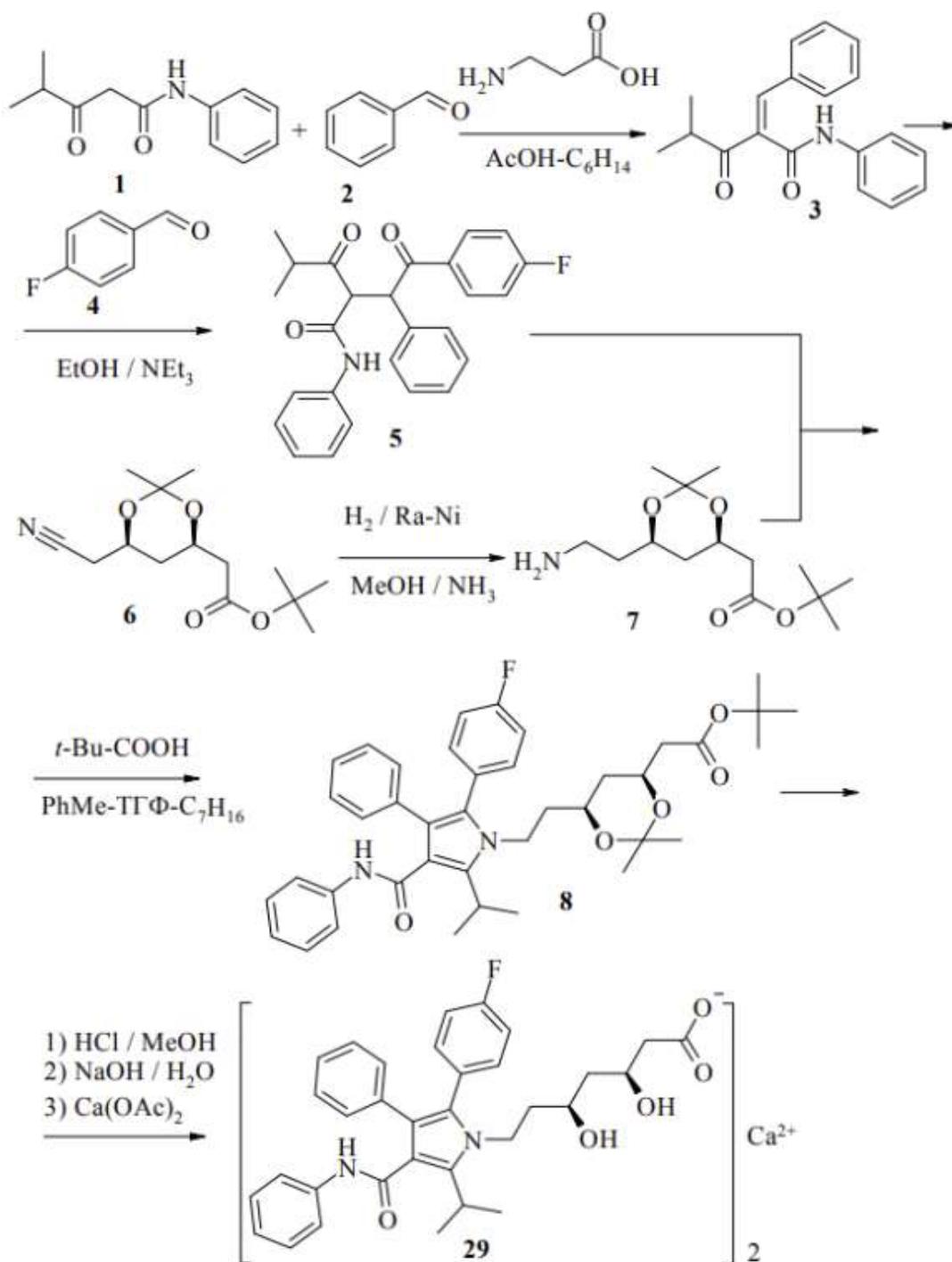


Схема 1

За міжнародною класифікацією аторвастатин має назву (R(R*R*)))-2-(4-фторфеніл)-β-,Δ-дигідрокси-5-(1-метилетил)-3-феніл-4-((феніламіно) карбоніл)-1H-пірол-1-гептанової кислоти кальцієва сіль, брутто формула сполуки C₃₃H₃₅FN₂O₅, молярна маса 558,64г/моль, за агрегатним станом це білий кристалічний порошок з доброю розчинністю у воді, ацетоні та етанолі. У метиленхлориді сполука майже не розчиняється.

Ідентифікацію сполуки проводять фізико-хімічними методами (ІЧ – спектрофотометрією та РХ).

У Європейській фармакопеї (Додаток 1) *регламентовано ідентифікація та кількісне визначення кальцієвої солі аторвастатину за методом РХ:*

Розчинник складається з суміші етанолу та метанолу (50:50).

Аналізований розчин готують розчиненням наважки (10 мг) у 10 мл гексану.

Нерухома фаза є силікагелем для хроматографії, довжина хроматографічної колонки 0,25 м, діаметр 4,6 мм.

Рухома фаза є розчином трифлуорацетатної кислоти, неводного етанолу та гексану (0,1:6:93,9), швидкість пропускання 1 мл/хв., детектування проводять при 244 нм, об'єм інжекції 20 мкл, температура колонки 35⁰С.

Для кількісного визначення рухомою фазою є суміш тетрагідрофурану, ацетонітрилу, амоній ацетату (12:27:61).

1.1. Механізм дії та метаболізм аторвастатину.

Сполука аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ферменту ГМГ-КоА-редуктази. Це фермент, який має можливість впливати на швидкість перетворення 3-гідрокси-3-метилглутарилу – коферменту А у мевалонат, з якого потім утворюється холестерин [5-12]. Аторвастатин та

його метаболіти є сполуками, які мають фармакологічну активність в організмі людини, головним місцем цієї дії є печінка. Спочатку аторвастатин після прийому перорально абсорбується з біодоступністю 14 % і максимальна концентрація препарату досягається через 2 години, приблизно 98% аторвастатину пов'язується з білками крові. Препарат має погану проникність у клітини еритроцитів, може проникати у грудне молоко. Метаболізм препарату активний, призводить до утворення парагідроксильованих похідних і різних продуктів окиснення, виводиться препарат з жовчю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами [5-12].

Визиває ризик виникнення міопатії, одночасний прийом з лікарськими засобами, які є інгібіторами СYP3A4 призводить до збільшення концентрації аторвастатину у крові.

З інгібіторами СYP 3A4 (циклоспорин, телітроміцин, кларитроміцин, делавірдин, ітраконазол тощо) при одночасному прийомі концентрація у крові аторвастатину збільшується, тому максимальна доза аторвастатину не повинна перебільшувати 20 мг.

При одночасному прийомі аторвастатину з інгібіторами протеаз концентрація у крові препарату аторвастатин зростає, тому останній приймають у дозі не більше 40 мг.

Циклоспорин підвищує біодоступність аторвастатину, одночасний прийом слід проводити з обережністю.

Одночасний прийом з ніацином. Підвищується ризик небажаних явищ з боку скелетних м'язів.

Одночасний прийом з дилтіаземом гідрохлоридом сприяє підвищенню концентрації аторвастатину у плазмі.

Одночасний прийом з антацидами. Клінічні дослідження показали, що речовини, які мають антацидні властивості, особливо сполуки магнію та алюмінію, знижують концентрацію аторвастатину у плазмі майже на 30%.

Колестипол знижує концентрацію аторвастатину у плазмі.

Одночасний прийом аторвастатину та езетимібу викликає розвиток рабдоміолізу. Подібні наслідки спостерігаються при прийомі препаратів з фузидовою кислотою.

При одночасному прийомі аторвастатину з дигоксином концентрація у плазмі останнього зростає, тому рекомендується постійний контроль концентрації дигоксину у крові у пацієнтів.

Пероральні контрацептиви сприяють збільшенню концентрації аторвастатину та продуктів його метаболізму у плазмі крові.

