



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Farmacija

Biomedicinos mokslų instituto Farmacijos ir farmakologijos centras

Augustė Daugėlaitė, 5 kursas, 1 gr.

*VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO
BAIGIAMASIS DARBAS*

Spektroskopinis statinų stabilumo tyrimas

Spectroscopic Study Of Statin Stability

Darbo vadovas

doc. dr. Nora Šlekienė

Centro vadovė

doc. dr. Kristina Garuolienė

Vilnius, 2026

Studento elektroninio pašto adresas: auguste.daugelaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	4
SUMMARY.....	6
SANTRUMPOS IR SĄVOKOS.....	8
ĮVADAS	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA	11
1.1. CHOLESTEROLIO REIKŠMĖ IR RYŠYS SU KARDIOVASKULINĖMIS LIGOMIS	11
1.2. VAISTAI CHOLESTEROLIUI MAŽINTI	12
1.3. STATINAI	14
1.3.1. KLASIFIKACIJA	14
1.3.2. VEIKIMO MECHANIZMAS	17
1.3.3. VARTOJIMO TENDENCIJOS.....	18
1.3.4. TIRIAMIEJI STATINAI	20
1.3.4.1. ATORVASTATINAS.....	20
1.3.4.2. ROZUVASTATINAS.....	22
1.3.4.3. SIMVASTATINAS.....	24
1.3.4.4. TIRIAMŲJŲ STATINŲ PALYGINIMAS.....	25
1.3.5. STATINŲ STABILUMAS IR DEGRADACIJA.....	26
2. TYRIMO MEDŽIAGOS IR METODAI	28
2.1 TYRIMO DIZAINAS	28
2.2 TYRIMO OBJEKTAS	28
2.3. TYRIME NAUDOTI REAGENTAI, PRIEMONĖS IR ĮRANGA.....	29
2.4. TYRIMO EIGA	30
2.4.1. TYRIME NAUDOTŲ TERPIŲ TIRPALŲ PARUOŠIMAS	31
2.4.2. MĖGINIŲ PARUOŠIMAS	33
2.5. UV-VIS SPEKTROFOTOMETRIJA	34
2.6. STATINŲ STABILUMO TYRIMO SĄLYGOS	36
2.7. SPEKTRŲ APDOROJIMAS IR ANALIZĖ.....	37
2.9. DIRBTINIO INTELEKTO NAUDOJIMAS.....	38
3. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	39
4. IŠVADOS.....	52

5. REKOMENDACIJOS.....	53
6. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	54
PRIEDAI.....	60

SANTRAUKA

Augustės Daugėlaitės magistro baigiamasis darbas „Spektroskopinis statinų stabilumo tyrimas“. Darbo vadovė doc. dr. Nora Šlekienė. Vilniaus universiteto Biomedicinos mokslų instituto Farmacijos ir farmakologijos centras.

Tyrimo tikslas: Įvertinti statinų (atorvastatino, rozuvastatino ir simvastatino) stabilumo pokyčius skirtingose pH terpėse, taikant UV-Vis spektroskopijos metodą

Uždaviniai: 1. Įvertinti atorvastatino absorbcijos pokyčių priklausomybę nuo skirtingų pH terpių skirtingais laiko tarpais. 2. Nustatyti rozuvastatino absorbcijos pokyčių priklausomybę nuo skirtingų pH terpių skirtingais laiko tarpais. 3. Įvertinti simvastatino absorbcijos pokyčių priklausomybę nuo skirtingų pH terpių skirtingais laiko tarpais. 4. Palyginti visų trijų statinų (atorvastatino, rozuvastatino, simvastatino) absorbcijos pokyčių priklausomybę esant skirtingoms pH reikšmėms.

