



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 1. С. 28–38

*Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 1, pp. 28–38

<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-1-28-38>, EDN: KOVSGK

Научная статья

УДК 543.645:543.544.943.3

## Тонкослойная хроматография некоторых статинов в водно-органических подвижных фазах, модифицированных буферными растворами



Е. Г. Сумина , А. А. Кутина, В. З. Угланова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

Сумина Елена Германовна, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии, [suminaeg@yandex.ru](mailto:suminaeg@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7310-9459>

Кутина Ангелина Александровна, студент Института химии, [kutina2000@mail.ru](mailto:kutina2000@mail.ru)

Угланова Варсения Загидовна, кандидат химических наук, доцент кафедры нефтехимии и техногенной безопасности Института химии, [uglanovavz@mail.ru](mailto:uglanovavz@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6638-4508>

**Аннотация.** Методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) изучено влияние ряда факторов на хроматографические свойства статинов (аторвастатина, розувастатина, симвастатина) в нормально-фазовом и обращенно-фазовом режимах хроматографирования с целью выбора наиболее эффективных аналитических систем для суммарного и раздельного определения статинов в фармацевтических препаратах. Исследование проводили методом восходящей ТСХ на коммерческих пластинах с полярной, слабополярной и неполярной фазами. Установлены факторы, существенно влияющие на эффективность и селективность хроматографического разделения статинов: природа неподвижной фазы (НФ), природа подвижной фазы (ПФ), природа и концентрация органического растворителя подвижной фазы, ионная сила раствора. Выявлено, что наиболее эффективной НФ являются обращенно-фазовые пластины RP-18, на которых статины разделяются с высоким значением числа теоретических тарелок (N) и наименьшим значением высоты эквивалентной теоретической тарелки (H). Из органических растворителей эффективным оказался апротонный растворитель ацетонитрил, который в ПФ состава ацетонитрил–вода (70:30) дает лучшие результаты хроматографического разделения статинов. Найдено, что при увеличении ионной силы раствора в диапазоне 0,1–1,5 моль (KCl) подвижность статинов изменяется незначительно, что сопровождается существенным размыванием хроматографических зон и ухудшением разделения статинов, в связи с чем в дальнейших исследованиях сильный электролит не вводился. В выбранных оптимальных условиях разделены бинарные смеси аторвастатина и симвастатина. Найдено, что наибольшая селективность разделения наблюдается в ПФ ацетонитрил – фосфатный буфер (70:30) при pH 3. При оптимизации условий хроматографирования проведено количественное определение аторвастатина в лекарственных препаратах «Аторвастатин-OBL», «Липримар» и «Тулип». Правильность и достоверность определения устанавливали применением стандартного препарата аторвастатина, Sr не превысило 0,01–0,02.

**Ключевые слова:** статины, тонкослойная хроматография, органические растворители, фосфатный буферный раствор

**Для цитирования:** Сумина Е. Г., Кутина А. А., Угланова В. З. Тонкослойная хроматография некоторых статинов в водно-органических подвижных фазах, модифицированных буферными растворами // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2023. Т. 23, вып. 1. С. 28–38. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-1-28-38>, EDN: KOVSGK

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

Article

**Thin layer chromatography of some statins in aqueous organic mobile phases modified with buffer solutions**

E. G. Sumina , A. A. Kutina, V. Z. Uglanova

Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

Elena G. Sumina, [suminaeg@yandex.ru](mailto:suminaeg@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-7310-9459>

Angelina A. Kutina, [suminaeg@yandex.ru](mailto:suminaeg@yandex.ru)

Varseniya Z. Uglanova, [uglanovavz@mail.ru](mailto:uglanovavz@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-6638-4508>

**Abstract.** The influence of a number of factors on the chromatographic properties of statins (atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin) in normal-phase and reverse-phase chromatography modes has been studied by the method of the thin-layer chromatography (TLC) in order to select the most effective analytical systems for the total and separate determination of statins in pharmaceuticals. The study has been



performed by ascending TLC on commercial plates with polar, weakly polar, and nonpolar phases. Efficiency and selectivity of chromatographic separation of statins have been established: the nature of the stationary phase (SF), the nature of the mobile phase (MF), the nature and concentration of the organic solvent of the mobile phase, the ionic strength of the solution. It has been revealed that the most effective SF are the reverse-phase plates RP-18, on which statins are separated with a high value of the number of theoretical plates (N) and the lowest value of the height of the equivalent theoretical plate (H). From organic solvents, the aprotic solvent acetonitrile turned out to be effective, which in the MF of the acetonitrile – water composition (70:30) gives the best results of chromatographic separation of statins. It has been found that with an increase in the ionic strength of the solution in the range of 0.1–1.5 mol (KCl), the mobility of statins changes slightly, which is accompanied by a significant blurring of chromatographic zones and deterioration of statin separation, and therefore no strong electrolyte was introduced in further studies. Binary mixtures of atorvastatin and simvastatin have been separated under selected optimal conditions. It has been found that the greatest selectivity of separation is observed in the MF acetonitrile – phosphate buffer (70:30) at pH 3. Quantitative determination of atorvastatin in «Atorvastatin-OBL», «Lipimar» and «Tulip» drugs has been carried out to optimize the chromatography conditions. The correctness and reliability of the determination has been established using the standard drug atorvastatin, Sr did not exceed 0.01–0.02.

**Keywords:** statins, thin layer chromatography, organic solvents, phosphate buffer solution

**For citation:** Sumina E. G., Kutina A. A., Uglanova V. Z. Thin layer chromatography of some statins in aqueous organic mobile phases modified with buffer solutions. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2023, vol. 23, iss. 1, pp. 28–38 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2023-23-1-28-38>, EDN: KOVSGK

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

## Введение

Статины представляют собой класс препаратов, которые специфически ингибируют 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А-редуктазу – фермент, ограничивающий скорость биосинтеза холестерина [1]. Их применение эффективно в снижении общего холестерина и уровня холестерина низкой плотности в организме человека. Высокий уровень холестерина низкой плотности в плазме крови является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [2–4]. В настоящее время в медицине широко используют химически синтезированные и ферментативные статины: аторвастатин, симвастатин, розувастатин, ловастатин, правастатин, флувастатин и др. [1]. Статины применяют как отдельно, так и в сочетании с другими фармацевтическими препаратами для длительной терапии. В связи с этим важной аналитической задачей является разработка эффективных методов оценки их потенциальной чистоты и продуктов разложения, так как примеси и продукты распада лекарств часто являются причиной побочных негативных эффектов.

Анализ литературных данных показал, что для определения статинов в разнообразных объектах используют различные физико-химические методы [5, 6]. Но чаще всего применяют спектроскопические методы анализа [7–13] и высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) с различными детекторами [13–25], реже тонкослойную хроматографию [26–30]. Несмотря на высокую точность и селективность методов, а также современные технические возможности (широкий выбор сорбентов, доступ-

ных хроматографических колонок и детекторов), данные методы являются дорогостоящими, малодоступными и не распространены в широкой аналитической практике.

Цель данной работы состояла в оценке и сравнении аналитических возможностей водно-органических ПФ для определения статинов в лекарственных препаратах методом ТСХ.

## Материалы и методы

**Реагенты.** Использовали статины (рис. 1): аторвастатин (Атв), розувастатин (Рзв) и симвастатин (Смв) (Sigma, Aldrich, США), содержание основного вещества в коммерческих препаратах составило  $94,4 \div 95,3 \%$ .