Небажані реакції та побічні ефекти.

При прийомі аторвастатину фіксували чисельні випадки *порушення функції печінки*. Підвищений рівень сироваткових трансаміназ фіксували у майже 1% добровольців. Печінкова недостатність.

Порушення з боку ендокринної функції.

Статини ослаблюють секрецію стероїдів надниркових залоз або гонадних стероїдів, відповідно, одночасний прийом аторвастатину з ендокринними препаратами краще не допускати.

Порушення з боку нервової системи.

Сонливість або безсоння, амнезія, параліч нерва, головний біль, збільшення тиску.

Порушення з боку ШКТ.

Нудота, блювання, сухість у роті, гастроентерит, стоматит, виразки ротової порожнини, діарея, болі в органах ШКТ.

Порушення з боку опорно-рухового апарату.

Артрит, бурсит, міальгія, біль у суглобах та скелеті, біль у м'язах.

Порушення з боку шкіри.

Дерматит, алопеція, сухість епітелію, акне, збільшене потовиділення, екзема, себорея тощо.

Порушення з боку дихальної системи.

Біль у органах дихання, пневмонія, риніт, астма, носова кровотеча.

Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи.

Лімфаденопатія, анемія.

Порушення з боку імунної системи.

Алергічні реакції.

Порушення з боку органів зору та слуху.

Нечіткість зору, сухість в очах, шум в вухах, глаукома, катаракта, глухота.

Порушення з боку сечовидільної системи.

Цистит, мастопатія, сечокам'яна хвороба, затримання або нетримання сечі, імпотенція, маткова кровотеча.

Порушення з боку ССС.

Мігрень, серцебиття, аритмія, стенокардія, гіпотензія [5-12].

1.2. Спектроскопія.

Спектроскопією називають групу оптичних методів, які ґрунтуються на взаємодії речовини з електромагнітним випромінюванням, яка супроводжується явищами *емісія або випромінювання*. Аналітичні сигнали, які фіксуються в результаті вищезазначених явищ (спектри), вимірюються і аналізуються [13-15].

Спектроскопію можна класифікувати:

1. За характером взаємодії електромагнітного випромінювання з речовиною (абсорбційну, емісійну, комбінаційного розсіювання, відбивання);

2. За досліджуваними об'єктами (атомну та молекулярну). Атомна спектроскопія вивчає електромагнітні коливання між атомами, розділяється на атомно-абсорбційну, атомно-емісійну та атомно-флуоресцентну. Молекулярну спектроскопію розділяють на оптичну (ультрафіолетову, видиму та інфрачервону спектроскопію), спектроскопію комбінованого розсіяного світла, мікрохвильову та резонансну (ядерну, магнітну, мас-спектрометрію).

3. За способом реєстрації. Методи бувають візуальними, фотографічними та фотоелектричними [14-15].

Адсорбційну молекулярну спектроскопію ще називають спектрофотометрією. Ультрафіолетову (інтервал поглинання 200-400 нм), видиму (інтервал поглинання 400-670 нм) та інфрачервону спектрофотометрію (довжина хвилі більше 760 нм) використовують при вирішенні задач якісного та кількісного аналізу. При проведенні визначень у видимій та ІЧ – спектрофотометричних областях у методиках кількісного визначення використовують різні органічні сполуки (наприклад, сульфоталеїнові барвники), які з лікарськими формами утворюють забарвлені іонні асоціати і це є основою розробки певних вимірювань.

В основі спектрофотометрії лежить основний Закон світлопоглинання Бугера-Ламберта-Бера, який пов'язує у пряму залежність величину аналітичного сигналу (оптичну густину) з концентрацією досліджуваної речовини: $A = \epsilon \cdot c \cdot l$ (ϵ - молярний коефіцієнт абсорбції; l – товщина шару речовини).

Оптичну густину, вимірюють приладами, принципова схема яких представлена на Рисунку 3:

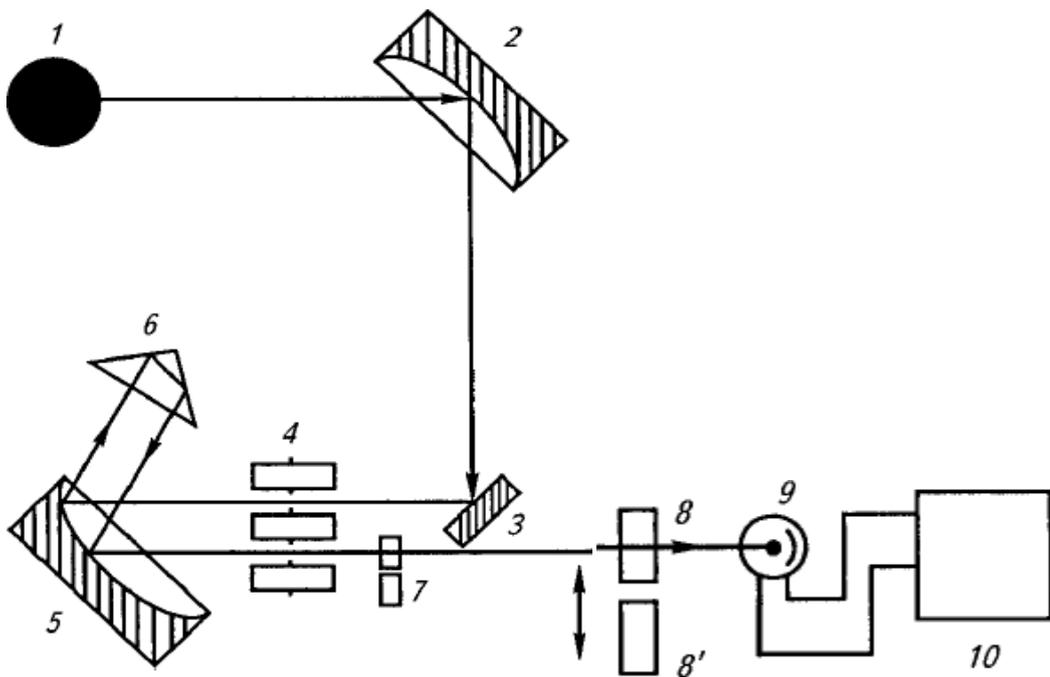


Рисунок 3. Схема приладу (1 – джерело, 2.3.5 – дзеркальні поверхні, 4 - щілина, 6 – призма, 7 – світлофільтри , 8 –кювети для вимірювання, 9,10 – фотоелемент та підсилювач) [15].

Концентрацію аналізованої речовини після вимірювання оптичної густини визначають за ГГ, за визначенням молярного коефіцієнта світлопоглинання або за методом добавок.

Розділ 2. Експериментальна частина.

Експериментальна частина ВКР виконувалася на кафедрі аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ імені О.О. Богомольця.

2.1. Матеріали та методи.

2.1.1. Мета дослідження.

Метою дослідження була розробка, апробація та часткова валідація методики спектрофотометричного визначення у видимій області спектра діючої речовини аторвастатин у таблетках.

2.1.2. Об'єкти дослідження.

Об'єктами дослідження (Рисунок 4) було обрано таблетки, які випускаються фармацевтичною промисловістю Великої Британії та України:

Зразок №1. Таблетки.

Діючою речовиною є аторвастатин кальцію, до складу 1 таблетки входить 20 мг у перерахуванні на аторвастатин.

Допоміжними речовинами згідно з інструкцією є лактоза, целюлоза монокристалічна, магній стеарат, натрій кроскармелоза, крохмаль, гідроксипропілцеллюлоза, гідроксипропілметилцеллюлоза, поліетиленгліколь, титану діоксид.

Виробник – Велика Британія

Зразок №2. Таблетки.

Діючою речовиною є аторвастатин кальцію, до складу 1 таблетки входить 20 мг у перерахуванні на аторвастатин.