Darbo metodika: Statinų stabilumui įvertinti buvo pagamintos skirtingų reikšmių pH terpės (1,8; 6,8; 7,4). Terpės buvo paruoštos naudojant distiliuotą vandenį ir analitinės kokybės reagentus. Tirpalų pH kontrolė atlikta kalibruotu pH-metru. Mėginiai buvo ruošiami naudojant statinų vaistinių preparatų tabletes. Jos buvo susmulkinamos, homogenizuojamos ir tirpinamos atitinkamose terpėse. Paruošti tirpalai buvo filtruojami ir skiedžiami, siekiant pasiekti tinkamas koncentracijas UV-Vis spektrofotometrinei analizei. Sugerties matavimai atlikti naudojant UV-Vis spektrofotometrą. Statinų sugerties pokyčiai buvo vertinami skirtingais laiko tarpais (iš kart po tirpalų paruošimo, po 1, 3, 6 ir 24 val.), tirpalus laikant vienodomis sąlygomis kambario temperatūroje ir apsaugant nuo šviesos.

Rezultatai: Nustatyta, kad visų tirtų statinų absorbcijos pokyčiai bėgant laikui priklausė nuo terpės pH. Atorvastatino didžiausi procentinio likučio pokyčiai po 24 val. nustatyti pH 1,8 terpėje (81,44 %), mažesni – pH 6,8 (87,92 %) ir pH 7,4 (85,36 %) terpėse. Rozuvastatino didžiausias procentinio likučio sumažėjimas nustatytas pH 6,8 terpėje (80,53 %), o mažiausias – pH 7,4 terpėje (91,34 %). Simvastatino absorbcijos pokyčiai didėjo didėjant terpės pH, todėl mažiausi procentinio likučio pokyčiai po 24 val. užfiksuoti pH 1,8 terpėje (88,81 %), o ryškiausi nustatyti pH 7,4 terpėje (64,77 %). Palyginus visus tirtus statinus nustatyta, kad pH 1,8 terpėje mažiausi absorbcijos pokyčiai buvo simvastatino, pH 6,8 terpėje – atorvastatino, o pH 7,4 terpėje – rozuvastatino mėginiuose.

Išvados: 1. Nustatyta, kad atorvastatino absorbcijos pokyčiai priklausė nuo terpės pH. Po 24 val. pH 1,8 terpėje procentinis likutis buvo apie 6,5 % mažesnis nei pH 6,8 terpėje. Tai rodo ryškesnį atorvastatino absorbcijos sumažėjimą rūgščioje terpėje. 2. Gauti rezultatai parodė, kad rozuvastatino absorbcijos pokyčiai priklausė nuo terpės pH. Po 24 val. pH 1,8 terpėje procentinis likutis buvo 10,8 % mažesnis nei pH 7,4 terpėje. Tai rodo mažesnius absorbcijos pokyčius ir didesnę galimą stabilumą šarminėje aplinkoje. 3. Tyrimo metu nustatyta, kad simvastatino absorbcijos pokyčiai priklausė nuo terpės pH. Po 24 val. pH 7,4 terpėje simvastatino procentinis likutis buvo net 24 % mažesnis nei pH 1,8 terpėje ir apie 11 % mažesnis nei pH 6,8 terpėje. Tai rodo didesnę simvastatino jautrumą pH pokyčiams. 4. Palyginus visų trijų statinų duomenis nustatyta, kad jų elgsena skirtingose pH terpėse skyrėsi. Po 24 val. pH 1,8 terpėje mažiausi absorbcijos pokyčiai nustatyti simvastatino, pH 6,8 terpėje – atorvastatino, o pH 7,4 terpėje – rozuvastatino mėginiuose. Gauti rezultatai leidžia manyti, kad tai pačiai farmakologinei grupei priklausančių vaistinių medžiagų absorbcijos pokyčiai skirtingose pH terpėse skiriasi.

Raktažodžiai: Atorvastatinas, rozuvastatinas, simvastatinas, UV-Vis spektrofotometrija, pH, absorbcijos pokyčiai.

Dalyvavimas konferencijose:

1. Daugėlaitė, Augustė; Šlekienė, Nora. pH-Dependent UV-Vis Spectral Changes of Atorvastatin and Rosuvastatin. *Tarptautinė konferencija "Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2026": Kaunas, 2026 m. kovo 27 d.* (1 priedas).
2. Daugėlaitė, Augustė; Šlekienė, Nora. Statinų absorbcijos pokyčių tyrimas skirtingose pH terpėse taikant UV-Vis spektrofotometriją. *Studentų mokslinės veiklos tinklo LXXVIII konferencija: Vilnius, 2026 m. gegužės 4 d.: pranešimų tezės.* Vilniaus universiteto leidykla (2 priedas).