Стандартные растворы исследуемых статинов с концентрацией 1 мг/мл готовили по точной навеске растворением в этаноле, затем доводили объем раствора водой до метки колбы. Рабочие растворы ( $1 \cdot 10^{-3} \div 1 \cdot 10^{-2}$  мг/мл) – разбавлением исходных в воде непосредственно перед использованием. До проведения эксперимента все растворы хранили в холодильной камере.

Для приготовления водно-органических подвижных фаз (ПФ) использовали этанол ректифицированный, ацетонитрил (о.с.ч.), уксусную кислоту (ч.д.а.); ацетатно-аммиачные буферные растворы (ААБ) (pH 3–8) готовили смешиванием необходимых количеств 2 М растворов уксусной кислоты и аммиака, а фосфатный буферный раствор – растворением в колбе (объемом 100 мл) 0,68 г калия дигидрофосфата, доводя до нужного pH потенциометрически с помощью концентрированной фосфорной кислоты; хлорид калия (KCl, х.ч.).

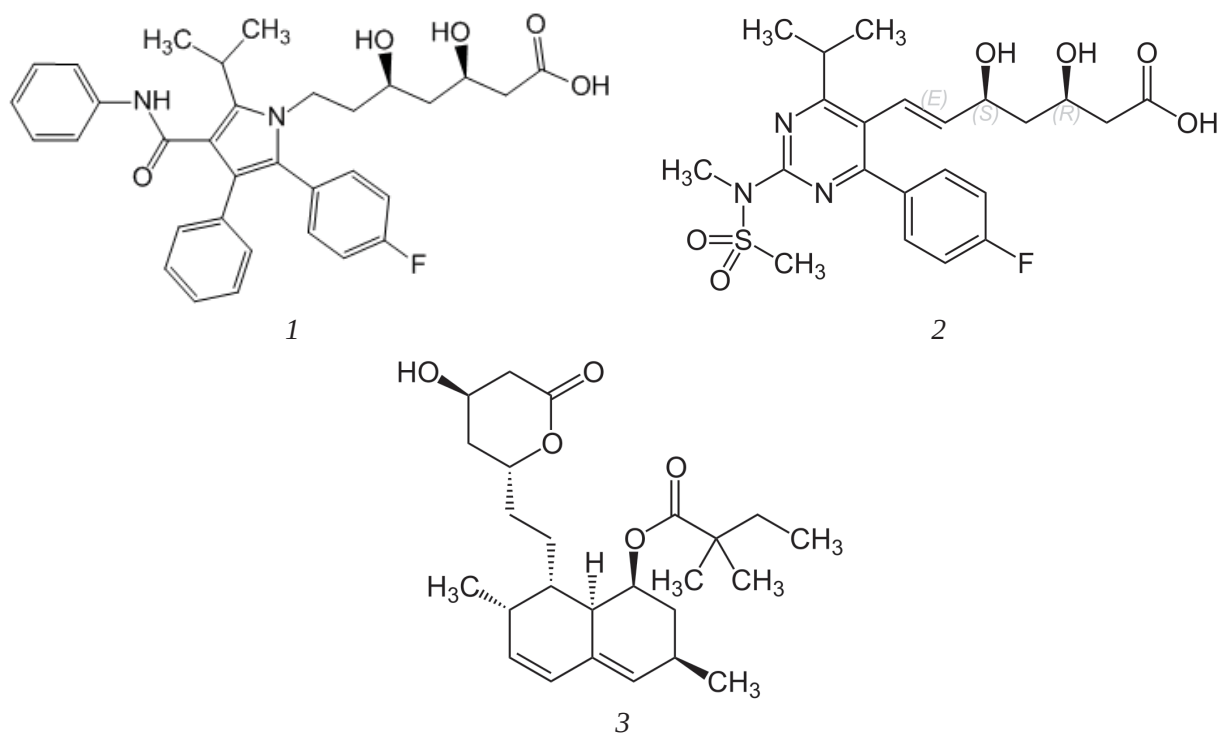


Рис. 1. Структура исследуемых статинов: 1 – **аторвастатин** ([R(R\*R\*)]-2-(4-Фторфенил)-бета, дельта-дигидрокси-(1-метилэтил)-3-фенил-4- [(фениламино)карбонил]-пиррол-1-гептановая кислота (и в виде кальциевой соли); 2 – **розувастатин** ((3R,5S,6E)-7-[4-(4-фторофенил)-2-(N-метилметансульфонамидо)-6-(пропан-2-ил)пиримидин-5-ил]-3,5-дигидроксигепт-6-еновая кислота); 3 – **симвастатин** (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-гидрокси-6-оксотетрагидро-2H-пиран-2-ил]этил}-3,7-диметил-1,2,3,7,8,8a-гексагидронафтален-1-ил-2,2 диметилбутаноат

Fig.1. Structure of the studied statins: 1 – **atorvastatin** ([R(R\*R\*)]-2-(4- fluorophenyl)-beta, Δ-dihydroxy-(1-methyl-ethyl)-3- phenyl-4- [(phenylamino) carbonyl]- pyrrol-1- heptanoic acid (as calcium salt); 2 – **rosuvastatin** (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2-(N-methylmethanesulfonamido)-6-(propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid; 3 – **simvastatin** (1S,3R,7S,8S,8aR)-8-{2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl}-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-yl 2,2 dimethylbutanoate

**Аппаратура.** Исследования проводили методом восходящей ТСХ на коммерческих пластинах с полярной – Сорбфил на полимерной (ПП) и алюминиевой (Ал) подложках (Сорбполимер, Краснодар, Россия), слабополярной – Полиамид-6 (Fluka, Германия) и Плазмахром RP-3 (Россия) на полимерной (ПП) подложках, неполярной – RP-18 (Merck, Дармштадт, Германия) алюминиевой (Ал) подложке фазами.

Хроматографические зоны основных веществ статинов идентифицировали, обрабатывая пластины смесью свежеприготовленного  $2,5 \cdot 10^{-2}$  М водного раствора перманганата калия (зона окрашивалась в светло-желтый цвет). После хроматографирования и проявления пластинки сушили в течение 10 мин при 90 °С, охлаждали на воздухе, рассчитывали значения подвижности ( $R_f$ ) статинов, а также параметры эффективности разделения (число теоретических тарелок ( $N$ ) и высоту, эквивалентную теоретической тарелке, ВЭТТ ( $H$ ), разрешение ( $R_s$ ) и селективность ( $\alpha$ ).

Обработку параметров хроматограмм проводили с помощью многофункционального графического редактора «Adobe Photoshop CC 2018» (США).

Значения pH буферных растворов контролировали на приборе pH-метр (pH-673.M, Россия) со стеклянным индикаторным электродом и хлоридсеребряным электродом сравнения.

Содержание аторвастатина оценивали в фармацевтических препаратах (таблетированные формы): «Аторвастатин-OBL» (Oblpharm, Россия), «Тулип» (Sandoz, Словения), «Липримар» (Pfizer, Германия). Содержание аторвастатина в таблетках составляло 10 мг.

### Результаты и их обсуждение

#### Водно-органические подвижные фазы

Анализ полученных результатов позволил выявить следующие факторы, влияющие на эффективность и селективность хроматографирования исследуемых статинов методом ТСХ:

– природа неподвижной фазы (НФ);



– природа и концентрация органического растворителя;  
 – рН подвижной фазы;  
 – ионная сила электролита.  
 Пример влияния природы неподвижной

фазы на хроматографическое поведение исследуемых веществ приведен на рис. 2. В качестве подвижной фазы апробирована система ацетонитрил – вода в соотношении 70:30, выбранная на основании данных литературы [31].