Допоміжними речовинами згідно з інструкцією є кальцій карбонат, целюлоза мікрокристалічна, лактоза моногідрат, натрій лаурилсульфат, магній стеарат, кросповідон, опадрай II 85 білий.

Виробник Україна.

Зразок 1



Зразок 2



Рисунок 4. Об'єкти дослідження, фото з сайту <https://tabletki.ua>.

2.1.3. Посуд та обладнання.

1. Хімічний посуд першого класу.
2. Терези лабораторні ТВЕ-0,21-0,001-а-2 (Рисунок 5).
3. Порцелянова ступка з товкачиком.
4. Спектрофотометр SPECORD 200-222 U 214 (Рисунок 6).



Рисунок 5. Терези лабораторні ТВЕ-0,21-0,001-а-2.

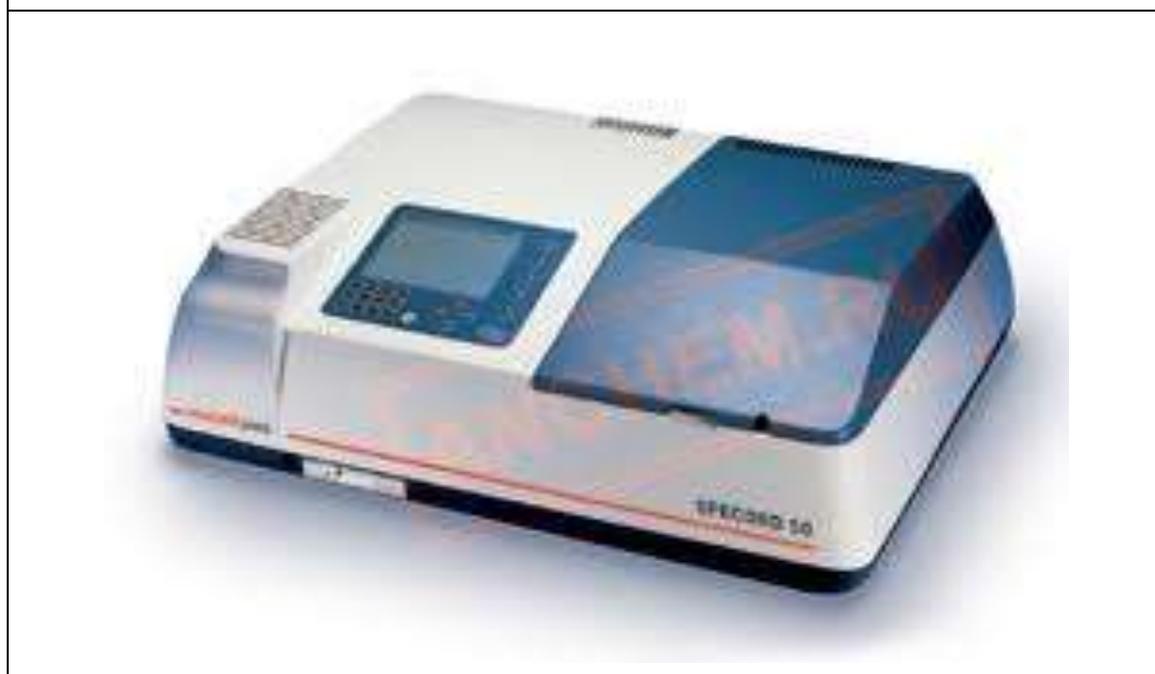


Рисунок 6. УФ – спектрофотометр SPECORD 200-222 U 214.

2.1.4. Реактиви.

1. Фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ) аторвастатину кальцію виробництва Шосткінського заводу фармреактивів.

2. Ацетон, виробництва Україна.

3. Розчин бромкрезолового пурпурного (БКП), приблизна концентрація 0,5%.

4. Метанол.

2.1.5. Приготування розчинів.

Приготування розчину БКП, приблизної концентрації 0,5%.

На терезах лабораторних зважували 0,5 г кристалічного БКП, вміщували у мірну колбу на 100 мл, розчиняли в ацетоні.

Приготування розчину ФСЗ аторвастатину кальцію концентрації 4,0 мг/100 мл.

На аналітичних терезах зважували 40 мг ФСЗ, вміщували у мірну колбу на 10 мл. Доводили до позначки ацетоном. Перемішували. Приготований розчин вміщували у мірну колбу на 100 мл, доводили до позначки ацетоном.

Приготування розчинів Зразків.

У порцеляновій ступці розтирали 10 таблеток (кожного Зразка окремо), додавали метанол (1 мл), вміщували у мірну колбу на 100 мл, додавали ацетон до позначки, перемішували та фільтрували. З приготованих розчинів готували більш розведені (концентрації 2 мг/ на 100мл). Для цього відбирали аліквоту 1 мл приготованого розчину (кожного окремо). Переносили у мірну колбу на 100 мл і доводили ацетоном до позначки.

Приготування розведених стандартних розчинів аторвастатину кальцію концентрації 1,5-2,5 мг/100 мл.

Відбирали аліквоти (Таблиця 1) стандартного розчину аторвастатину кальцію концентрації 4,0 мг/100 мл, вміщували у мірні колби на 25 мл, доводили ацетоном до позначки:

Таблиця 1. Приготування розведених стандартних розчинів аторвастатину кальцію.

№	Аліквоти розчину ФСЗ концентрації 4,0 мг/100 мл, мл	Концентрація розведеного ФСЗ, мг/100 мл
1	9,4	1,5
2	10,6	1,7
3	12,5	2,0
4	13,8	2,2
5	14,4	2,3
6	15,6	2,5

2.1.6. Методика спектрофотометричного визначення кальцію аторвастатину у розчинах.

1 мл аналізованого розчину (стандартного розведеного або приготованого розчину Зразка, п.2.1.5.) вміщують у мірну колбу на 10 мл, додають 1 мл БКП концентрації 0,5% і доводять до позначки ацетоном.

Порівняльний розчин готують без аліквоти досліджуваного розчину. Вимірюють оптичну густину А при довжині хвилі 399 нм. Концентрацію аторвастатину кальцієвої солі визначають за градуювальним графіком.

Розділ 3. Результати роботи та їх обговорення.

У фаховій спеціалізованій літературі та Європейській фармакопеї (Додаток 1) представлені чисельні методики кількісного визначення аторвастатину у субстанції та лікарських засобах [16-39], визначати концентрацію цієї діючої речовини можна різноманітними способами, але лідирує у запропонованих методах – високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ). Ми, безумовно, згодні, що метод ВЕРХ є найбільш точним, але недоліком цього методу, з нашої точки зору, є дороге устаткування і нестача компетентних спеціалістів для виконання системних аналізів. Спектрофотометрія (визначення в УФ- та видимій області спектра) також представлена у наукових здобутках дослідників, у тому числі і вченими України [39].

3.1. Результати спектрофотометричного визначення кальцієвої солі аторвастатину.

При розробці методики кількісного спектрофотометричного аналізу аторвастатину у таблетках ми спиралися на умовиводи вітчизняних вчених [39], тому наша експериментальна робота була заснована саме на висновках роботи [39].

3.1.1. Аналіз абсорбції і визначення оптимальної хвилі спектрофотометричного дослідження.

Першим кроком у розробці будь якої методики спектрофотометричного кількісного визначення (УФ – спектрофотометрія, визначення у видимій області, ІЧ – спектрофотометрія) є експериментальне знаходження довжини хвилі λ , при якій величина абсорбованого монохроматичного світла має максимальне значення [14-15].