SUMMARY

Master's thesis of Augustė Daugėlaitė „Spectroscopic Study of Statin Stability”. Supervisor: doc. dr. Nora Šlekienė. Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Pharmacy and Pharmacology Center.

Aim of the study: To evaluate the stability changes of statins (atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin) in different pH media using UV-Vis spectroscopy.

Objectives: 1. To assess the dependence of atorvastatin absorption changes on different pH media over time. 2. To investigate the dependence of rosuvastatin absorption changes on different pH media over time. 3. To analyse the dependence of simvastatin absorption changes on different pH media over time. 4. To compare the absorption changes of all three statins (atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin) under different pH conditions.

Methods: To evaluate statin stability, buffer solutions with different pH values (1.8, 6.8, and 7.4) were prepared using distilled water and analytical-grade reagents. The pH of the solutions was controlled using a calibrated pH meter. Samples were prepared from pharmaceutical tablet formulations of statins, which were crushed, homogenized, and dissolved in the respective media. The prepared solutions were filtered and diluted to obtain concentrations suitable for UV-Vis spectrophotometric analysis. Absorbance measurements were performed using a UV-Vis spectrophotometer. Changes in statin absorbance were monitored at different time intervals (immediately after preparation, and after 1, 3, 6, and 24 hours), with samples stored under identical conditions at room temperature.

Results: It was determined that the absorption changes of all investigated statins over time depended on the pH of the medium. The greatest changes in the percentage of remaining atorvastatin after 24 h were observed in the pH 1.8 medium (81.44%), while smaller changes were found in the pH 6.8 (87.92%) and pH 7.4 (85.36%) media. The greatest changes in the percentage of remaining rosuvastatin were observed in the pH 6.8 medium (80.53%), whereas the smallest changes were found in the pH 7.4 medium (91.34%). Simvastatin absorption changes increased with increasing pH. Therefore, the smallest changes in the percentage remaining after 24 h were recorded in the pH 1.8 medium (88.81%), while the most pronounced changes were observed in the pH 7.4 medium (64.77%). Comparison of all investigated statins showed that the smallest absorption changes in the pH 1.8 medium were observed for simvastatin, in the pH 6.8 medium for atorvastatin, and in the pH 7.4 medium for rosuvastatin samples.

Conclusions: 1. It was determined that the absorption changes of atorvastatin depended on the pH of the medium. After 24 hours, the percentage remaining in the pH 1.8 medium was approximately 6.5% lower than in the pH 6.8 medium, indicating a more pronounced decrease in atorvastatin absorption in the acidic environment. 2. The obtained results showed that the absorption changes of rosuvastatin depended on the pH of the medium. After 24 hours, the percentage remaining in the pH 1.8 medium was 10.8% lower than in the pH 7.4 medium, indicating smaller absorption changes and potentially greater stability in the alkaline environment. 3. During the study, it was determined that the absorption changes of simvastatin depended on the pH of the medium. After 24 hours, the percentage remaining of simvastatin in the pH 7.4 medium was 24% lower than in the pH 1.8 medium and approximately 11% lower than in the pH 6.8 medium, indicating greater sensitivity of simvastatin to pH changes. 4. Comparison of the data for all three statins showed that their behavior differed across media with different pH values. After 24 hours, the smallest absorption changes were observed in simvastatin samples at pH 1.8, atorvastatin samples at pH 6.8, and rosuvastatin samples at pH 7.4. The obtained results suggest that absorption changes of medicinal substances belonging to the same pharmacological group may differ depending on the pH of the medium.

Keywords: Atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, UV-Vis spectrophotometry, pH, absorption changes.