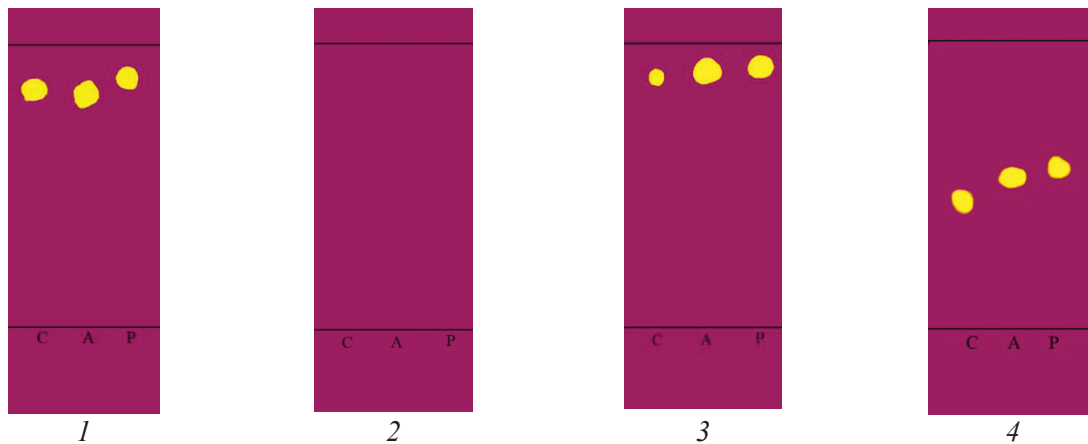


Рис. 2. Влияние природы НФ на хроматографическое поведение статинов ПФ: ацетонитрил – вода (70:30).  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  мг/мл. 1 – Сорбфил (А1), 2 – Полиамид-6 (ПП), 3 – RP-3 (ПП), 4 – RP-18 (ПП). С – симвастатин, А – аторвастатин, Р – розувастатин (цвет онлайн)

Fig. 2. Influence of the nature of SP on the chromatographic behavior of statins MP: acetonitrile – water (70:30).  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  mg/ml. 1 – Sorbfil (A1), 2 – Polyamide-6 (PP), 3 – RP-3 (PP), 4 – RP-18 (PP). С – simvastatin, А – atorvastatin, Р – rosuvastatin (color online)

Установлено, что хроматографические зоны на полярных и слабополярных сорбентах движутся либо с фронтом элюента (Сорбфил, RP-3) и имеют некомпактный вид, либо не обнаруживаются (Полиамид-6), т.е. оба типа НФ не пригодны для разделения анализируемых веществ в ПФ на водно-органической

основе. Хроматографические зоны сорбатов на неполярном сорбенте (RP-18) наиболее компактные и разрешенные. Это подтверждено и расчетом параметров эффективности, приведенных в табл. 1. Поэтому в дальнейшей работе использовали неполярную неподвижную фазу – RP-18.

Таблица 1 / Table 1

**Хроматографические параметры анализируемых систем в различных НФ. ПФ: ацетонитрил – вода (70:30). НФ: 1 – Сорбфил (А1), 2 – Полиамид-6, 3 – RP-3, 4 – RP-18.  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  мг/мл ( $n = 3, P = 0,95$ )**  
**Chromatographic parameters of the analyzed systems in various SP. MP: acetonitrile – water (70:30). SP: 1 – Sorbfil (A1), 2 – Polyamide-6 (PP), 3 – RP-3 (PP), 4 – RP-18.  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  mg/ml ( $n = 3, P = 0,95$ )**

НФ / SP	$\overline{R_f}$			N			H, мм / H, mm		
	Смв / Smv	Атв / Atv	Рзв / Rzv	Смв / Smv	Атв / Atv	Рзв / Rzv	Смв / Smv	Атв / Atv	Рзв / Rzv
1	0,84	0,83	0,88	1936	952	1495	0,0036	0,0074	0,0047
2	–	–	–	–	–	–	–	–	–
3	0,89	0,90	0,91	1067	676	917	0,0066	0,0104	0,0076
4	<b>0,44</b>	<b>0,51</b>	<b>0,56</b>	<b>502</b>	<b>1156</b>	<b>829</b>	<b>0,0140</b>	<b>0,0061</b>	<b>0,0054</b>

Влияние природы и концентрации органического растворителя. Изучено хроматографическое поведение на НФ RP-18 исследуемых статинов в водно-органических ПФ на основе протонных (этиловый и другие спирты) и апротонных

(ацетонитрил) растворителей, которые наиболее часто используются в жидкостной хроматографии. Анализ литературных данных показал, что наиболее распространенным органическим растворителем при хроматографировании статинов



является ацетонитрил ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) [14, 17]. В связи с этим дальнейшие исследования проводили в водно-ацетонитрильных ПФ. На рис. 3 пред-

ставлены результаты влияния концентрации ацетонитрила на хроматографическое поведение статинов в водно-органической ПФ.

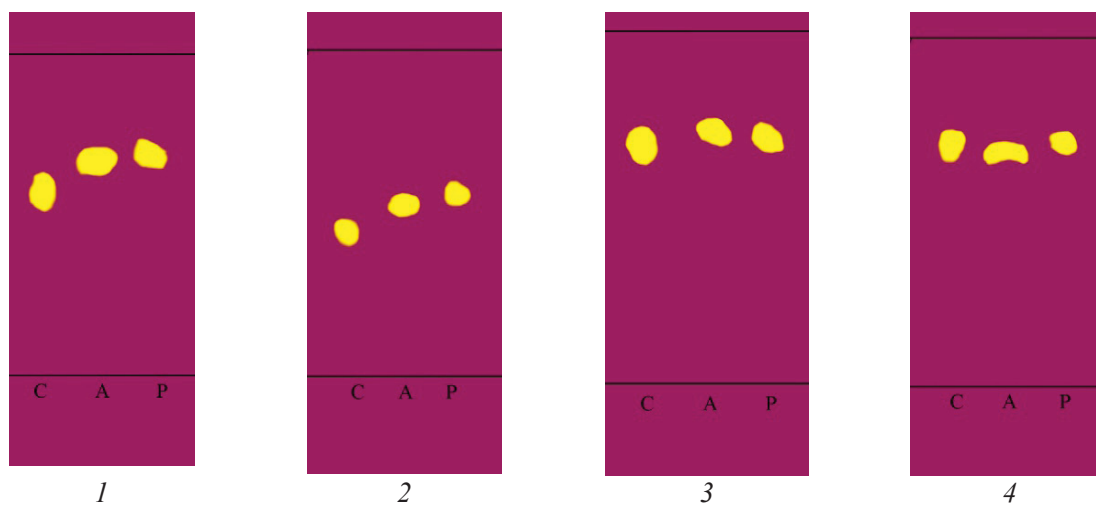


Рис. 3. Влияние концентрации ацетонитрила на подвижность статинов. НФ: RP-18. ПФ: ацетонитрил – вода.  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  мг/мл. 1 – 80:20, 2 – 70:30, 3 – 60:40, 4 – 50:50. С – симвастатин, А – аторвастатин, Р – розувастатин (цвет онлайн)