Як зазначено у роботі [39], максимальна абсорбція асоціату аторвастатин - БКП спостерігається при довжині хвилі 399 нм у ацетоновому середовищі. Для перевірки цього висновку ми проаналізували спектр поглинання стандартного розведеного розчину, концентрація якого 2 мг/100 мл у області 350-420 нм. Результати дослідження представлено на Рисунку 7:

λ	350	370	390	399	405	410	420
A	0,112	0,203	0,520	0,810	0,732	0,23	0,10

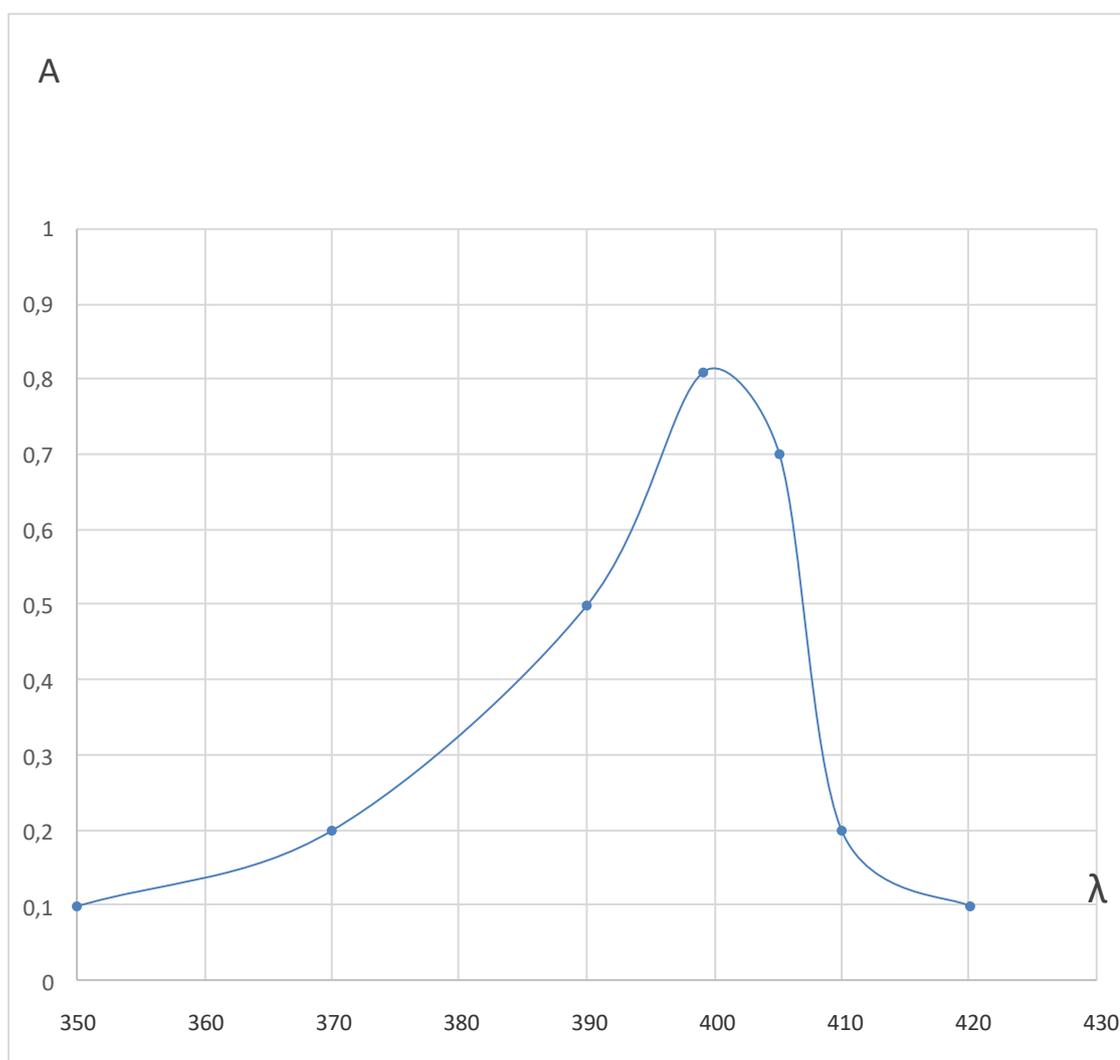


Рисунок 7. Графічна залежність величини адсорбції (оптичної густини A) від довжини хвилі, концентрація розчину аторвастатину кальцію 2 мг/100 мл.

Враховуючи вищезазначене, ми підтверджуємо, що вимірювання величини абсорбції (оптичної густини A) іонного асоціату аторвастатин-БКП доцільно проводити саме при довжині хвилі 399 нм оскільки максимальна абсорбція монохроматичного світла підпорядковується закону Бугера-Ламберта – Бера і спостерігається саме при цьому значенні хвилі.

3.1.2. Побудова градувального графіка.

Графічну залежність $A = f(c)$ аналізували на лінійність, величину абсорбції (оптичну густину A) вимірювали для стандартних розведених розчинів.

Результати представляли у вигляді Таблиці 2 та графічно (Рисунок 8):

Таблиця 2. Оптична густина A стандартних розведених розчинів.

№	Концентрація стандартного розведеного розчину, мг/100 мл	Оптична густина A
1	1,5	0,55
2	1,7	0,63
3	2,0	0,77
4	2,2	0,85
5	2,3	0,9
6	2,5	0,99

Статистична оцінка параметрів лінійної залежності.

Маємо функцію лінійної регресії $y = 0,3957 \cdot x - 0,0182$ (коефіцієнт кореляції $R^2 = 0,9963$).

Розрахуємо стандартні відхилення та довірчі інтервали для коефіцієнтів лінійної регресії a та b :

$$s_0^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - Y_i)^2}{v} = 0,000499$$

$$s_b^2 = \frac{n \cdot s_0^2}{n \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 - (\sum_{i=1}^n x_i)^2} = 0,000117$$

$$s_a^2 = \frac{s_b^2}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i^2 = 0,000427$$

$$s_b = \sqrt{s_b^2} = 0,010822$$

$$s_a = \sqrt{s_a^2} = 0,020663$$

У даному випадку приймаємо загальний вигляд функції лінійної регресії як $y = a \cdot x - b$.

Отже, стандартне відхилення для коефіцієнта a складає 0,020663, для коефіцієнта b – 0,010822.

Для розрахунку довірчого інтервалу виписуємо значення коефіцієнта Стьюдента при довірчій ймовірності $P = 0,95$ та ступенях свободи $v = 5 - t(0,95; 5) = 2,5706$.

Розраховуємо довірчий інтервал для коефіцієнта a :

$$a \pm s_a \cdot t(0,95; 5) = 0,3957 \pm 0,05312$$

Розраховуємо довірчий інтервал для коефіцієнта b :

$$b \pm s_b \cdot t(0,95; 5) = 0,0182 \pm 0,02782$$

Відповідно, результати відповідають ДФУ [40-41].

