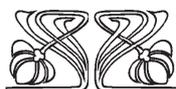
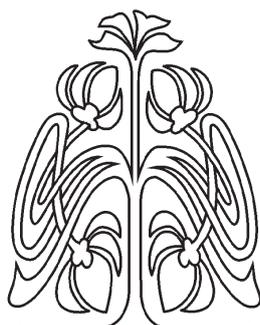
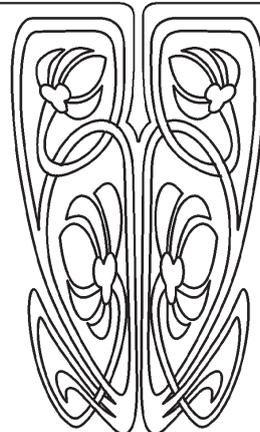




ХИМИЯ



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2022. Т. 22, вып. 4. С. 364–372
Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2022, vol. 22, iss. 4, pp. 364–372
<https://ichbe.sgu.ru> <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2022-22-4-364-372>
EDN: GBIZKS

Научная статья
УДК 543.645: 543.544.943.3

Определение статинов методом обращенно-фазовой ВЭЖХ в подвижных фазах с разными вариантами модифицирования

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

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

Кутина Ангелина Александровна, студент 4-го курса Института химии, kutina2000@mail.ru
Сумина Елена Германовна, доктор химических наук, профессор кафедры аналитической химии и химической экологии Института химии, suminaeg@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7310-9459>

Юрасов Николай Александрович, кандидат химических наук, заведующий экологической лабораторией Института химии, nik-yurasov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0620-4680>

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

Аннотация. Методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии изучено хроматографическое поведение аторвастатина, розувастатина и симвастатина в присутствии основных модификаторов подвижной фазы: элюирующей силы и буферного раствора. Найдены оптимальные условия модифицирования и показано их применение для определения исследуемых статинов в фармацевтических препаратах «Аторвастатин-ОБЛ», «Липримар» и «Тулип». Значение S_r составляет 0,03. Относительная погрешность определения не превышает 7%.

Ключевые слова: статины, высокоэффективная жидкостная хроматография, органические растворители, буферные растворы

Для цитирования: Кутина А. А., Сумина Е. Г., Юрасов Н. А., Угланова В. З. Определение статинов методом обращенно-фазовой ВЭЖХ в подвижных фазах с разными вариантами модифицирования // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2022. Т. 22, вып. 4. С. 364–372. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2022-22-4-364-372>, EDN: GBIZKS

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

Article

Determination of statins by reverse-phase HPLC in mobile phases with different modification options

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

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



Angelina A. Kutina, kutina2000@mail.ru

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

Nikolai A. Yurasov, nik-yurasov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0620-4680>

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

Abstract. The chromatographic behavior of atorvastatin, rosuvastatin and simvastatin in the presence of the main modifiers of the mobile phase: elution strength and buffer solution, has been studied by means of the reverse-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) method. Optimal modification conditions have been found and their application for the determination of statins under study in the pharmaceutical preparations Atorvastatin-OBL, Liprimar and Tulip has been shown. The S_r value is 0.03. The relative determination error does not exceed 7%.

Keywords: statins, high performance liquid chromatography, organic solvents, buffer solutions

For citation: Kutina A. A., Sumina E. G., Yurasov N. A., Uglanova V. Z. Determination of statins by reverse-phase HPLC in mobile phases with different modification options. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2022, vol. 22, iss. 4, pp. 364–372 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2022-22-4-364-372>, EDN: GBIZKS

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

Введение

Статины относятся к классу гиполипидемических соединений природного или синтетического происхождения [1], которые являются ингибиторами одного из основных ферментов синтеза холестерина [2]. Статины обладают также ярко выраженным комплексом антиокислительных и антимуtagenных свойств, антиатеросклеротическим, антиангинальным, противоишемическим, антитромбическим эффектами, вследствие этого широко используются в медицине [3–6], прежде всего для поддержания здоровья пожилых людей. Поскольку холестерин содержится в мясных продуктах, молоке, яйцах, рыбе, орехах и многих других продуктах, требуется разработка разнообразных методов его определения в биологических объектах (жидкостях, тканях), продуктах питания, пищевых добавках, биологически активных добавках и фармацевтических препаратах.