Participation in conferences:

1. Daugėlaitė A.; Šlekienė N. pH-Dependent UV-Vis Spectral Changes of Atorvastatin and Rosuvastatin. In International Conference “Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2026”; 2026 March 27; Kaunas, Lithuania (Appendix 1).
2. Daugėlaitė A.; Šlekienė N. Investigation of statin absorption changes in different pH media using UV-Vis spectrophotometry. 78th Student Scientific Activity Conference: Vilnius, 4 May 2026.: book of abstracts. Vilnius University Press (Appendix 2).

SANTRUMPOS IR SĄVOKOS

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

MTL – mažo tankio lipoproteinai

PCSK9 - proproteino konvertazės 9 tipo subtilizinas – keksinas

VVKT – Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba

TVF- α – naviko nekrozės faktorius alfa

IL-1 β – interliukinas 1 beta

IL-6 – interliukinas 6

HMG-CoA – 3-hidroksi-3-metilglutaril-kofermentas A

OATP1B1 – organinių anijonų pernašos polipeptidas 1B1

IVADAS

Širdies ir kraujagyslių ligos išlieka viena didžiausių visuomenės sveikatos problemų pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, 2022 m. nuo šių ligų pasaulyje mirė apie 19,8 milijonų žmonių (1). Lietuvoje sergamumo ir mirtingumo tendencijos panašios, kadangi 2023 metais širdies ir kraujagyslių ligų sukeltos mirtys sudarė 52,1 proc. visų mirčių (2). Šie duomenys rodo, kad širdies ir kraujagyslių ligų prevencija ir gydymas išlieka svarbia sveikatos priežiūros specialistų užduotimi. Viena svarbiausių farmakologinių priemonių dislipidemijai gydyti išlieka statinai, kurie veiksmingai mažina mažo tankio lipoproteinų koncentraciją bei sumažina miokardo infarkto, insulto ir kitų kardiovaskulinių ligų komplikacijų riziką (3). Nors visi statinai priklauso tai pačiai farmakologinei grupei, jų cheminė struktūra ir fizikocheminės savybės tarpusavyje skiriasi. Atorvastatinas ir rozuvastatinas yra aktyvios hidroksi rūgšties formos, o simvastatinas yra laktono formos pro vaistas. Be to, statinai tarpusavyje skiriasi tirpumu, lipofiliškumu ir jonizacijos savybėmis (4) (5). Šie skirtumai gali lemti nevienodą elgseną skirtingose terpėse. Skirtingos pH terpės žmogaus virškinamajame trakte ir organizme gali turėti įtakos vaisto įsisavinimui ir poveikiui, ypač kai vaistas vartojamas per os todėl yra labai svarbu įvertinti skirtingų pH terpių įtaką vaistų stabilumui (6). UV-Vis spektrofotometrijos metodas yra greitas, ekonomiškasis ir plačiai taikomas analizės metodas, kuris leidžia įvertinti sugerties pokyčius mėginyje ir spręsti apie mėginio koncentracijos kitimą (7). Vis dėlto, literatūroje trūksta duomenų apie tyrimus, kurių metu būtų vertinami skirtingų statinų absorbcijos pokyčiai skirtingose pH terpėse bėgant laikui. Todėl šio magistrinio darbo metu siekta spektroskopiniu metodu įvertinti atorvastatino, rozuvastatino ir simvastatino absorbcijos pokyčių priklausomybę nuo skirtingų pH terpių bei palyginti šių statinų elgseną tarpusavyje.

Darbo tikslas: Įvertinti statinų (atorvastatino, rozuvastatino ir simvastatino) stabilumo pokyčius skirtingose pH terpėse, taikant UV-Vis spektroskopijos metodą

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti atorvastatino absorbcijos pokyčių priklausomybę nuo skirtingų pH terpių skirtingais laiko tarpais.