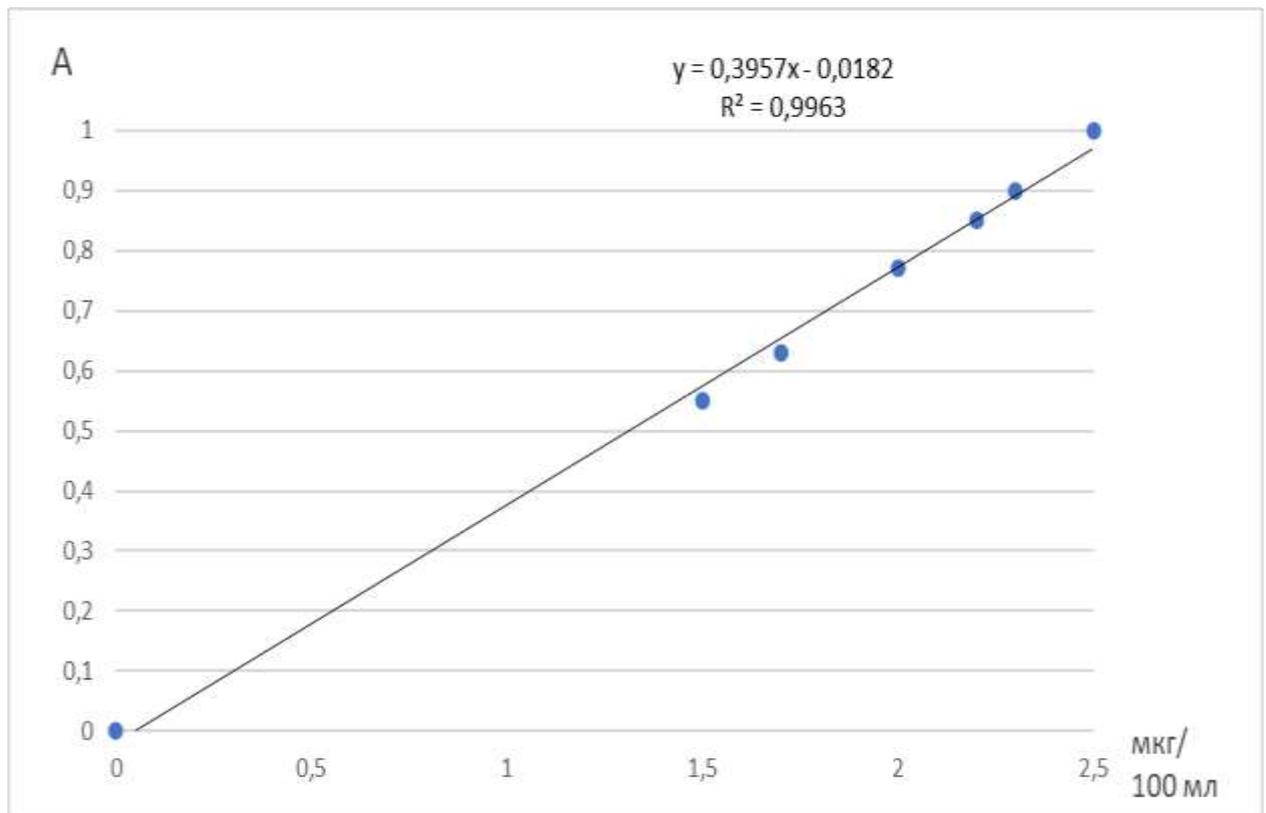


Рисунок 8. Градувальний графік.

3.1.3. Кількісне спектрофотометричне визначення у видимій області діючої речовини кальцій аторвастатин у Зразках.

За методикою, яка представлена у п.1.1.6., проводили спектрофотометричне визначення діючої речовини аторвастатин кальцію у таблетках. Після вимірювання оптичної густини A, за допомогою градувального графіка визначали концентрацію діючої речовини у Об'єктах дослідження. Потім, враховуючи розведення, за стандартними співвідношенням розраховували концентрацію діючої речовини у лікарських засобах, результати та статистична оцінка результатів представлена у Таблиці 3. Аналізуючи наведені експериментальні дані можна зробити висновок про те, що методика відповідає вимогам ДФУ [40-41], відносна похибка середнього значення не перебільшує 3 %:

Таблиця 3. Результати кількісного спектрофотометричного визначення у видимій області діючої речовини аторвастатин у Об'єктах дослідження.

Об'єкти дослідження	Концентрація аторвастатину, мг, враховуючи розведення	
	Зразок 1	Зразок 2
	20,12	20,42
	20,24	20,65
	19,88	19,66
	19,86	19,95
	19,91	19,78
Середнє значення,	20,00	20,09
Стандартне відхилення, s	0,17	0,43
Дисперсія, s^2	0,029	0,18
Відносне стандартне відхилення, %	0,84	2,12
Довірчий інтервал,	20,00 \pm 0,21	20,09 \pm 0,53
Відносна похибка середнього значення, %	1,05	2,63

3.1.4. Вивчення стабільності розчинів у залежності від часу.

У процесі апробації методик кількісного спектрофотометричного визначення певної діючої речовини у субстанції або лікарському засобі виникає питання щодо вивчення стабільності асоціату «діюча речовина – барвник». У нашому випадку через вимірювання та оцінювання значення величини оптичної густини A через кожні 10 хвилин ми вивчали стабільність у часі іонного асоціату «аторвастатин – БКП», концентрація аторвастатину кальцію становила 2 мг/100 мл.

Результати та їх статистична обробка наведені у Таблиці 4. Аналізуючи дані Таблиці 4 можна зробити висновок, що розчини іонного асоціату аторвастатин – БКП є стійкими, результати корелюють між собою та відповідають ДФУ, відносне стандартне відхилення не перебільшує 0,2%:

Таблиця 4.

Вивчення стабільності розчину «аторвастатин-БКП» як функція часу, концентрація АФІ 2 мг/100 мл.

								Середнє	RSD,%	Довірчий інтервал	Відносна похибка середнього значення	Дисперсія
t, хв.	0	10	20	30	40	50	60					
Оптична густина А	0,812	0,814	0,814	0,815	0,815	0,816	0,816	0,815	0,172	0,815 ± 0,00129	0,159	1,952·10 ⁻⁶

3.1.5. Вивчення внутрішньолабораторної точності методики кількісного спектрофотометричного визначення кальцій аторвастатину у видимій області.

Внутрішньолабораторну прецизійність методики оцінювали через порівняння результатів кількісного визначення аторвастатину у Зразку 1 у різні календарні дні (Таблиця 5):

Таблиця 5. Оцінка внутрішньолабораторної точності

Зразок 1	Концентрація аторвастатину, мг, враховуючи розведення	
	День 1	День 2
	20,12	20,32
	20,24	20,31
	19,88	20,32
	19,86	19,97
	19,91	19,96
Середнє значення,	20,00	20,18
Стандартне відхилення, s	0,17	0,19
Дисперсія, s^2	0,029	0,031
Відносне стандартне відхилення, %	0,84	0,87
Довірчий інтервал,	20,00 \pm 0,21	20,09 \pm 0,24
Відносна похибка середнього значення, %	1,05	1,1

Відповідно, аналізуючи результати, які були одержані у різні календарні дні, можна зробити висновок, що внутрішньолабораторна точність методики відповідає ДФУ [40-41] і результати корелюють між собою.

Враховуючи те, що методику ми розробляли безпосередньо на лікарських засобах, можна стверджувати про специфічність та правильність методики [40-41] оскільки допоміжні речовини, які входять до складу лікарської форми, не заважають визначенню і результати корелюють між собою та з заявленою Виробником концентрацією діючої речовини.

ВИСНОВКИ

1. В результаті роботи було проаналізовано фізико-хімічні, фармакологічні властивості кальцій аторвастатину, механізм дії та метаболізм;
2. Проаналізовано методики ідентифікації та кількісного визначення кальцій аторвастатину у субстанції та лікарських засобах;
3. Розроблена та апробована методика кількісного спектрофотометричного визначення кальцій аторвастатину у таблетках, виконана її часткова валідація (лінійність, внутрішньолабораторна точність, специфічність).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. <https://uk.wikipedia.org/Гіполіпідемічні> засоби.
2. <https://uk.wikipedia.org/Атеросклероз>.
3. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/639/statini-abo-vastatini>.
4. The Convergent Synthesis of CI-981, an Optically Active, Highly Potent, Tissue Selective Inhibitor of HMG-CoA Reductase. / K. L. Baumann, D. E. Butler, C. F. Deering, et al. // Tetrahedron Lett. – 1992. – Vol. 33. – P. 2283–2284.
5. Довідник лікарських препаратів Компендіум [Електронний ресурс]. - Режим доступу:<https://compendium.com.ua/>
6. Фармакологія за Рангом і Дейлом, пер.9-го англ.вид. у 2-х томах Т.1/Джеймс М.Рітер, Род Флавер, ГремГендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак К,юн, Гемфрі П Ранг; наук.ред.перекл. Ганна Зайченко, Микола Хайтович.-К.ВСВ ”Медицина“, 2021-588 с.
7. Фармакологія з основами патології / Колесник Ю.М.,Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Бухтіярова Н.В., Моргунцова С.А., Зайченко Г.В. : підручник. Вінниця: Нова книга, 2021. – 572 с.
8. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів медичної освіти/Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Бухтіярова Н.В, Самура Т.А., Бухтіярова Т.А., Нагорна О.О., Моргунцова С.А., Єгоров А.А., Риженко О.В., Тихоновський О.В. Запоріжський державний медичний Університет. Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.
9. Фармакологія. Підручник для медичних і стоматологічного факультетів Вищих медичних навчальних закладів освіти. І.С.Чекман, В.М.Бобирьов, В.В.Кресюн, В.В.Годован, Н.О.Горчакова, Л.І.Казак, Т.В.Кава, Г.Ю.ОстровськаТ.А.Петрова, Л.М.Рябушко Вінниця: Нова книга, 2020. – 472 с.

10. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rxindex Спеціалізоване медичне видання / за ред І.А. Зупанця, В.П. Черних 4 вид. Перероблене К.: Фармацевт практик- 2020. – 2033 с.
11. Pharmacology / [M. A. Clark, R. Finkel, J. A. Rey et al.]. – [7th ed.]. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2018. – 638 p.
12. www.pharma-center.com.ua. веб-сайт ДЦФ МОЗ України [web-page] URL.
13. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
14. Практикум з аналітичної хімії. Навч. Посіб. Для студ. вищ. навч. закл. / В.В.Болотов, Ю.В.Сич, О.М.Свєчнікова та ін.; За аг. Ред.. В.В.Болотова. - Х: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки.2003.- 240с.
15. Аналітична хімія. Підручник для вищих навчальних закладів / А.С. Алемасова, В.М. Зайцев, Л.Я. Єнальєва, Н.Д. Щепіна, С.М. Гождзінський / Під ред. В.М. Зайцева. – Донецьк: ДонНУ, 2009. – 415 с.
16. Mostafa S. Spectrophotometric determination of enrofloxacin and pefloxacin through ion-pair complex formation / S. Mostafa, M. El-Sadek, E. A. Alla // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2002. – Vol. 28, № 1. – P. 173–180.
17. Basavaiah K. Spectrophotometric determination of pefloxacin mesylate in pharmaceuticals / K. Basavaiah, H. C. Prameela, B. C. Somashekar // Acta Pharm. – 2007. – Vol. 57, № 2. – P. 221–230.
18. Spectrophotometric determination of gatifloxacin in pure form and in pharmaceutical formulation / A. S. Amin, A. A. El-Fetouh Gouda, R. El-Sheikh, F. Zahran // Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc. – 2007. – Vol. 67, № 5. – P. 1306–1312.
19. Ashour S. Simple extractive colorimetric determination of levofloxacin by acid-dye complexation methods in pharmaceutical preparations / S. Ashour, R. Al-Khalil // Farmaco. – 2005. – Vol. 60, № 9. – P. 771–775.

20. Marona H. R. Spectrophotometric determination of sparfloxacin in Pharmaceutical formulations using bromothimol blue / H. R. Marona, E. E. Schapoval // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2001. – Vol. 26, № 3. – P. 501–504.
21. Suslu I. Spectrophotometric determination of enoxacin as ion-pairs with bromophenol blue and bromocresol purple in bulk and pharmaceutical dosage form / I. Suslu, A. Tamer // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2002. – Vol. 29, № 3. – P. 545–554.
22. Dubko A. Chemical sensors: Technology and Metrology // Dissertation to getting the doctor's degree of chemistry.-Warsaw.: prace naukowe Politechniki Warszawskiej.-2001.-69.- P.90
23. Potyrailo R.A., Hobbs S.H. Hieffje G.M. Optical waveguide sensors in analytical chemistry: today's instrumentation, application and trends for future development. // *Frezenius J Anal.chem.*-1998.- 362.-P.349 .
24. Ievtushenko, O.M. Nemtsova, V.D., & Tchaikovsky, V.V. (2019). Statins: pharmacoeconomic aspects of the use of drugs of the group of HMG-CoA reductase inhibitors. *Clinical Pharmacy*, 23 (1), 46-55 [in Ukrainian].
25. Shuliak, L.M., & Berdnyk, O.H. (2020). Hypolipidemic drugs of the statin group in Ukraine: assortment analysis, economic availability and consumption volumes. Conceptual options for the development of medical science and education: Collective monograph. Riga: Izdevnieciba "Baltiia Publishing" [in Ukrainian].
26. Lippi, G., Mattiuzzi, C., & Cervellin, G. (2019). Letter to editor – statins popularity: A Global picture to statins. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 85, 1614-1615.
27. Hafez, H.M., Elshanawany, A.A., Abdelaziz, L.M., & Mohram, M.S. (2014). Development of a stability-indicating HPLC method for simultaneous determination of amlodipine besylate and atorvastatin calcium in tablets. *Austin J. Anal Pharm. Chem.*, 1, 1-11.

28. Gurram, C.S. (2015). RP-HPLC method development and validation for the simultaneous estimation of atorvastatin, fenofibrate and ezetimibe in a pharmaceutical dosage form. *Biochemistry and Analytical Biochemistry*, 4, 1-4.
29. Piponski, M., Bakovska Stoimenova, T., Piponska, M., & Trendovska Serafimovska, G. (2018). Concepts in development of fast, simple, stability indicating HPLC method for analysis of atorvastatin related compounds in tablets. *J. Anal. Pharm. Res*, 7, 450-457.
30. Shulyak N., Piponski M., Kovalenko S., Stoimenova T. B., Balkanov T., El-Subbagh H.I., Drapak I., Omotosho J.O., Logoyda L. (2021). Development of a Novel, Fast, Simple HPLC method for determination of atorvastatin and its impurities in tablets. *Scientia Pharmaceutica*, 89, 1-16.
31. Kogawa, A.C., Pires, A.E., & Salgado, H.R. (2019). Atorvastatin: A Review of Analytical Methods for pharmaceutical quality control and monitoring. *J AOAC Int.*, 102 (3), 801-809.
32. Turner, R.M., Fontana, V., Bayliss, M., Whalley, S., Castelazo A.S., & Pirmohamed M. (2018). Development, validation and application of a novel HPLC-MS/MS method for the quantification of atorvastatin, bisoprolol and clopidogrel in a large cardiovascular patient cohort. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 159, 272-281.
33. Van de Poll, Sweder W.E., Delsing, D.J.M., Wouter Jukema, J., Princen, H.M.G., Havekes, L.M., Puppels, G.J., van der Laarse, A. (2002). Raman spectroscopic investigation of atorvastatin, amlodipine, and both on atherosclerotic plaque development in APOE*3 Leiden transgenic mice. *Atherosclerosis*, 164, 65-71.
34. Al-Adl, S.M., Lobna, M.A., & Maha, A.M. (2017). Spectrophotometric determination of atorvastatin calcium and rosuvastatin calcium in bulk and dosage form using p-dimethylaminobenzaldehyde. *Journal of Applied Pharmacy*, 9, 1-7.

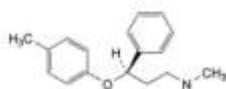
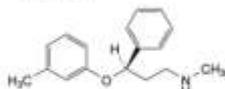
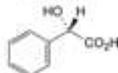
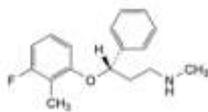
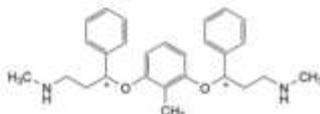
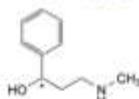
35. Alshabrawy, A., Mostafa, A., & Abotaleb, N. (2017). Sensitive spectrophotometric determination of atorvastatin in pharmaceutical formulation by ion pair complexation with pararosaniline hydrochloride. *Journal of Advanced Pharmacy Research*, 1 (4), 193-200.
36. Bernard, S., Rani S., & Babitha M.C. (2018). New spectrophotometric method for the estimation of atorvastatin calcium and aspirin using urea as hydrotropic solubilizing agent, *Hygeia. Journal for Drugs and Medicines*, 9 (2), 11-19.
37. Wagmann, L., Hemmer, S., Caspar, A.T., & Meyer, M.R. (2020). Method development for quantitative determination of seven statins including four active metabolites by means of high-resolution tandem mass spectrometry applicable for adherence testing and therapeutic drug monitoring. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 58 (5), 664-672.
38. Naseri, A., Reza Hormozi-Nezhad, M., & Shahrokhian Elham Asadian, S. (2020). Silver nanowires immobilized on gold-modified glassy carbon electrode for electrochemical quantification of atorvastatin. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 876, 114-124.
39. Myronova OY, Vasjuk SO. Спектрофотометричне визначення аторвастатину кальцію в таблетках. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice* [інтернет]. 03, Березень 2015 [цит. за 13, Серпень 2025];(1). доступний у: <https://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/41370>
40. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків : PIPEГ, 2001. С.58 – 67. Доповнення 1. 2004. С. 2 – 4.
41. Георгіянци В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянци. О.А. Євтіфєєва. *Фармацевтичний часопис*. 2007. №2. С.13 – 18.