Анализ методов определения статинов показывает, что основное место отводится хроматографии, в основном высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [7] и тонкослойной хроматографии (ТСХ) [8]. Отмечается, что ВЭЖХ позволяет одновременно проводить определение нескольких лекарственных веществ, вспомогательных компонентов и возможных токсичных примесей в многокомпонентных смесях, отличаясь высокой точностью и прецизионностью [9]. Обычно используют колонки с обращенной фазой, такие как «Supelcosil LC-18» (5 мкм, 150 × 4,6 мм) [10], «BeckmanCoulter» (5 мкм, 250 × 4,6 мм) [11], «Sherisorb ODS-C18» (5 мкм, 250 × 4,6 мм) [12] и др. Органическим компонентом подвижной фазы (ПФ) является ацетонитрил [10, 11, 13–17], иногда в сочетании с метанолом [18–23], муравьиной кислотой

[24], уксусной кислотой [25], тетрагидрофураном [10] или триэтиламинол [26]. Основной водной составляющей ПФ является фосфатный буферный раствор с pH 3–5 [10–13, 19, 27, 28]. При определении статинов используются разные варианты детектирования: спектрофотометрическим, флуориметрическим детекторами, иногда после реакции дериватизации, а также кондуктометрическим, масс-спектроскопическим и другими детекторами [29, 30]. Анализ литературы показал также, что в ацетонитрильных подвижных фазах недостаточно полно изучено влияние элюирующей силы ПФ и pH буферных растворов на результаты хроматографирования. Однако это является важным для получения точных, воспроизводимых и правильных результатов. В связи с этим целью работы являлось изучение этих вопросов на примере наиболее распространенных статинов в фармацевтической практике – аторвастатина (Атв), розувастатина (Рзв) и симвастатина (Смв).

Материалы и методы

Реагенты. В экспериментальной части работы были использованы – аторвастатин, розувастатин и симвастатин фирмы Sigma Aldrich, США с содержанием основного вещества более 94%. Стандартные растворы исследуемых статинов с концентрацией 1 мг/мл готовили в этаноле растворением точной навески. Рабочие растворы с концентрациями $1 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл готовили разбавлением стандартного раствора в воде. Все растворы хранили в холодильнике.

Для приготовления подвижных фаз использовали ацетонитрил (о.с.ч.), наиболее распространенный в жидкостной хроматографии [10, 11].

В качестве буферов использовали ацетатно-аммиачный (pH 3–8) и фосфатный (pH 3–5) буферные растворы, значения pH которых кон-



тролировали на приборе рН-метр (рН-673 М) со стеклянным индикаторным электродом и хлоридсеребряным электродом сравнения.

Аппаратура. Анализ в вариантах ВЭЖХ проводили на жидкостном хроматографе Стайер фирмы «Аквилон» со спектрофотометрическим детектором, на хроматографической колонке с неполярным сорбентом C_{18} (00F-4252-EQ, Luna 5u C_{18} , диаметр 4,6 мм, длина 150 мм; Phenomenex, США). Объем вводимой пробы 50 мкл, скорость потока 1 мл/мин.

Хроматографирование в водно-ацетонитрильной подвижной фазе проводили путем варьирования соотношения CH_3CN – вода (буфер). С помощью микрошприца отбирали 50 мкл пробы, содержащей статины в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ и $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл, и вводили в хроматографическую колонку. Объем петли дозатора составлял 20 мкл. Регистрацию и обработку данных при $\lambda=240$ нм проводили с помощью программы «Мультихром

2.4». Оптимальная длина волны при детектировании была выбрана на основании спектров поглощения статинов.

В ВЭЖХ удерживание реагентов в неподвижной фазе (t_R), параметры эффективности (число теоретических тарелок (N) и высоту, эквивалентную теоретической тарелке, ВЭТТ (H)), разрешение (R_s) и селективность (α) определяли согласно [9].

Результаты и их обсуждение

В настоящей работе изучено влияние двух модификаторов ПФ на разделение и определение статинов.

Элюирующая сила

С целью выбора ПФ провели хроматографирование, варьируя объемную концентрацию ацетонитрила и воды от 80 до 20 % и наоборот. В табл. 1, 2 приведены значения хроматографических характеристик.

Таблица 1 / Table 1

Времена удерживания статинов в зависимости от соотношения компонентов ПФ
($n = 3, P = 0,95$)
Retention times of statins depending on the ratio of MP components ($n = 3, P = 0,95$)

Соотношение $CH_3CN - H_2O$ / Ratio $CH_3CN - H_2O$	t_R , мин / t_R , min		
	Смв / Smv	Атв / Atv	Рзв / Rzv
80 : 20	4,53	1,42	1,34
70 : 30	6,62	1,57	1,35
60 : 40	12,77	1,63	1,40
50 : 50	14,71	3,92	2,49
40 : 60	–	9,77	3,79
30 : 70	–	–	9,32
20 : 80	–	–	–

Таблица 2 / Table 2

Селективность разделения статинов в зависимости от соотношения компонентов в ПФ
($n = 3, P = 0,95$)
Selectivity of the statins separation depending on the ratio of components in the MP
($n = 3, P = 0,95$)