Fig. 3. Effect of acetonitrile concentration on the mobility of statins. SP: RP-18. MP: acetonitrile – water (70:30).  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  mg/ml. 1 – 80:20, 2 – 70:30, 3 – 60:40, 4 – 50:50. C – simvastatin, A – atorvastatin, P – rosuvastatin (color online)

Из рис. 3 видно, что с уменьшением концентрации ацетонитрила в ПФ  $R_f$  статинов повышается. Однако наиболее компактные хроматографические зоны можно наблюдать в системе ацетонитрил – вода (70:30). Результаты расчета значений  $N$  и  $H$  также подтверждают сделанный вывод (табл. 2). Так, значение  $N$  в ПФ, содержащей 70% ацетонитрила, для Смв –  $5,02 \cdot 10^2$ ,

Атв –  $11,5 \cdot 10^2$ , Рзв –  $8,29 \cdot 10^2$ , что в 1,2 – 4 раза превышает значения  $N$  в ПФ, содержащей 80%  $\text{CH}_3\text{CN}$  и незначительно ниже  $N$  в ПФ с 60 и 50%  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Значение  $H$  для статинов в этой же ПФ в 2,5 – 6 раз ниже значений  $H$  в ПФ, содержащих 80, 60 и 50% ацетонитрила, что также подтверждает компактность хроматографических зон при соотношении  $\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$  (70:30).

Таблица 2 / Table 2

**Хроматографические параметры анализируемых систем в различных ПФ. НФ: RP-18.**

**ПФ: ацетонитрил – вода.  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  мг/мл ( $n = 3, P = 0,95$ )**

**Chromatographic parameters of the analyzed systems in various MP. SP: RP-18. MP: acetonitrile – water (70:30).**

**$C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  mg/ml ( $n = 3, P = 0,95$ )**

ПФ / MP	$\overline{R_f}$			$N$			$H, \text{ мм} / H, \text{ mm}$		
	Смв / Smv	Атв / Atv	Рзв / Rzv	Смв / Smv	Атв / Atv	Рзв / Rzv	Смв / Smv	Атв / Atv	Рзв / Rzv
80:20	0,59	0,67	0,68	121	740	784	0,0909	0,0149	0,0140
70:30	<b>0,44</b>	<b>0,51</b>	<b>0,56</b>	<b>502</b>	<b>1156</b>	<b>829</b>	<b>0,0140</b>	<b>0,0061</b>	<b>0,0054</b>
60:40	0,68	0,71	0,71	705	846	825	0,0156	0,0130	0,0133
50:50	0,69	0,68	0,69	647	1141	973	0,0170	0,0096	0,0113

*Влияние природы и pH буферного раствора.* Изучено влияние pH буферной системы в подвижной фазе на примере фосфатного (pH 3; 3,5; 4; 5) и ацетатно-аммиачного (pH 4; 5; 6; 7; 8) буферных растворов (рис. 4, 5).

Из рис. 4 видно, что в подвижных фазах  $\text{CH}_3\text{CN} - \text{ФБ}$  наиболее оптимальной для определения статинов является ПФ с pH 3, а в ПФ  $\text{CH}_3\text{CN} - \text{ААБ} - \text{ПФ}$  с pH 4 (см. рис. 5), так как в этих ПФ наблюдается наи-

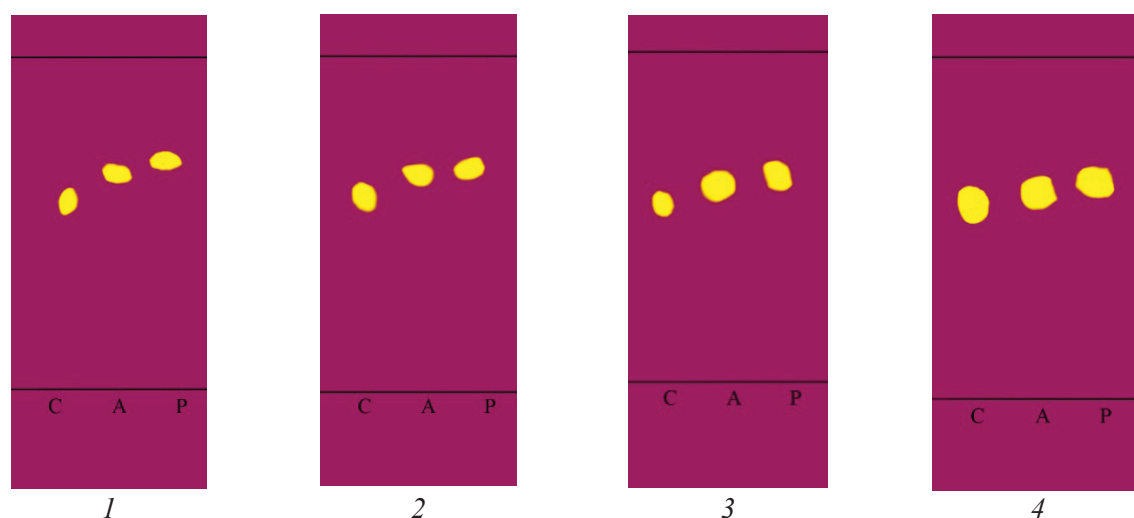


Рис. 4. Хроматограммы статинов в водно-органических ПФ, содержащих фосфатный буферный раствор. НП: RP-18. ПФ:  $\text{CH}_3\text{CN}$  – ФБ (70:30).  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  мг/мл. 1 – рН 3; 2 – рН 3,5; 3 – рН 4; 4 – рН 5. С – симвастатин, А – аторвастатин, Р – розувастатин (цвет онлайн)

Fig. 4. Chromatograms of statins in aqueous organic MP containing phosphate buffer solution. SP: RP-18. MP:  $\text{CH}_3\text{CN}$  – PhB (70:30).  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  mg/ml. 1 – pH 3; 2 – pH 3,5; 3 – pH 4; 4 – pH 5. C – simvastatin, A – atorvastatin, P – rosuvastatin (color online)

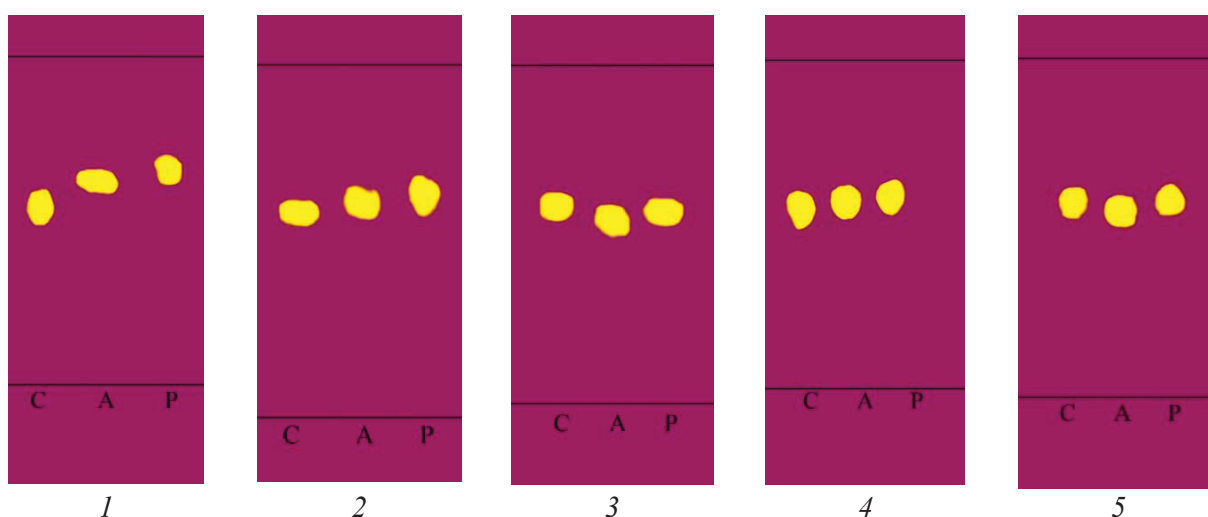


Рис. 5. Хроматограммы статинов в водно-органических ПФ, содержащих ацетатно-аммиачный буферный раствор. НП: RP-18. ПФ:  $\text{CH}_3\text{CN}$  – ААБ (70:30).  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  мг/мл. 1 – рН 4; 2 – рН 5; 3 – рН 6; 4 – рН 7; 5 – рН 8. С – симвастатин, А – аторвастатин, Р – розувастатин (цвет онлайн)