ДОДАТКИ

Додаток 1. Витяг з Європейської Фармакопеї.

Atorvastatin calcium trihydrate

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0

C. (3*R*)-*N*-methyl-3-(4-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine.D. (3*R*)-*N*-methyl-3-(3-methylphenoxy)-3-phenylpropan-1-amine.E. (2*S*)-2-hydroxy-2-phenylacetic acid (*l*-mandelic acid).F. (3*S*)-3-(3-fluoro-2-methylphenoxy)-*N*-methyl-3-phenylpropan-1-amine.G. 3,3'-[[2-methylbenzene-1,3-diyl]bis(oxy)]bis(*N*-methyl-3-phenylpropan-1-amine).

H. 3-(methylamino)-1-phenylpropan-1-ol.

Content: 97.0 per cent to 102.0 per cent (anhydrous substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white powder.

Solubility: very slightly soluble in water, slightly soluble in ethanol (96 per cent), practically insoluble in methylene chloride.

It shows polymorphism (5.9).

IDENTIFICATION

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: atorvastatin calcium trihydrate CRS.

If the spectra obtained in the solid state show differences, dissolve the substance to be examined and the reference substance separately in methanol R, evaporate to dryness and record new spectra using the residues.

B. Enantiomeric purity (see Tests).

C. Water (see Tests).

D. Ignite. The residue gives reaction (b) of calcium (2.3.1). Filtration may be necessary in case the residue does not completely dissolve.

TESTS

Enantiomeric purity. Liquid chromatography (2.2.29).

Solvent mixture: anhydrous ethanol R, methanol R (50:50 V/V).

Test solution. Dissolve 10 mg of the substance to be examined in 4 mL of the solvent mixture and dilute to 100.0 mL with hexane R.

Reference solution (a). Dissolve 2 mg of atorvastatin impurity E CRS in methanol R and dilute to 20.0 mL with the same solvent (solution A). Dissolve 10 mg of the substance to be examined in 1.25 mL of methanol R, add 0.75 mL of solution A and 2 mL of anhydrous ethanol R and dilute to 10.0 mL with hexane R.

Reference solution (b). To 2.0 mL of the test solution add 40.0 mL of the solvent mixture and dilute to 100.0 mL with hexane R. To 3.0 mL of this solution add 5 mL of the solvent mixture and dilute to 20.0 mL with hexane R.

Column:

- size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: amylose derivative of silica gel for chromatography R (10 μ m).

Mobile phase: trifluoroacetic acid R, anhydrous ethanol R, hexane R (0.1:6:94 V/V/V).

Flow rate: 1.0 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 244 nm.

Injection: 20 μ L.

Run time: 1.2 times the retention time of atorvastatin.

Relative retention with reference to atorvastatin (retention time = about 44 min): impurity E = about 0.8.

System suitability: reference solution (a):

- resolution: minimum 2.0 between the peaks due to impurity E and atorvastatin.

Limit:

- impurity E: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.3 per cent).

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution (a). Dissolve 40.0 mg of the substance to be examined in dimethylformamide R and dilute to 100.0 mL with the same solvent.

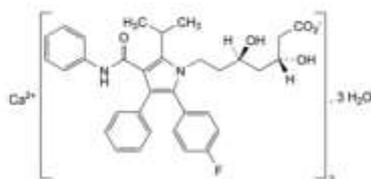
Test solution (b). Dissolve 50 mg of the substance to be examined in dimethylformamide R and dilute to 50.0 mL with the same solvent.

Reference solution (a). Dissolve 40.0 mg of atorvastatin calcium trihydrate CRS in dimethylformamide R and dilute to 100.0 mL with the same solvent.

04/2011:2191

ATORVASTATIN CALCIUM
TRIHYDRATE

Atorvastatinum calcicum trihydricum

C₃₈H₅₈CaF₂N₂O₁₀·3H₂O
[344423-98-9]M_r 1209

DEFINITION

Calcium (3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbonyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate trihydrate.

Reference solution (b). Dilute 1.0 mL of test solution (b) to 100.0 mL with *dimethylformamide R*. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with *dimethylformamide R*.

Reference solution (c). Dissolve 2.5 mg of *atorvastatin impurity A CRS*, 2.5 mg of *atorvastatin impurity B CRS*, 2.5 mg of *atorvastatin impurity C CRS*, 2.5 mg of *atorvastatin impurity D CRS* and 2.5 mg of the substance to be examined in *dimethylformamide R* and dilute to 50.0 mL with the same solvent.

Column:

- size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: *octylsilyl silica gel for chromatography R* (5 μ m);
- temperature: 35 °C.

Mobile phase:

- mobile phase A: *tetrahydrofuran R*, *acetonitrile R*, 3.9 g/L solution of *ammonium acetate R* adjusted to pH 5.0 with *glacial acetic acid R* (12:21:67 V/V/V);
- mobile phase B: *tetrahydrofuran R*, 3.9 g/L solution of *ammonium acetate R* adjusted to pH 5.0 with *glacial acetic acid R*, *acetonitrile R* (12:27:61 V/V/V);

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 40	100	0
40 - 70	100 \rightarrow 20	0 \rightarrow 80
70 - 85	20 \rightarrow 0	80 \rightarrow 100

Flow rate: 1.5 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 244 nm.

Injection: 20 μ L of test solution (b) and reference solutions (b) and (c).

Identification of impurities: use the chromatogram obtained with reference solution (c) to identify the peaks due to impurities A, B, C and D.

Relative retention with reference to atorvastatin (retention time = about 33 min): impurity A = about 0.8; impurity B = about 0.9; impurity C = about 1.2; impurity D = about 2.1.

If necessary, adjust the mobile phase by increasing or decreasing the percentage of acetonitrile or the pH of the ammonium acetate solution to achieve a retention time of about 33 min for atorvastatin. For example, raising the pH would decrease the retention time of atorvastatin.

System suitability: reference solution (c):

- resolution: minimum 1.5 between the peaks due to impurity B and atorvastatin.

Limits:

- impurities A, B: for each impurity, not more than 3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.3 per cent);
- impurities C, D: for each impurity, not more than 1.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.15 per cent);
- unspecified impurities: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.10 per cent);
- total: not more than 15 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (1.5 per cent);
- disregard limit: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent); disregard the peak due to dimethylformamide.

Sodium: maximum 0.4 per cent (anhydrous substance).

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, *Method I*).

Solvent mixture: *hydrochloric acid R*, *water R*, *methanol R* (2:25:75 V/V/V).

Test solution. Dissolve 5.0 mg in the solvent mixture and dilute to 100.0 mL with the solvent mixture.

Reference solutions. Prepare the reference solutions using *sodium standard solution (50 ppm Na) R*, diluting with the solvent mixture.

Source: sodium hollow-cathode lamp.

Wavelength: 589.0 nm.

Atomisation device: air-acetylene flame.

Heavy metals (2.4.8): maximum 20 ppm.

Solvent mixture: *water R*, *methanol R* (10:90 V/V).