Соотношение $CH_3CN : H_2O$ / Ratio $CH_3CN - H_2O$	Вещества / Substances	R_s	α
80 : 20	Смв-Атв / Smv-Atv	2,7	0,31
	Смв-Рзв / Smv-Rzv	2,4	0,30
70 : 30	Смв-Атв / Smv-Atv	8,2	0,24
	Смв-Рзв / Smv-Rzv	7,5	0,20
60 : 40	Смв-Атв / Smv-Atv	8,8	0,13
	Смв-Рзв / Smv-Rzv	6,2	0,11
50 : 50	Смв-Атв / Smv-Atv	9,2	0,27
	Смв-Рзв / Smv-Rzv	10,4	0,17



По данным табл. 1 и 2 и с учетом хроматографической картины можно сделать вывод, что оптимальной является система ацетонитрил : вода в соотношении 70 : 30, так как по мере уменьшения органической составляющей в ПФ и соответствующего уменьшения элюирующей силы ПФ происходит уширение хроматографических пиков, сильное увеличение t_R всех веществ и искажение хроматографической картины.

Проведенные исследования показали, что время удерживания аторвастатина – 1,6 мин, розувастатина – 1,3 мин, симвастатина – 6,6 мин, что позволяет сделать вывод о возможном разделении этих веществ при совместном присутствии.

Буферные растворы

С целью улучшения качества разделения в водно-ацетонитрильных ПФ вместо воды ис-

пользовали фосфатный (ФБ) и ацетатно-аммиачный (ААБ) буферные растворы с оптимальным значением pH 3–4.

Установлено, что в присутствии буферных растворов существенно улучшается хроматографическая картина: увеличиваются значения Δt_R между пиками, а хроматограммы становятся более узкими и симметричными. Поскольку для ФБ и ААБ оптимальные значения pH одинаковы, можно полагать, что основное влияние на наблюдаемые эффекты оказывает природа буфера, однако это требует дополнительных исследований.

Для сравнения эффективности разделения статинов в разных ПФ приведены данные табл. 3, которые подтверждают сделанное заключение.

Таблица 3 / Table 3

Селективность разделения статинов в ацетонитрильной ПФ (n = 3, P = 0,95)
Selectivity of the statins separation in acetonitrile MP (n = 3, P = 0,95)

Условия хроматографирования / Chromatography conditions	Разделяемые вещества / Substances to be separated	Δt_R , мин / Δt_R , min	R_S	α
Ацетонитрил – Вода (70:30) / Acetonitrile – Water (70:30)	Сим – Атв / Smv – Atv	4,36	1,0	0,24
	Сим – Рзв / Smv – Rzv	4,81	0,9	0,20
	Атв – Рзв / Atv – Rzv	–	–	–
Ацетонитрил – Фосфатный буфер (70:30) (pH 3) / Acetonitrile – PhB (70:30) (pH 3)	Сим – Атв / Smv – Atv	3,96	3,8	0,41
	Сим – Рзв / Smv – Rzv	4,30	4,0	0,32
	Атв – Рзв / Atv – Rzv	0,56	0,7	0,79
Ацетонитрил – ААБ (70:30) (pH 4) / Acetonitrile – ААВ (70:30) (pH 4)	Сим – Атв / Smv – Atv	4,00	3,5	0,40
	Сим – Рзв / Smv-Rzv	4,51	3,1	0,32
	Атв – Рзв / Atv – Rzv	0,52	0,4	0,81

Таким образом, исходя из полученных расчетов можем сделать вывод, что наибольшая селективность разделения статинов наблюдается при использовании подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и фосфатного буферного раствора с pH 3 в соотношении 70 : 30, так как позволяет разделить все исследуемые статины с высокой эффективностью.

Градуировочные зависимости для определения аторвастатина в реальных объектах

В данной работе показана возможность применения водно-органической ВЭЖХ для количественного определения аторвастатина в лекарственных препаратах. Для этого в выбранных оптимальных водно-органических подвижных фазах были построены градуировочные зависимости на аторвастатин: НФ : C_{18} , ПФ : ацетонитрил – вода (70:30);

ацетонитрил – ФБ (pH 3) (70 : 30); ацетонитрил : ААБ (pH 4) (70 : 30).

Для построения градуировочной зависимости был приготовлен исходный раствор аторвастатина с концентрацией 5 мг/мл, из которого готовили рабочие растворы от 0,2 до 10 мкг/мл для ВЭЖХ последовательным разбавлением исходного раствора в объеме 5 мл дистиллированной водой, отбирая точные аликвоты с помощью дозатора.

Были построены зависимости площади хроматографических зон аторвастатина от его концентраций в растворе. Площадь хроматографических пиков ВЭЖХ определяли в условных единицах с помощью программы «Мультихром 2.4». Ввиду полного совпадения градуировочных характеристик в ВЭЖХ в разных ПФ графики не приводятся, а полученные результаты обобщены в табл. 4.