Fig. 5. Chromatograms of statins in water-organic MP containing an acetate-ammonia buffer solution. SP: RP-18. MP:  $\text{CH}_3\text{CN}$  – ААБ (70:30).  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  mg/ml. 1 – pH 4; 2 – pH 5; 3 – pH 6; 4 – pH 7; 5 – pH 8. C – simvastatin, A – atorvastatin, P – rosuvastatin (color online)

лучшее разделение веществ, а хроматографические зоны имеют наиболее компактный вид. Результаты расчетов хроматографических параметров эффективности подтверждают это (табл. 3).

Установлено (см. табл. 3), что введение в ПФ буферных растворов приводит к повышению подвижности статинов,  $\Delta R_f = 0,12-0,15$

по сравнению с ПФ  $\text{CH}_3\text{CN}$  – вода (70:30) –  $\Delta R_f = 0,06-0,12$ . Видно, что в ПФ  $\text{CH}_3\text{CN}$  – ФБ (70:30) значения  $N_{\text{Смв}}$  выше в  $\sim 1,3$ ,  $A_{\text{тв}}$  –  $\sim 1,7$ , а  $R_{\text{зв}}$  –  $\sim 2,6$  раза, чем в других ПФ. Значения  $H$  в этой же ПФ для статинов также ниже. Таким образом, можно сделать вывод, что подвижная фаза  $\text{CH}_3\text{CN}$  – ФБ (70:30, рН 3) является наиболее оптимальной.



Таблица 3 / Table 3

Хроматографические параметры анализируемых систем. НФ: RP-18.  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  мг/мл ( $n = 3, P = 0,95$ )  
 Chromatographic parameters of the analyzed systems. SP: RP-18.  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  mg/ml ( $n = 3, P = 0,95$ )

pH	$\overline{R_f}$			N			H, мм / H, mm		
	Смв Smv	Атв Atv	Рзв Rzv	Смв Smv	Атв Atv	Рзв Rzv	Смв Smv	Атв Atv	Рзв Rzv
ПФ: CH <sub>3</sub> CN – вода (70:30) / МР: CH <sub>3</sub> CN – water (70:30)									
–	<b>0,44</b>	<b>0,51</b>	<b>0,56</b>	<b>502</b>	<b>1156</b>	<b>829</b>	<b>0,0140</b>	<b>0,0061</b>	<b>0,0054</b>
ПФ: CH <sub>3</sub> CN – ФБ (70:30) / МР: CH <sub>3</sub> CN – PhB (70:30)									
3	<b>0,59</b>	<b>0,66</b>	<b>0,70</b>	<b>676</b>	<b>1995</b>	<b>2240</b>	<b>0,0206</b>	<b>0,0055</b>	<b>0,0049</b>
3,5	0,57	0,63	0,64	557	1122	1225	0,0199	0,0099	0,0091
4	0,51	0,57	0,59	467	445	615	0,0234	0,0245	0,0178
5	0,56	0,57	0,60	361	492	676	0,0305	0,0224	0,0163
ПФ: CH <sub>3</sub> CN – ААБ (70:30) / МР: CH <sub>3</sub> CN – ААБ (70:30)									
4	<b>0,56</b>	<b>0,64</b>	<b>0,67</b>	<b>544</b>	<b>1129</b>	<b>900</b>	<b>0,0178</b>	<b>0,0063</b>	<b>0,0079</b>
5	0,57	0,60	0,61	876	676	380	0,0081	0,0105	0,0187
6	0,57	0,53	0,54	655	484	784	0,0108	0,0147	0,0091
7	0,54	0,57	0,57	400	576	447	0,0178	0,0123	0,0158
8	0,57	0,54	0,57	829	544	641	0,0086	0,0130	0,0111

*Подвижные фазы вода – электролит.* Установлено, что при увеличении ионной силы в диапазоне 0,1–1,5 М (KCl) подвижность статинов изменяется незначительно. Однако найдено, что при добавлении более 10% сильного электролита происходит размывание хроматографических зон при любых значениях ионной силы, а значения  $R_f$  приближены к линии фронта. Таким образом, введение сильного электролита в водно-ацетонитрильную ПФ ухудшает характеристики эффективности и селективности разделе-

ния статинов и в дальнейшем не применялось.

*Анализ смесей статинов.* В выбранных оптимальных условиях проведен анализ смеси стандартных растворов статинов. В связи с близкими значениями  $R_f$  аторвастатина и розувастатина удалось разделить только бинарные смеси (табл. 4). Найдено, что наибольшая селективность разделения наблюдается для ПФ CH<sub>3</sub>CN – ФБ (70:30) (pH 3). В этих условиях лучше всего разделяются смеси симвастатина и розувастатина ( $\Delta R_f = 0,11$ ;  $R_S = 1,65$ ;  $\alpha = 0,54$ ).

Таблица 4 / Table 4

Критерии селективности разделения статинов. НФ: RP-18.  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  мг/мл ( $n = 3, P = 0,95$ )  
 Selectivity criteria for separation of statins. SP: RP-18.  $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$  mg/ml ( $n = 3, P = 0,95$ )

Состав ПФ / Composition of MP	Вещества / Substances	$\Delta R_f$	$R_S$	$\alpha$
CH <sub>3</sub> CN – вода (70:30) CH <sub>3</sub> CN – water (70:30)	Смв-Атв / Smv-Atv	0,07	1,49	0,63
	Смв-Рзв / Smv-Rzv	0,12	1,60	0,59
CH <sub>3</sub> CN – ФБ (70:30) (pH 3) CH <sub>3</sub> CN – PhB (70:30) (pH 3)	Смв-Атв / Smv-Atv	0,07	1,63	0,63
	Смв-Рзв / Smv-Rzv	0,11	1,65	0,54
CH <sub>3</sub> CN – ААБ (70:30) (pH 4) CH <sub>3</sub> CN – ААБ (70:30) (pH 4)	Смв-Атв / Smv-Atv	0,08	1,58	0,61
	Смв-Рзв / Smv-Rzv	0,11	1,60	0,53



### Количественное определение аторвастатина в лекарственных препаратах

В выбранных оптимальных условиях проведено количественное определение аторвастатина в лекарственных препаратах: «Аторвастатин-ОВЛ», «Тулип» и «Липримар». Установлено, что величины подвижности Аст в индивидуальном препарате и объектах совпадают, что подтверждает достоверность идентификации аналита (рис. 6). Видно, что применение ПФ  $\text{CH}_3\text{CN} - \text{ФБ}$  (70:30) (рН 3) улучшило метрологические характеристики определения аторвастатина (табл. 5).