It complies with test H with the following modifications.

Test solution. Dissolve 0.250 g of the substance to be examined in 30 mL of the solvent mixture.

Reference solution. Dilute 0.5 mL of *lead standard solution (10 ppm Pb) R* to 30 mL with the solvent mixture.

Blank solution: 30 mL of the solvent mixture.

Water (2.5.12): 3.5 per cent to 5.5 per cent, determined on 0.130 g.

ASSAY

Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for related substances with the following modification.

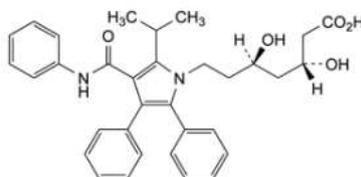
Injection: test solution (a) and reference solution (a).

Calculate the percentage content of $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$ from the declared content of *atorvastatin calcium trihydrate CRS*.

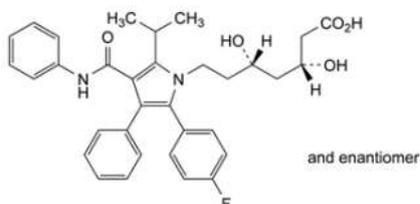
IMPURITIES

Specified impurities: A, B, C, D, E.

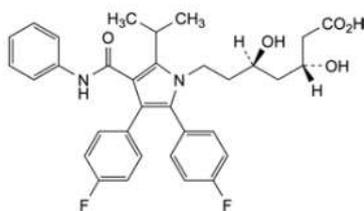
Other detectable impurities (the following substances would, if present at a sufficient level, be detected by one or other of the tests in the monograph. They are limited by the general acceptance criterion for other/unspecified impurities and/or by the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)*. It is therefore not necessary to identify these impurities for demonstration of compliance. See also 5.10. *Control of impurities in substances for pharmaceutical use*): F, G, H.



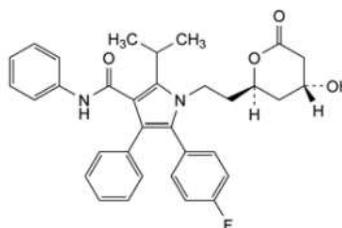
A. (3*R*,5*R*)-3,5-dihydroxy-7-[5-(1-methylethyl)-2,3-diphenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]heptanoic acid (desfluoroatorvastatin),



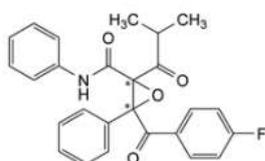
B. (3*RS*,5*SR*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid,



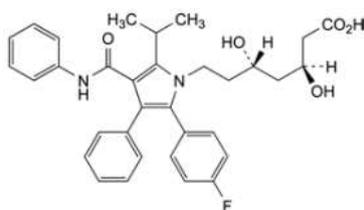
C. (3*R*,5*R*)-7-[2,3-bis(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid (fluoroatorvastatin),



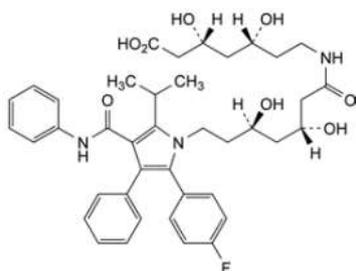
H. (4*R*,6*R*)-6-[2-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]ethyl]-4-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-one.



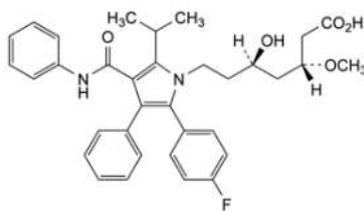
D. 3-[(4-fluorophenyl)carbonyl]-2-(2-methylpropanoyl)-*N*,3-diphenyloxirane-2-carboxamide,



E. (3*S*,5*S*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid (*ent*-atorvastatin),



F. (3*R*,5*R*)-7-[[[(3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoyl]amino]-3,5-dihydroxyheptanoic acid,

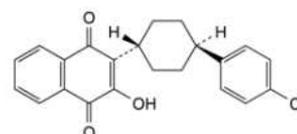


G. (3*R*,5*R*)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-(phenylcarbamoyl)-1*H*-pyrrol-1-yl]-5-hydroxy-3-methoxyheptanoic acid (3-*O*-methylatorvastatin),

07/2013:2192

ATOVAQUONE

Atovaquonum



$C_{22}H_{19}ClO_3$
[95233-18-4]

M_r 366.8

DEFINITION

2-[*trans*-4-(4-Chlorophenyl)cyclohexyl]-3-hydroxynaphthalene-1,4-dione.

Content: 97.5 per cent to 102.0 per cent (anhydrous substance).

CHARACTERS

Appearance: yellow, crystalline powder.

Solubility: practically insoluble in water, sparingly soluble in methylene chloride, very slightly soluble in methanol.

It shows polymorphism (5.9).

IDENTIFICATION

Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: atovaquone CRS.

If the spectra obtained show differences, dissolve 0.1 g of the substance to be examined and 0.1 g of the reference substance separately in 2.5 mL of a 50 g/L solution of *potassium hydroxide R* in *methanol R*. Filter the solutions and add each filtrate dropwise to a mixture of 0.8 mL of *acetic acid R* and 1.5 mL of *methanol R*, stirring continuously. Filter, wash the residues with *methanol R* and then with *water R*, and dry under vacuum at 55 °C. Record new spectra using the residues.

TESTS

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29). Carry out the test protected from light.

Solvent mixture: *water R*, *acetonitrile R1* (20:80 V/V).

Test solution. Dissolve 25.0 mg of the substance to be examined in the solvent mixture and dilute to 100.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (a). Dissolve 25.0 mg of *atovaquone CRS* in the solvent mixture and dilute to 100.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (b). Dissolve 2.5 mg of *atovaquone for system suitability CRS* (containing impurities B and C) in the solvent mixture and dilute to 10.0 mL with the solvent mixture.

Reference solution (c). Dilute 1.0 mL of the test solution to 100.0 mL with the solvent mixture. Dilute 1.0 mL of this solution to 10.0 mL with the solvent mixture.

Анотація (Summary)

Introduction. Atherosclerosis is a chronic disease of the arteries, the result of which is the formation of atherosclerotic plaques (a plaque consisting of cholesterol, fat, calcium and cell debris) on the inner lining of blood vessels. With the increase in plaques, the risk of serious problems with the cardiovascular system increases, as the walls of the arteries become thicker and lose elasticity, and blood flow is disrupted. Atorvastatin is a hypolipidemic drug that lowers cholesterol levels, but its regular uncontrolled intake leads to undesirable side effects.

Purpose of the study. Based on previously conducted scientific research, to develop a method for quantitative determination of the active substance atorvastatin calcium in solid dosage forms.

Research methods. Spectrophotometry in the visible region.

Results. When analyzing the methods for quantitative determination of atorvastatin calcium in solid dosage forms, we found that there are many instrumental methods on which the developed methods are based. We are impressed by the conclusions of Zaporizhzhia scientists Mironova O. and Vasyuk S., who developed a spectrophotometric determination of atorvastatin calcium in tablets. As objects of study, we chose solid dosage forms produced by the pharmaceutical industry of Great Britain and Ukraine (according to the instructions for medical use, one tablet contains 20 mg of atorvastatin calcium). We chose 0.5% bromocresol purple as the color reagent, and the absorption value of the associate “atorvastatin calcium – BCP” was measured at a wavelength of 399 nm on a SPECORD 200-222 U 214 spectrophotometer. The concentration of the active substance atorvastatin calcium was determined by the calibration graph method, standard diluted solutions of atorvastatin calcium for constructing the calibration graph were prepared by well-known methods of preparing solutions. The relative error of the average value of the quantitative spectrophotometric determination of the active substance atorvastatin calcium in solid dosage forms did not exceed 1.5%.

Conclusions. A method for the quantitative determination of atorvastatin calcium in solid dosage forms was developed and tested.