2. Nustatyti rozuvastatino absorbcijos pokyčių priklausomybę nuo skirtingų pH terpių skirtingais laiko tarpais.
3. Įvertinti simvastatino absorbcijos pokyčių priklausomybę nuo skirtingų pH terpių skirtingais laiko tarpais.
4. Palyginti visų trijų statinų (atorvastatino, rozuvastatino, simvastatino) absorbcijos pokyčių priklausomybę esant skirtingoms pH reikšmėms.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. CHOLESTEROLIO REIKŠMĖ IR RYŠYS SU KARDIOVASKULINĖMIS LIGOMIS

Cholesterolis tai natūraliai organizme sintetinama bei visose kūno ląstelėse randama medžiaga, reikalinga ne tik hormonų bei vitamino D sintezei, bet ir normaliai nervų sistemos veiklai palaikyti. Esant cholesterolio kiekio organizme disbalansui gali atsirasti įvairūs sutrikimai bei ligos, tarp kurių širdies kraujagyslių sistemos ligos, neurologiniai sutrikimai, imuninės sistemos bei akių ligos (8). Padidėjęs cholesterolio kiekis yra glaudžiai susijęs su padidėjusia rizika sirgti širdies kraujagyslių sistemos ligomis. Net ir jauno amžiaus (20-39 metų) žmonėms padidėjęs cholesterolio kiekis didina insulto bei širdies miokardo infarkto rizikas (9).

Padidėjęs MTL (mažo tankio lipoproteinai) kiekis yra viena iš pagrindinių priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligų atsiradimu. Kuo didesnis MTL kiekis cirkuliuoja kraujyje, tuo didesnė tikimybė, jog MTL prasiskverbs per kraujagyslių endotelį ir kaupsis kraujagyslių vidiniame sluoksnyje. MTL gali oksiduotis ir taip prie savęs pritraukti monocitus, kurie diferencijuojasi į makrofagus, kurie geba per „scavenger“ tipo receptorius prisijungti oksiduotus MTL ir taip formuoti putų ląsteles (foam cells). Dėl šio proceso yra išskiriami uždegiminiai faktoriai, kokie kaip TVF- α , IL-1 β , IL-6 ir tai dar labiau didina oksidacinį stresą kraujagyslių sienelėse bei sukelia aterosklerozinės plokštelės formavimąsi ir didina širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką (10).

Padidėjęs MTL kiekis nėra vienintelė aterosklerozinės plokštelės susiformavimo priežastis. Aterosklerozinės plokštelės formavimuisi didelę įtaką daro ir padidėjusio MTL kiekio laiko ekspozicija. Net ir nedidelis MTL kiekio padidėjimas ilgą laiko tarpą jauname amžiuje gali žymiai padidinti širdies ir kraujagyslių ligų tikimybę vyresniame amžiuje, kadangi kuo ilgesnė padidėjusi MTL ekspozicija, tuo daugiau MTL patenka į vidinę kraujagyslių dalį. MTL kiekio mažinimas turi tiesinį logaritminį ryšį su aterosklerozinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis, kadangi kiekvienas MTL 1 mmol/l koncentracijos sumažinimas kraujyje atitinkamai 20-25 proc. sumažina aterosklerozinių įvykių riziką, nepriklausomai nuo pradinio MTL kiekio (11). Šie duomenys leidžia daryti išvadą, jog anksčiau ir greičiau aptiktas padidėjusio MTL kiekio sumažinimas ir mažesnio kiekio palaikymas ilgą laiko tarpą, užtikrina mažesnę širdies ir kraujagyslių ligų atsiradimo riziką (11).

Širdies kraujagyslių sistemos ligos vis dar išlieka viena pagrindinių mirties priežasčių ne tik Lietuvoje ir Europoje, bet ir visame pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis 2022 metais net 19,8 milijonai žmonių mirė nuo kardiovaskulinių ligų, o tai sudarė maždaug 32 proc. visų pasaulio mirčių tais metais. Dažniausios mirties priežastys buvo insultas ir išeminė širdies liga (1). Situacija Europoje panaši, kadangi remiantis Eurostat duomenimis 2022 metais beveik trečdalis (32,7 proc.) visų mirčių sudarė su kraujotakos sistemos ligomis susijusios mirtys (12). Remiantis Higienos instituto duomenimis, 2023 metais Lietuvoje net 52,1 proc. žmonių mirė būtent dėl kraujotakos sistemos ligų, o iš jų 59,9 proc. sudarė išeminės širdies ligos (2) (1 lentelė).