Результаты количественного определения аторвастатина в объектах приведены в табл. 6. В разработанном методе ТСХ значения  $S_r$  не превышают 0,02.

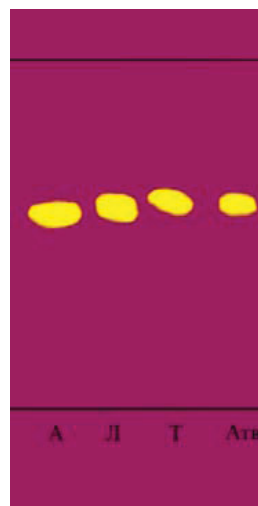


Рис. 6. Хроматограммы аторвастатина в исследуемых объектах. НФ: RP-18. ПФ: ацетонитрил – ФБ (70:30). А – Аторвастатин-ОВЛ, Л – Липримар, Т – Тулип, Атв – стандартное вещество аторвастатин (цвет онлайн)

Fig. 6. Chromatograms of atorvastatin in the studied objects. SP: RP-18. MP: acetonitrile – PhB (70:30). A – Atorvastatin-OBL, Л – Liprimar, Т – Tulip, Атв – standard substance atorvastatin (color online)

Таблица 5 / Table 5

Характеристики градуировочных графиков определения аторвастатина методом ТСХ. НФ: RP-18 ( $n = 3, P = 0,95$ )

Characteristics of calibration curves for the determination of atorvastatin by TLC. SP: RP-18 ( $n = 3, P = 0,95$ )

ПФ / МР	Уравнение The equation	$R^2$	Линейный диапазон, мг/мл Linear range, mg/ml	Чувствительность (tg $\alpha$ ) Sensitivity (tg $\alpha$ )
$\text{CH}_3\text{CN} - \text{вода}$ (70:30) / $\text{CH}_3\text{CN} - \text{water}$ (70:30)	$y = 1111x + 1277$	0,964	1–5	1,1
$\text{CH}_3\text{CN} - \text{ФБ}$ (70:30) (рН 3) / $\text{CH}_3\text{CN} - \text{PhB}$ (70:30) (рН 3)	$y = 998x + 422$	0,998	1–5	0,4
$\text{CH}_3\text{CN} - \text{ААБ}$ (70:30) (рН 4) / $\text{CH}_3\text{CN} - \text{ААВ}$ (70:30) (рН 4)	$y = 1012x + 203$	0,972	1–5	0,2

Таблица 6 / Table 6

Результаты определения аторвастатина в лекарственных препаратах. НФ: RP-18. ПФ: ацетонитрил – ФБ (70:30, рН 3) ( $n = 3, P = 0,95$ )

The results of the determination of atorvastatin in medicinal preparations. SF: RP-18. MF: acetonitrile – PhB (70:30, рН 3) ( $n = 3, P = 0,95$ )

Объект An object	$x_{\text{cp}} \pm \Delta x$ , мг/мл / $x_{\text{av}} \pm \Delta x$ mg/ml	$S_r$	$\Delta x/x_{\text{cp}}$ , % $\Delta x/x_{\text{av}}$ , %	Найдено Аст, мг Found Ast, mg	Паспортные данные объекта, мг Passport data object, mg
Аторвастатин-ОВЛ Atorvastatin-OBL	$4,8 \pm 0,2$	0,01	3,5	9,7	10
Липримар Liprimarin	$4,9 \pm 0,3$	0,02	5,8	9,4	
Тулип Tulip	$4,9 \pm 0,2$	0,02	4,4	9,6	

### Заключение

Таким образом, методом обращенно-фазовой ТСХ изучено хроматографическое поведение некоторых статинов (аторвастатина, розувастатина и симвастатина) в водно-органических подвижных фазах при варьировании концентрации

органического растворителя, рН подвижной фазы и ионной силы электролита. Показано, что подвижная фаза ацетонитрил – фосфатный буферный раствор (70:30, рН 3) позволяет значительно улучшить эффективность хроматографического процесса. Предложены методики количественного определения аторвастатина в





фармацевтических препаратах «Аторвастатин-OBL» (Oblpharm, Россия), «Тулип» (Sandoz, Словения), «Липримар» (Pfizer, Германия) со значениями  $Sr = 0.01-0.02$ .

### Список литературы

1. Emmanuel Eroume A. Egom, Hafsa Hafeez. Biochemistry of statins // *Advances in Clinical Chemistry*. 2016. Vol. 73. P. 127–168. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.10.005>
2. Муминов И. И. Клиническая эффективность и безопасность ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы у реципиентов трансплантированного сердца: дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 114 с.
3. Istvan E. S., Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase // *Science*. 2001. Vol. 292, № 5519. P. 1160–1164. <https://doi.org/10.1126/science.1059344>
4. Маливанова И. М. Коронарный атеросклероз и статины // *Креативная кардиология*. 2009. № 2. С. 118–130.
5. Antal I., Koneracka M., Zavisova V., Kubovcikova M., Kormosh Zh., Kopcansky P. Statins determination: A review of electrochemical techniques // *Reviews in Analytical Chemistry*. 2017. Vol. 47, № 6. P. 474–489. <https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1332973>
6. Bozhanov S., Maslarska V. Spectroscopic and high-performance liquid chromatography methods for determination of statins // *Pharmacia*. 2016. Vol. 63, № 2. P. 35–48.
7. Naveed S., Qamar F. Simple UV spectrophotometric assay of rosuvastatin formulations // *The Global Journal of Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 3, № 3. P. 1985–1990.
8. Abdelwahab N. S., El-Zeiny B. A., Tohamy S. I. Two spectrophotometric methods for simultaneous determination of some antihyperlipidemic drugs // *J. Pharm. Anal.* 2012. Vol. 2(4). P. 279–284. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2012.02.002>
9. Stolarczyk M., Maślanka A., Apola A., Rybak W., Krzek J. Derivative spectrophotometric method for simultaneous determination of zofenopril and fluvastatin in mixtures and pharmaceutical dosage form // *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2015. Vol. 148. P. 66–71. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.03.100>
10. Lotfy H. M., Hegazy M. A. M. Simultaneous determination of some cholesterol-lowering drugs in their binary mixture by novel spectrophotometric methods // *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2013. Vol. 113. P. 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.04.064>
11. Ambole S. R., Shirote P. J., Kondawar M. S. Simultaneous estimation for rosuvastatin calcium and aspirin from capsule dosage forms by first order derivative spectroscopic method // *Intern. J. of ChemTech Res.* 2012. Vol. 4, № 3. P. 966–970.
12. Ashour S., Bahbouh M., Khateeb M. A novel use of oxidative coupling reactions for determination of some statins (cholesterol-lowering drugs) in pharmaceutical formulations // *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2011. Vol. 78, № 3. P. 913–917. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.08.030>
13. Hefnawy M. M., Mohamed M. S., Abounassif M. A., Alanazi A. M., Mostafa G. A. High performance liquid chromatography and derivative spectrophotometry for simultaneous determination of pravastatin and fenofibrate in the dosage form // *Acta Pharm.* 2014. Vol. 64. P. 433–446. <https://doi.org/10.2478/acph-2014-0039>
14. Sultana N., Arayne M. S., Naveed S. Simultaneous determination of captopril and statins in API, pharmaceutical formulations and in human serum by RP-HPLC // *J. of Chinese Chem. Soc.* 2010. Vol. 57, № 3A. P. 378–383. <https://doi.org/10.1002/jccs.201000056>
15. Ashour S., Nakshbandi H., Omar S. Quantitative determination of pravastatin in pharmaceutical dosage forms by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection // *Intern. J. Biomed. Sci.* 2008. Vol. 4, № 2. P. 135–139.
16. Sultana N., Arayne M. S., Shafi N., Siddiqui F. A., Husain A. Development of a RP-HPLC method for the simultaneous analysis of diltiazem and statin: Application in pharmaceuticals and human serum // *Anal. Methods*. 2010. Vol. 2, № 10. P. 1571–1576. <https://doi.org/10.1039/C0AY00337A>
17. Sultana N., Arayne M. S., Naveed S. Simultaneous determination of enalapril and statin's in pharmaceutical formulations by RP-HPLC // *J. Chil. Chem. Soc.* 2011. Vol. 56, № 3. P. 734–737. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072011000300003>
18. Silva T. D., Oliveira M. A., Oliveira R. B., Vianna-Soares C. D. Development and validation of a simple and fast HPLC method for determination of lovastatin, pravastatin and simvastatin // *J. Chromatogr. Sci.* 2012. Vol. 50, № 9. P. 831–838. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bms079>
19. Swathi V., Agarwal N. K., Jyothisna K. A Novel RP-HPLC method development and validation of atorvastatin and fenofibrate in bulk and pharmaceutical dosage forms // *Indian J. Res. Pharm. Biotechnol.* 2013. Vol. 1, № 5. P. 576–582.
20. Murthy T. G. K., Geethanjali J. Development of a validated RP-HPLC method for simultaneous estimation of metformin hydrochloride and rosuvastatin calcium in bulk and in-house formulation // *J. Chromatogr. Sep. Tech.* 2014. Vol. 5, № 6. P. 1–7. <https://doi.org/10.4172/2157-7064.1000252>
21. Arayene M. S., Sultana N., Tabassum A. Facile LC-UV methods for simultaneous monitoring of ciprofloxacin and rosuvastatin in API, formulations and human serum // *Biomed. Chromatogr.* 2015. Vol. 29, № 2. P. 202–209. <https://doi.org/10.1002/bmc.3260>
22. Solanki C., Patel N. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of rosuvastatin calcium and aspirin in capsule dosage form // *Intern. J. Pharm. Bio. Sci.* 2012. Vol. 3, № 3. P. 577–585.