Таблица 4 / Table 4

Сравнение метрологических характеристик градуировочных графиков в ВЭЖХ
Comparison of the metrological characteristics of calibration curves in HPLC

Характеристики / Characteristics	CH ₃ CN – H ₂ O	CH ₃ CN – ФБ (pH 3) / CH ₃ CN – PhB (pH 3)	CH ₃ CN – ААБ (pH 4) / CH ₃ CN – AAB (pH 4)
Уравнение градуировочного графика / Calibration curve equation	$y = 160x + 26$	$y = 167x - 11$	$y = 173x + 25$
Коэффициент корреляции (R ²) / Correlation coefficient (R ²)	0,987	0,999	0,996
Интервал линейности, мкг/мл / Linearity interval, µg/ml	0,2–10	0,2–10	0,2–10
Чувствительность (tgα) / Sensitivity (tgα)	0,2	0,06	0,1

Исходя из представленных данных в табл. 4, для определения Аст была выбрана оптимальная подвижная фаза, содержащая ацетонитрил и фосфатный буферный раствор с pH 3. У этой ПФ более высокие показатели линейности и хроматографические параметры лучше по сравнению с остальными ПФ.

Контроль правильности был проведен методом «введено–найдено» путем сравнения концентраций введенной аликвоты аторвастатина с концентрацией, рассчитанной по

градуировочному графику. Для этого были приготовлены растворы с тремя различными концентрациями аторвастатина и проведено их хроматографирование в водно-органической ПФ, модифицированной фосфатным буферным раствором с pH 3. Площади зон измеряли в графическом редакторе «Adobe Photoshop СС», затем с помощью градуировочной зависимости были найдены значения искомых концентраций. Результаты исследований представлены в табл. 5.

Таблица 5 / Table 5

Результаты определения аторвастатина методом «введено–найдено» в ВЭЖХ
(n = 3, P = 0,95)

Results of the determination of atorvastatin by the «introduced-found» method in HPLC
(n = 3, P = 0,95)

Введено, мкг/мл / Introduced, mcg/ml	Найдено, мкг/мл / Found, mcg/ml	Метрологические характеристики / Metrological characteristics	
		S _r	Δx/x _{ср} , %
2	2,00 ± 0,05	0,01	2,27
4	3,98 ± 0,06	0,01	1,53
8	7,92 ± 0,54	0,03	6,78

Таким образом, из рассчитанных данных в табл. 5 видно, что значения S_r и относительной погрешности при определении аторвастатина не превышают 0,03 и 7% соответственно. Поэтому данная методика может быть использована для количественного определения аторвастатина в реальных объектах.

Количественное определение аторвастатина в лекарственных препаратах

В качестве объектов для количественного определения аторвастатина были выбраны следующие фармацевтические препараты: «Аторвастатин-OBL» (Oblpharm, Россия), «Ту-

лип» (Sandoz, Словения), «Липримар» (Pfizer, Германия). Содержание аторвастатина в таблетках составляло 10 мг.

Методика определения аторвастатина в фармацевтических препаратах.

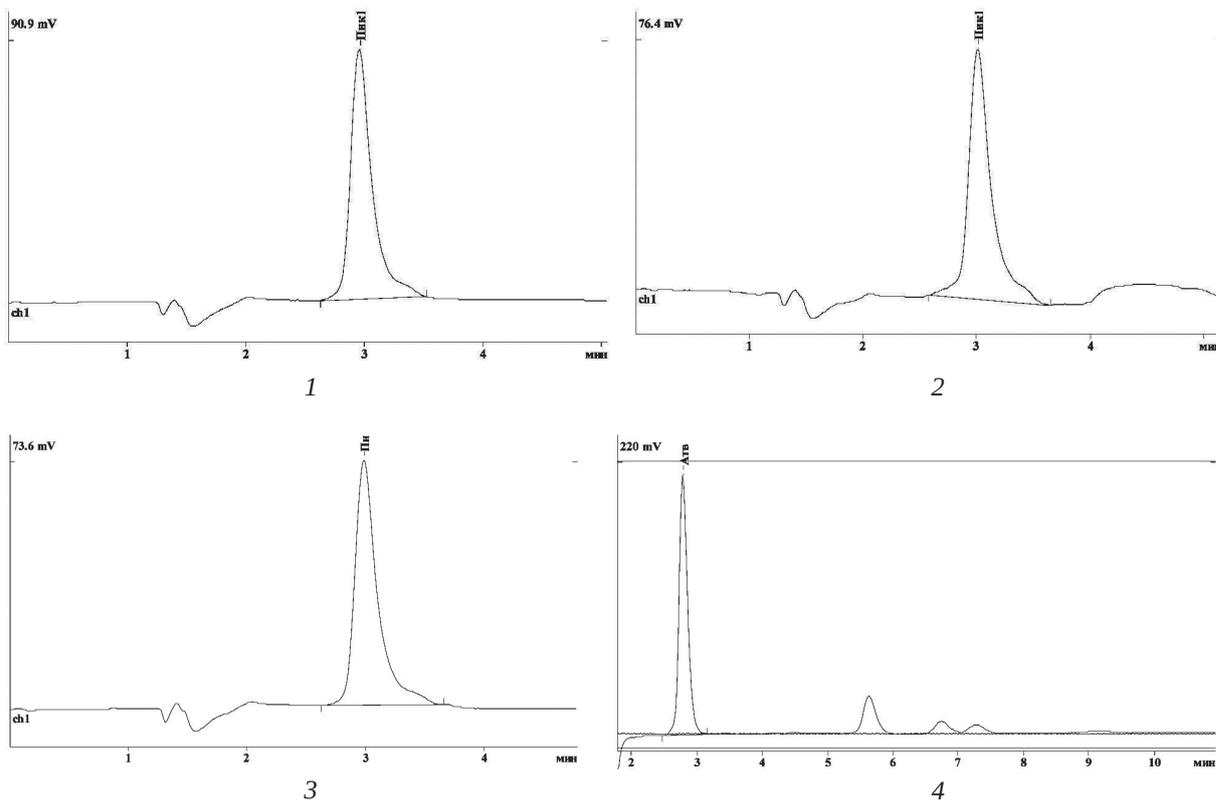
Для исследования были взяты навески препаратов Аторвастатин-OBL, Тулип и Липримар по 125 мг. Навески растворяли в этаноле в колбе на 25 мл. Для проведения анализа в ВЭЖХ растворы готовили последовательным разбавлением до концентрации 5 мкг/мл. Хроматографический процесс в ВЭЖХ проводили в водно-органической подвижной фазе, состоящей из ацетонитрила и фосфатного буферного раство-