1 lentelė. Širdies ir kraujagyslių ligų sukeltų mirčių rodikliai: pasaulis, ES ir Lietuva (1) (12) (2).

Regionas	Metai	Širdies ir kraujagyslių ligų mirštamumo dalis nuo visų mirčių
Pasaulis	2022	32 proc.
Europos Sąjunga	2022	32,7 proc.
Lietuva	2023	52,1 proc.

1.2.VAISTAI CHOLESTEROLIUI MAŽINTI

Nors dislipidemijos gydymui naudojami įvairūs bei skirtingoms grupėms priklausantys vaistai (2 lentelė), vis dar pirmos eilės pasirinkimu išlieka HMG-CoA reduktazės inhibitoriai - statinai, kurie labai veiksmingai mažina padidėjusį MTL kiekį inhibuodami HMG-CoA reduktazę ir taip sumažindami cholesterolio sintezę kepenyse, tačiau klinikinėje praktikoje vis dažniau taikomos ir kitos, lipidus mažinančios, terapijos.

Kai statinų poveikis nepakankamas, statinų monoterapija gali būti papildoma ezetimibu. Kai statinų vartojimas yra netoleruotinas ezetimibas gali būti naudojamas monoterapijoje. Ezetimibo veikimas pagrįstas tuo, jog jis virškinamajame trakte prisijungia prie NPC1L1 (Niemann-Pick C1 panašus baltymas 1) transportinio baltymo, kuris labai svarbus cholesterolio absorbcijai iš žarnyno. Prisijungęs ezetimibas prie NPC1L1 inhibuoja cholesterolio pasisavinimą iš žarnyno, todėl yra sumažinama su maistu gaunamo cholesterolio koncentracija kraujyje.

2 lentelė. Lipidus mažinančių vaistų grupės (13) (14)

Vaistų grupė	Pagrindiniai atstovai	Veikimo mechanizmas	Pasirinkiams klinikinėje praktikoje
Statinai	Atorvastatinas Rozuvastatinas Simvastatinas	Slopina HMG-CoA reductazę, todėl ↓ cholesterolio sintezė kepenyse, ↑ MTL receptorių ir ↓ MTL koncentracija	Pirmos eilės dislipidemijos gydymas
Cholesterolio absorbcijos inhibitoriai	Ezetimimas	Inhibuoja NPC1L1 žarnyne → ↓ cholesterolio absorbcija	Papildomai prie statino arba monoterapija, kai statinai netoleruojami
Tulžies rūgščių sekvestrantai	Cholestiraminas Kolestipolis Kolesevelamas	Suriša tulžies rūgštis žarnyne → ↓ reabsorbcija → ↑ tulžies rūgščių sintezę panaudojant cholesterolį kepenyse	Naudojamas retai
ATP-citrato liazės inhibitoriai	Bempedono rūgštis	Slopina ATP-citrato liažę	Papildomai kartu vartojant statiną arba kai statinai yra netoleruojami
PCSK9 inhibitoriai	Alirokumabas Evolokumabas	Blokuoja PCSK9 → ↓ MTL receptorių degradacija → ↑ MTL receptorių recirkuliacija → ↓ MTL koncentracija	Kai statino + cholesterolio absorbcijos inhibitorio nepakanka

Kita vaistų grupė, naudojama dislipidemijai gydyti – tulžies rūgščių sekvestrantai, dažnai vartojami kartu su statinais ar ezetimibu. Tulžies rūgščių sekvestrantų poveikis pagrįstas tuo, jog jie žarnyne jungiasi su tulžies rūgštimis ir taip neleidžia joms reabsorbuotis klubinėje žarnoje, nes sudaro netirpius kompleksus, todėl padidėja tulžies rūgščių pašalinimas su išmatomis, o kepenyse yra stimuliuojamas cholesterolio virtimas tulžies rūgštimis ir taip mažinamas cholesterolio kiekis kraujyje. Tačiau dėl mažesnio veiksmingumo ir dažniau pasitaikančių šalutinių reiškinių tulžies rūgščių sekvestrantai vartojami rečiau (13).