23. Salama N. N. E. A. Simultaneous determination of fenofibrate, its metabolite and co-formulated/administered statins using reverse phase TLC-densitometry and HPLC-UV methods: Application in human plasma // *Current Chromatogr.* 2015. Vol. 2, № 1. P. 63–71. [https://doi.org/ 10.2174/2213240601666140917005519](https://doi.org/10.2174/2213240601666140917005519)
24. Assassi A. L., Roy C. E., Perovitch P., Auzeir J., Hamon T., Gaudin K. Green analytical method development for statin analysis // *J. Chromatogr. A.* 2015. Vol. 1380. P. 104–111. [https://doi.org/ 10.1016/j.chroma.2014.12.066](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.12.066).
25. Arayne M. S., Sultana N., Tabassum A., Ali S. N., Naveed S. Simultaneous LC determination of Rosuvastatin, lisinopril, captopril and enalapril in API, pharmaceutical dosage formulations and human serum // *Medicinal Chem. Res.* 2012. Vol. 21. P. 4542–4548.
26. Shirkhedkar A., Surana S. Simultaneous densitometric TLC analysis of atorvastatin calcium and fenofibrate in the bulk drug and in pharmaceutical formulations // *JPC – J. of Planar Chromatography – Modern TLC.* 2009. Vol. 22, № 5. P. 355–358. <https://doi.org/10.1556/JPC.22.2009.5.7>
27. Dhaneshwar S. S., Dhaneshwar S. R., Deshpande P., Patil M. Development and validation of a method for simultaneous densitometric estimation of atorvastatin calcium and ezetimibe as the bulk drug and in tablet dosage forms // *Acta Chromatogr.* 2007. № 19. P. 141–148.
28. Sharma M. C., Sharma S., Kohlib D. V., Sharmac A. D. A validated HPTLC method for determination of simultaneous estimation Rosuvastatin Calcium and Ezetimibe in pharmaceutical solid dosage form // *Archives of Applied Science Research.* 2010. Vol. 2, № 1. P. 1–7.
29. Sane R. T., Kamat S. S., Shafi S. N. M., Inamdar R., Mote M. R. Determination of rosuvastatin calcium in its bulk drug and pharmaceutical preparations by high-performance thin-layer chromatography // *JPC – J. of Planar Chromatography – Modern TLC.* 2005. Vol. 18. P. 194–198.
30. Ramadan A. A., Al-akraa H., Maktabi M. TLC simultaneous determination of amlodipine, atorvastatin, rosuvastatin and valsartan in pure form and in tablets using phenyl-modified aleppo bentonite // *Intern. J. Pharmacy and Pharmaceutical Sci.* 2014. Vol. 6, № 3. P. 180–188.
31. Wagh K., Sonawane S., Chhajad S., Kshirsagar S. Development of a RP-HPLC method for separation of ezetimibe in presence of atorvastatin calcium and simvastatin and its application for quantitation of tablet dosage forms // *Asian J. of Pharmaceutical Analysis.* 2017. Vol. 7, № 3. P. 169–175. <https://doi.org/10.5958/2231-5675.2017.00027.8>
2. Muminov I. I. *Clinical efficacy and safety of HMG-CoA reductase inhibitors in transplanted heart recipients.* Diss. Cand. Sci. (Med.). Moscow, 2016. 114 p. (in Russian).
3. Istvan E. S., Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*, 2001, vol. 292, no. 5519, pp. 1160–1164. <https://doi.org/10.1126/science.1059344>
4. Maliovanova I. M. Coronary atherosclerosis and statins. *Creative Cardiology*, 2009, no. 2, pp. 118–130 (in Russian).
5. Antal I., Koneracka M., Zavisova V., Kubovcikova M., Kormosh Zh., Kopcansky P. Statins determination: A review of electrochemical techniques. *Reviews in Analytical Chemistry*, 2017, vol. 47, no. 6, pp. 474–489. [https://doi.org/ 10.1080/10408347.2017.1332973](https://doi.org/10.1080/10408347.2017.1332973)
6. Bozhanov S., Maslarska V. Spectroscopic and high-performance liquid chromatography methods for determination of statins. *Pharmacia*, 2016, vol. 63, no. 2, pp. 35–48.
7. Naveed S., Qamar F. Simple UV spectrophotometric assay of rosuvastatin formulations. *The Global Journal of Pharmaceutical Research*, 2014, vol. 3, no. 3, pp. 1985–1990.
8. Abdelwahab N. S., El-Zeiny B. A., Tohamy S. I. Two spectrophotometric methods for simultaneous determination of some antihyperlipidemic drugs. *J. Pharm. Anal.*, 2012, vol. 2(4), pp. 279–284. <https://doi.org/10.1016/j.jppha.2012.02.002>
9. Stolarczyk M., Maślanka A., Apola A., Rybak W., Krzek J. Derivative spectrophotometric method for simultaneous determination of zofenopril and fluvastatin in mixtures and pharmaceutical dosage form. *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2015, vol. 148, pp. 66–71. [https://doi.org/ 10.1016/j.saa.2015.03.100](https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.03.100)
10. Lotfy H. M., Hegazy M. A. M. Simultaneous determination of some cholesterol-lowering drugs in their binary mixture by novel spectrophotometric methods. *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2013, vol. 113, pp. 107–114. [https://doi.org/ 10.1016/j.saa.2013.04.064](https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.04.064)
11. Ambole S. R., Shirote P. J., Kondawar M. S. Simultaneous estimation for rosuvastatin calcium and aspirin from capsule dosage forms by first order derivative spectroscopic method. *Intern. J. of ChemTech Res.*, 2012, vol. 4, no. 3, pp. 966–970.
12. Ashour S., Bahbouh M., Khateeb M. A novel use of oxidative coupling reactions for determination of some statins (cholesterol-lowering drugs) in pharmaceutical formulations. *Spectrochim. Acta. A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2011, vol. 78, no. 3, pp. 913–917. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.08.030>
13. Hefnawy M. M., Mohamed M. S., Abounassif M. A., Alanazi A. M., Mostafa G. A. High performance liquid chromatography and derivative spectrophotometry for simultaneous determination of pravastatin and fenofibrate in the dosage form. *Acta Pharm.*, 2014, vol. 64, pp. 433–446. <https://doi.org/10.2478/acph-2014-0039>
14. Sultana N., Arayne M. S., Naveed S. Simultaneous determination of captopril and statins in API, pharmaceutical