ра. С помощью микрошприца отбирали 50 мкл пробы, содержащей исследуемый раствор, и вводили в хроматографическую колонку. Объем петли составлял 20 мкл. Времена удерживания полученных пиков сравнивали со стандартным веществом аторвастатина. Регистрацию и обработку данных при $\lambda = 240$ нм осуществляли с помощью программы «Мультихром 2.4». Проводили три параллельных опыта. Содержа-

ние аторвастатина в исследуемых объектах рассчитывали по градуировочной зависимости.

Установили, что времена удерживания стандартного вещества совпадают со значениями в исследуемых объектах, что свидетельствует о правильной идентификации. На рисунке представлены хроматограммы аторвастатина в исследуемых объектах и стандарте.



Хроматограммы аторвастатина в фармацевтических препаратах: 1 – «Аторвастатин-ОБЛ» (Obpharm, Россия), 2 – «Тулп» (Sandoz, Словения), 3 – «Липримар» (Pfizer, Германия), 4 – стандартное вещество – аторвастатин
 Figure. Chromatograms of atorvastatin in pharmaceutical preparations. 1 – «Atorvastatin-OBL» (Obpharm, Russia), 2 – «Tulip» (Sandoz, Slovenia), 3 – «Liprimar» (Pfizer, Germany), 4 – reference substance – atorvastatin

Можно сделать вывод, что аторвастатин содержится в каждом из исследуемых объектов с одинаковыми значениями t_R .

В табл. 6 представлены результаты определения аторвастатина в фармацевтических препаратах.

Таблица 6 / Table 6

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

Results of the atorvastatin determination in medicinal preparations. MP: acetonitrile – PhB (70 : 30, pH 3), (n = 3, P = 0,95)

Объект / An objec	$x_{cp} \pm \Delta x$, мг/мл / $x_{av} \pm \Delta x$ mg/nl	Sr	$\Delta x/x_{cp}$, % / $\Delta x/x_{av}$, %	Найдено Атв, мг / Found Ast, mg	Паспортные данные объекта, мг / Passport data object, mg
Аторвастатин-ОБЛ / Atorvastatin-OBL	4,9 ± 0,1	0,01	2,5	9,8	10
Липримар / Liprimarin	4,9 ± 0,1	0,01	1,7	9,8	
Тулп / Tulip	4,9 ± 0,1	0,01	2,8	9,7	



Из данных табл. 6 видно, что метод ВЭЖХ позволяет достигнуть достаточно близких результатов, что подтверждает правильность определения.

Заключение

Впервые систематически исследовано влияние основных модификаторов подвижной фазы в ВЭЖХ – элюирующей силы и буферного раствора на результаты хроматографирования наиболее значимых для медицины статинов – аторвастатина, розувастатина и симвастатина. Выбраны оптимальные модификаторы и на их основе разработана методика определения статинов в фармацевтических препаратах. Значение S_r составляет 0,03, относительная погрешность определения не превышает 7%.