Pastaraisiais metais medikamentų, skirtų dislipidemijai gydyti, sąrašą papildė keletas naujų preparatų. Vienas jų – bempedono rūgštis, kuri yra adenosintrifosfato (ATP) citrato liazės (ACL) inhibitorius. Bempedoinė rūgštis yra provaistas, kuri organizme fermento acil-CoA sintazė 1 yra paverčiama į bempedoil CoA, kuris veikia vienu ankstesniu žingsniu nei statinai

– inhibuoja adenozintrifosfato-citrato liažę ir taip užkerta kelią cholesterolio sintezei. Verta paminėti, kad fermentas acetik-CoA sintazė 1, verčiantis provaistą į aktyvią formą, egzistuoja tik kepenyse, todėl bempedono rūgšties vartojimas sumažina miopatijų riziką (14).

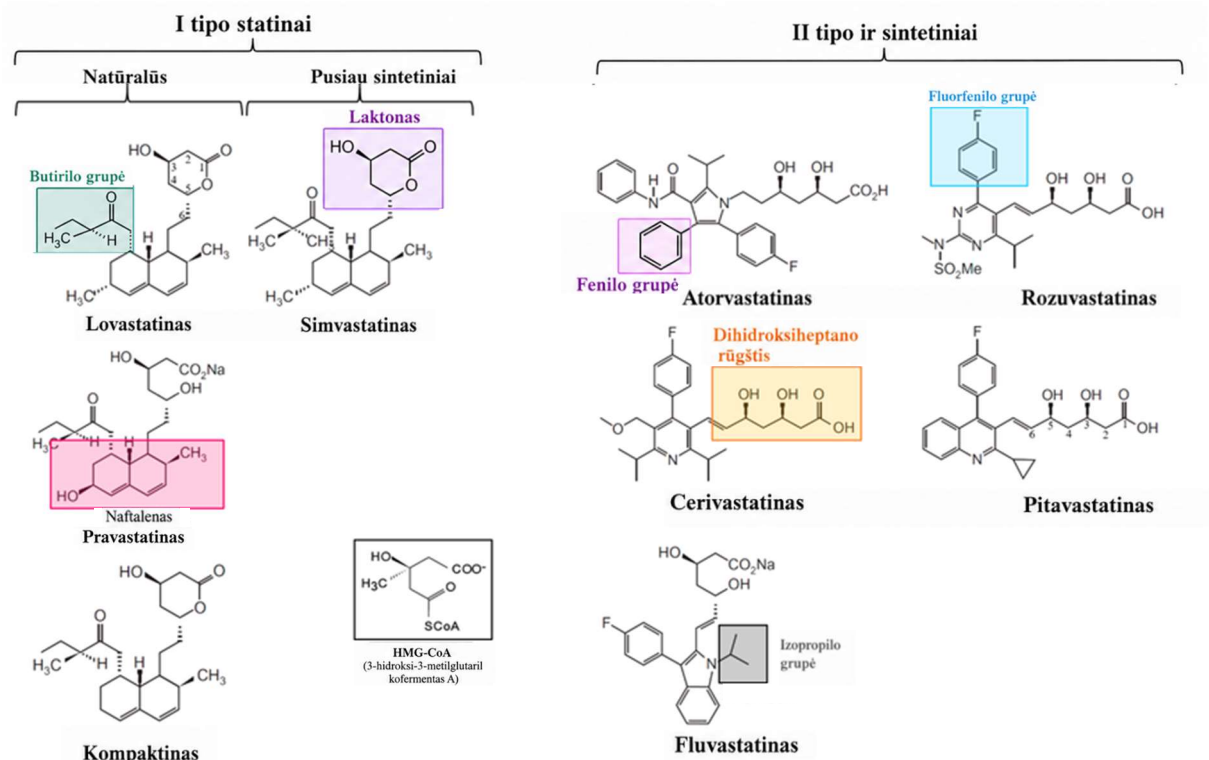
Kita taip pat neseniai atsiradusi ir požiūrį praplėtusi cholesterolio mažinimo vaistų grupė – proproteino konvertazės 9 tipo subtilizino – keksino (PCSK9) inhibitoriai. PCSK9 yra baltymas, kurio koduojančių genų mutacijos lemia šeiminę hipercholesterolemiją, kurios metu pastebimas MTL receptorių kiekio sumažėjimas hepatocituose. Kepenyse MTL prisijungia prie MTL receptorių ir endocitozės būdu MTL kartu su MTL receptoriais įtraukiami į ląsteles, kuriose MTL suskaidomas, o MTL receptorių pakartotinai grįžta į plazmos membraną ir gali būti panaudotas daugiau nei 100 kartų. PCSK9 baltymas geba prisijungti prie MTL receptoriaus ir taip sutrikdyti jo natūralų ciklą, todėl receptorių nebepateikiamas pakartotinai ekspozicijai ir ląstelėse yra suskaidomas kartu su MTL, todėl kraujyje didėja MTL koncentracija. PCSK9 monokloniniai antikūnai jungiasi su PCSK9 baltymu ir taip neleidžia sąveikauti su MTL receptorių ir užkerta kelią MTL receptoriaus degradacijai (13). Nepaisant fakto, kad egzistuoja daug įvairių, naujų vaistų, skirtų mažinti cholesterolio kiekį kraujyje, grupių, plačiausiai vartojami išlieka HMG-CoA reduktazės inhibitoriai – statinai (13).