## References

1. Emmanuel Eroume A. Egom, Hafsa Hafeez. Biochemistry of statins. *Advances in Clinical Chemistry*, 2016, vol. 73, pp. 127–168. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.10.005>



- formulations and in human serum by RP-HPLC. *J. of Chinese Chem. Soc.*, 2010, vol. 57, no. 3A, pp. 378–383. <https://doi.org/10.1002/jccs.201000056>
15. Ashour S., Nakshbandi H., Omar S. Quantitative determination of pravastatin in pharmaceutical dosage forms by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *Intern. J. Biomed. Sci.*, 2008, vol. 4, no. 2, pp. 135–139.
16. Sultana N., Arayne M. S., Shafi N., Siddiqui F. A., Hussain A. Development of a RP-HPLC method for the simultaneous analysis of diltiazem and statin: Application in pharmaceuticals and human serum. *Anal. Methods*, 2010, vol. 2, no. 10, pp. 1571–1576. <https://doi.org/10.1039/C0AY00337A>
17. Sultana N., Arayne M. S., Naveed S. Simultaneous determination of enalapril and statin's in pharmaceutical formulations by RP-HPLC. *J. Chil. Chem. Soc.*, 2011, vol. 56, no. 3, pp. 734–737. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072011000300003>
18. Silva T. D., Oliveira M. A., Oliveira R. B., Vianna-Soares C. D. Development and validation of a simple and fast HPLC method for determination of lovastatin, pravastatin and simvastatin. *J. Chromatogr. Sci.*, 2012, vol. 50, no. 9, pp. 831–838. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bms079>
19. Swathi V., Agarwal N. K., Jyothsna K. A Novel RP-HPLC method development and validation of atorvastatin and fenofibrate in bulk and pharmaceutical dosage forms. *Indian J. Res. Pharm. Biotechnol.*, 2013, vol. 1, no. 5, pp. 576–582.
20. Murthy T. G. K., Geethanjali J. Development of a validated RP-HPLC method for simultaneous estimation of metformin hydrochloride and rosuvastatin calcium in bulk and in-house formulation. *J. Chromatogr. Sep. Tech.*, 2014, vol. 5, no. 6, pp. 1–7. <https://doi.org/10.4172/2157-7064.1000252>
21. Arayene M. S., Sultana N., Tabassum A. Facile LC-UV methods for simultaneous monitoring of ciprofloxacin and rosuvastatin in API, formulations and human serum. *Biomed. Chromatogr.*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 202–209. <https://doi.org/10.1002/bmc.3260>
22. Solanki C., Patel N. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of rosuvastatin calcium and aspirin in capsule dosage form. *Intern. J. Pharm. Bio. Sci.*, 2012, vol. 3, no. 3, pp. 577–585.
23. Salama N. N. E. A. Simultaneous determination of fenofibrate, its metabolite and co-formulated/administered statins using reverse phase TLC-densitometry and HPLC-UV methods: Application in human plasma. *Current Chromatogr.*, 2015, vol. 2, no. 1, pp. 63–71. <https://doi.org/10.2174/2213240601666140917005519>
24. Assassi A. L., Roy C. E., Perovitch P., Auzerie J., Hamon T., Gaudin K. Green analytical method development for statin analysis. *J. Chromatogr. A*, 2015, vol. 1380, pp. 104–111. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.12.066>
25. Arayne M. S., Sultana N., Tabassum A., Ali S. N., Naveed S. Simultaneous LC determination of Rosuvastatin, lisinopril, captopril and enalapril in API, pharmaceutical dosage formulations and human serum. *Medicinal Chem. Res.*, 2012, vol. 21, pp. 4542–4548.
26. Shirkhedkar A., Surana S. Simultaneous densitometric TLC analysis of atorvastatin calcium and fenofibrate in the bulk drug and in pharmaceutical formulations. *JPC – J. of Planar Chromatography – Modern TLC*, 2009, vol. 22, no. 5, pp. 355–358. <https://doi.org/10.1556/JPC.22.2009.5.7>
27. Dhaneshwar S. S., Dhaneshwar S. R., Deshpande P., Patil M. Development and validation of a method for simultaneous densitometric estimation of atorvastatin calcium and ezetimibe as the bulk drug and in tablet dosage forms. *Acta Chromatogr.*, 2007, no. 19, pp. 141–148.
28. Sharma M. C., Sharma S., Kohlib D. V., Sharmac A. D. A validated HPTLC method for determination of simultaneous estimation Rosuvastatin Calcium and Ezetimibe in pharmaceutical solid dosage form. *Archives of Applied Science Research*, 2010, vol. 2, no. 1, pp. 1–7.
29. Sane R. T., Kamat S. S., Shafi S. N. M., Inamdar R., Mote M. R. Determination of rosuvastatin calcium in its bulk drug and pharmaceutical preparations by high-performance thin-layer chromatography. *JPC – J. of Planar Chromatography – Modern TLC*, 2005, vol. 18, pp. 194–198.
30. Ramadan A. A., Al-akraa H., Maktabi M. TLC simultaneous determination of amlodipine, atorvastatin, rosuvastatin and valsartan in pure form and in tablets using phenyl-modified aleppo bentonite. *Intern. J. Pharmacy and Pharmaceutical Sci.*, 2014, vol. 6, no. 3, pp. 180–188.
31. Wagh K., Sonawane S., Chhajad S., Kshirsagar S. Development of a RP-HPLC method for separation of ezetimibe in presence of atorvastatin calcium and simvastatin and its application for quantitation of tablet dosage forms. *Asian J. of Pharmaceutical Analysis*, 2017, vol. 7, no. 3, pp. 169–175. <https://doi.org/10.5958/2231-5675.2017.00027.8>

Поступила в редакцию 16.06.22; одобрена после рецензирования 10.08.22; принята к публикации 05.09.22  
The article was submitted 16.06.22; approved after reviewing 10.08.22; accepted for publication 05.09.22