Список литературы

1. Житникова Л. М. «Новые» статины – новые возможности для врача и пациента // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19, № 29. С. 1832–1834.
2. 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>
3. Арефьева Т. И., Филатова А. Ю., Потехина А. В., Щинова А. М. Иммунотропные эффекты и предполагаемые механизмы действия ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статинов) // Биохимия. 2018. Т. 83, № 8. С. 1111–1129. <https://doi.org/10.1134/S032097251808002X>
4. Олейников В. Э., Хромова А. А., Гусаковская Л. И., Сергацкая Н. В., Романовская Е. М. Аторвастатин у больных с острой и хронической формой ишемической болезни сердца // Российский кардиологический журнал. 2015. Т. 20, № 11. С. 98–103. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-98-103>
5. Леонова М. В. Статины и риск развития сахарного диабета: данные доказательной медицины // Фарматека. 2019. Т. 26, № 14. С. 30–39. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.14.30-39>
6. Бритов А. Н., Чупина М. П. Клиническая, липид-нормализующая и плеiotропная эффективность розувастатина: обзор серии исследований GALAXY // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10, № 1. С. 104–109.
7. ФС 42-0276-07. Симвастатин // Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. М., 2008. Ч. 1. С. 704.
8. Raj H. A., Rajput S. J., Dave J. B., Patel C. N. Development and validation of two chromatographic stability-indicating methods for determination of rosuvastatin in pure form and pharmaceutical preparation // Intern. J. of Chem. Tech. Research. 2009. Vol. 1, № 3. С. 677–689.
9. Шаповалова Е. Н., Пирогов А. В. Хроматографические методы анализа: методическое пособие для спец. курса. М. : МГУ им. М. В. Ломоносова, 2007. 204 с.
10. Рябуха А. Ф., Кузнецов К. А., Магницкая О. В., Смирнова Л. А., Сучков Е. А., Ефимова А. А., Толкачев Б. Е. Особенности количественного определения аторвастатина в плазме крови пациентов с ишемической болезнью сердца // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011. № 1 (37). С. 53–55.
11. Попова Н. М. Методика количественного определения β-гидроксисимвастатина в плазме крови // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2011. Т. 19, № 4. С. 141–146.
12. Блынская Е. В., Чернова О. А., Алексеев В. К., Кондаков С. Э. Сравнительное фармакокинетическое изучение таблеток нормостатина // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2012. Т. 53, № 3. С. 198–206.
13. Петров В. И., Смирнова Л. А., Магницкая О. В., Рябуха А. Ф., Кузнецов К. А., Сучков Е. А. Количественное определение аторвастатина для проведения терапевтического лекарственного мониторинга, установления фенотипирования по активности СYP450 и межлекарственного взаимодействия у больных ИБС // Биомедицина. 2010. № 3. С. 111–113.
14. Kublin E., Malanowicz E., Kaczmarek-Graczyk B., Mazurek A. P. Development of chromatographic method for determination of drugs reducing cholesterol level // Acta Poloniae Pharmaceutica. 2012. Vol. 69, № 1. P. 139–143.
15. Stanisz B., Kania L. Validation of HPLC method for determination of atorvastatin in tablets and for monitoring stability in solid phase // Acta Poloniae Pharmaceutica. 2006. Vol. 63, № 6. P. 471–476.
16. 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>
17. 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>
18. Грецкая М. А., Трухачева Т. В. Валидация методики совместного определения амлодипина и аторвастатина и их примесей в комбинированном антигипертензивном препарате // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы X Междунар. конф., 6–7 апр. 2012 г., Минск / отв. ред. В. А. Прокашева. Минск : Изд. центр БГУ, 2012. С. 380–382.
19. Абу-Намех Э. С. М., Шавабках Р. Ф., Аззам А. Определение симвастатина в лекарственных препаратах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журн. аналит. химии. 2006. Т. 61, № 1. С. 70–73.



20. Sultana N., Arayne M. S., Shahzad W. Simultaneous determination of ceftriaxone sodium and statin drugs in pharmaceutical formulations and human serum by RP-HPLC // J. of the Chilean Chemical Society. 2010. Vol. 55, № 2. P. 193–198. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072010000200010>
21. Shah D. A., Bhatt K. K., Mehta R. S., Baldania S. L., Gandhi T. R. Stability indicating RP-HPLC estimation of atorvastatin calcium and amlodipine besylate in pharmaceutical formulations // Indian J. Pharm. Sci. 2008. Vol. 70, № 6. P. 754–760. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.49117>
22. Shah D. A., Bhatt K. K., Shankar M. B., Mehta R. S., Gandhi T. R., Baldania S. L. RP-HPLC determination of atorvastatin calcium and amlodipine besylate combination in tablets // Ind. J. Pharm. Sci. 2006. Vol. 68, № 6. P. 796–799. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.31019>
23. 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, № 10. P. 1571–1576. <https://doi.org/10.1039/C0AY00337A>
24. Красных Л. М., Смирнов В. В., Горошко А. О., Езоренков Е. А., Василенко Г. Ф., Раменская Г. В., Петухов Е. А. Изучение сравнительной фармакокинетики препаратов, содержащих розувастатин // Биомедицина. 2016. № 1. С. 108–116.
25. Simionato L. D., Ferello L., Stamer S. G., Repetto M. F., Zubata P. D., Segall A. I. A validated reversed-phase HPLC method for the determination of atorvastatin calcium in tablets // Austin Chromatogr. 2014. Vol. 1, № 1. P. 1–4.
26. Sonawane S. S., Shirkhedkar A. A., Fursule R. A., Surana S. Application of UV-Spectrophotometry and RP-HPLC for Simultaneous Determination of Atorvastatin Calcium and Ezetimibe in Pharmaceutical Dosage Form // Eurasian J. of Analytical Chemistry. 2006. Vol. 1. P. 31–41. <https://doi.org/10.12973/EJAC/77004>
27. Mustafa G., Azeem A., Jalees F., Khan A., Khan Z. I., Shakeel F., Talegaonkar S. Stability-indicating RP-HPLC method for analysis of atorvastatin in bulk drug, marketed tablet and nanoemulsion formulation // J. of the Chilean Chemical Society. 2010. Vol. 55, № 2. P. 184–188. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072010000200008>
28. Gupta K. R., Wadodkar A. R., Wadodkar S. G. Validated Reverse Phase HPLC method for simultaneous estimation of atorvastatin and Atenolol in tablets // Pharm. Lett. 2011. Vol. 3, № 4. P. 393–403.
29. Nováková L., Vlckova H. A review of current trends and advances in modern bio-analytical methods: Chromatography and sample preparation // Analytica Chimica Acta. 2009. Vol. 656, № 1–2. P. 8–35. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.10.004>
30. Bozhanov S., Maslarska V. Spectroscopic and high-performance liquid chromatography methods for determination of statins // Pharmacia. 2016. Vol. 63, № 2. P. 35–48.

References

1. Zhitnikova L. M. «New» statins are new opportunities for the doctor and the patient. *Russian Medical Journal*, 2011, vol. 19, no. 29, pp. 1832–1834 (in Russian).
2. 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>
3. Arefieva T. I., Filatova A. Y., Potekhina A. V., Shchino-va A. M. Immunotropic effects and proposed mechanism of action for 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors (statins). *Biochemistry*, 2018, vol. 83, no. 8, pp. 874–889 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S032097251808002X>
4. Oleynikov V. E., Khromova A. A., Gusakovskaya L. I., Sergatskaya N. V., Romanovskaya E. M. Atorvastatin in acute and chronic kinds of ischemic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*, 2015, vol. 20, no. 11, pp. 98–103 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-11-98-103>
5. Leonova M. V. Statins and the risk of diabetes: An evidence-based review. *Pharmateca*, 2019, vol. 26, no. 14, pp. 30–39 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.14.30-39>
6. Britov A. N., Chupina M. P. Clinical, lipid-lowering, and pleiotropic effectiveness of rosuvastatin: A review of the GALAXY programme results. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2011, vol. 10, no. 1, pp. 104–109 (in Russian)
7. FS 42-0276-07. Simvastatin. *State Pharmacopeia of the Russian Federation*. 12th ed. Moscow, 2008, part 1, pp. 704 (in Russian).
8. Raj H. A., Rajput S. J., Dave J. B., Patel C. N. Development and validation of two chromatographic stability-indicating methods for determination of rosuvastatin in pure form and pharmaceutical preparation. *Intern. J. of Chem. Tech. Research.*, 2009, vol. 1, no. 3, pp. 677–689.
9. Shapovalova E. N., Pirogov A. V. *Khromatograficheskiye metody analiza : metodicheskoye posobiye dlya spets. kursa* [Chromatographic methods of the analysis. The study guide for a special course]. Moscow, Lomonosov Moscow State University Publ., 2007. 204 p. (in Russian).
10. Ryabucha A. F., Kuznetsov K. A., Magnitskaya O. V., Smirnova L. A., Suchkov Y. A., Yefimova A. A., Tol-kachev B. Y. Specifics of determining atorvastatin in human plasma of patients with coronary heart disease. *Journal of VolgSMU*, 2011, no. 1 (37), pp. 53–55 (in Russian).
11. Popova N. M. Method for the quantitative determination of β -hydroxysimvastatin in blood plasma. *I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2011, vol. 19, no. 4, pp. 141–146 (in Russian).
12. Blynskaya E. V., Chernova O. A., Alekseev V. K., Kondakov S. E. Comparative pharmacokinetic study of normostatin tablets. *Moscow University Chemistry Bulletin*, 2012, vol. 67, no. 3, pp. 136–141 (in Russian).
13. Petrov V. I., Smirnova L. A., Magnitskaya O. V., Ryabukh A. F., Kuznetsov K. A., Suchkov E. A. Quantitative



- definition of an atorvastatin for carrying out therapeutic medicinal monitoring, establishment of phenotyping on activity of CYP450 and intermedicinal interaction at sick IBS. *Biomeditsina*, 2010, no. 3, pp. 111–113 (in Russian).
14. Kublin E., Malanowicz E., Kaczmarek-Graczyk B., Mazurek A. P. Development of chromatographic method for determination of drugs reducing cholesterol level. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2012, vol. 69, no. 1, pp. 139–143.
 15. Stanisz B., Kania L. Validation of HPLC method for determination of atorvastatin in tablets and for monitoring stability in solid phase. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2006, vol. 63, no. 6, pp. 471–476.
 16. 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>
 17. 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, no. 3A, pp. 378–383. <https://doi.org/10.1002/jccs.201000056>
 18. Grezkaya M. A., Trukhacheva T. V. Validation of a technique of joint definition of an amlodipin and atorvastatin and their impurity in the combined antihypertensive medicine. In: V. A. Prokasheva, ed. *Medico-social Ecology of the Personality: State and Prospects: materials of the X International conference, Apr. 6–7, 2012, Minsk*. Minsk, Publ. center BGU, 2012, pp. 380–382 (in Russian).
 19. Abu-Nameh Eyad S. M., Shawabkeh R. A., Azzam Ali. High-performance liquid chromatographic determination of simvastatin in medical drugs. *J. of Analytical Chemistry*, 2006, vol. 61, no. 1, pp. 70–73 (in Russian).
 20. Sultana N., Arayne M. S., Shahzad W. Simultaneous determination of ceftriaxone sodium and statin drugs in pharmaceutical formulations and human serum by RP-HPLC. *J. of the Chilean Chemical Society*, 2010, vol. 55, no. 2, pp. 193–198. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072010000200010>
 21. Shah D. A., Bhatt K. K., Mehta R. S., Baldania S. L., Gandhi T. R. Stability indicating RP-HPLC estimation of atorvastatin calcium and amlodipine besylate in pharmaceutical formulations. *Indian J. Pharm. Sci.*, 2008, vol. 70, no. 6, pp. 754–760. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.49117>
 22. Shah D. A., Bhatt K. K., Shankar M. B., Mehta R. S., Gandhi T. R., Baldania S. L. RP-HPLC determination of atorvastatin calcium and amlodipine besylate combination in tablets. *Indian. J. Pharm. Sci.*, 2006, vol. 68, no. 6, pp. 796–799. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.31019>
 23. 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>
 24. Krasnykh L. M., Smirnov V. V., Goroshko O. A., Yegorenkov E. A., Vasilenko G. F., Ramenskaya G. V., Petukhov A. E. The study of comparative pharmacokinetics of preparations containing rosuvastatin. *J. Biomed.*, 2016, no. 1, pp. 108–116 (in Russian).
 25. Simionato L. D., Ferello L., Stamer S. G., Repetto M. F., Zubata P. D., Segall A. I. A validated reversed-phase HPLC method for the determination of atorvastatin calcium in tablets. *Austin Chromatogr.*, 2014, vol. 1, no. 1, pp. 1–4.
 26. Sonawane S. S., Shirkhedkar A. A., Fursule R. A., Surana S. Application of UV-Spectrophotometry and RP-HPLC for Simultaneous Determination of Atorvastatin Calcium and Ezetimibe in Pharmaceutical Dosage Form. *Eurasian J. of Analytical Chemistry*, 2006, vol. 1, pp. 31–41. <https://doi.org/10.12973/EJAC/77004>
 27. Mustafa G., Azeem A., Jalees F., Khan A., Khan Z. I., Shakeel F., Talegaonkar S. Stability-indicating RP-HPLC method for analysis of atorvastatin in bulk drug, marketed tablet and nanoemulsion formulation. *J. of the Chilean Chemical Society*, 2010, vol. 55, no. 2, pp. 184–188. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072010000200008>
 28. Gupta K. R., Wadodkar A. R., Wadodkar S. G. Validated Reverse Phase HPLC method for simultaneous estimation of atorvastatin and Atenolol in tablets. *Pharm. Lett.*, 2011, vol. 3, no. 4, pp. 393–403.
 29. Nováková L., Vlckova H. A review of current trends and advances in modern bio-analytical methods: Chromatography and sample preparation. *Analytica Chimica Acta*, 2009, vol. 656, no. 1-2, pp. 8–35. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.10.004>
 30. Bozhanov S., Maslarska V. Spectroscopic and high-performance liquid chromatography methods for determination of statins. *Pharmacia*, 2016, vol. 63, no. 2, pp. 35–48.

Поступила в редакцию 16.06.22; одобрена после рецензирования 25.06.22; принята к публикации 29.06.22

The article was submitted 16.06.22; approved after reviewing 25.06.22; accepted for publication 29.06.22