1.3. STATINAI

1.3.1. KLASIFIKACIJA

Statinai, kaip ir daugelis kitų vaistų gali būti skirstomi į skirtingas grupes pagal skirtingus kriterijus. Klasikinis statinų skirstymas – pagal kilmę ir cheminę struktūrą. Tokiu būdu statinus galima suskirstyti į 1 tipo ir 2 tipo grupes. 1 tipui priklauso natūralūs ir pusiau sintetiniai junginiai, o 2 tipui – sintetiniai junginiai. Natūraliems statinams priklauso junginiai, kurie buvo atrasti grybuose. Šiai grupei priklauso lovastatinas, kuris buvo išgautas iš *Aspergillus terreus*, bei lovastatino derivatas pravastatinas (1 pav.). Pusiau sintetiniams statinams yra priskiriamas simvastatinas, kuris gaunamas chemiškai modifikuojant lovastatiną. 1 tipui priklausančių statinų struktūrai būdinga dekalino žiedas, kuris yra kilęs iš grybelinės kilmės metabolitų, bei β-hidroksi rūgšties šoninė grandinė, kuri imituoja HMG-CoA substratą, todėl 1 tipo statinai veikia kaip HMG-CoA reduktazės inhibitoriai. 2 tipui priklausančys visiškai sintetiniai statinai yra pilnai sintetiniai chemiškai. Visiškai sintetiniai statinai buvo kuriami siekiant padidinti vaistų efektyvumą bei gerinti farmakokinetiką. Sintetiniams statinams priklauso atorvastatinas, rozuvastatinas, fluvastatinas, cerivastatinas, pitavastatinas (1 pav.). Sintetinių statinų struktūrai

būdinga heteroaromatiniai žiedai, kurių dėka vaistas gali stipriau jungtis prie HMG-CoA reduktazės aktyviojo centro. Jie taip pat pasižymi didesniu afiniškumu, geresniu biologiniu prieinamumu bei ilgesniu pusinės eliminacijos laiku. Vienintelė panaši 1 ir 2 tipo statinų struktūros dalis yra HMG-CoA tipo dalis, atsakinga už HMG-CoA reduktazės slopinimą. Taigi statinų skirstymas remiantis jų kilmę labai glaudžiai susijęs ir su chemine vaistų molekulių struktūra (15).



1 pav. Statinų klasifikaciją pagal kilmę ir cheminę struktūrą (5).

Kitas būdas klasifikuoti statinus – pagal terapinį intensyvumą (3 lentelė). Statinai skirstomi pagal tai, kiek sumažėja MTL kiekis procentaliai kraujyje, vartojant statinus klinikinėje praktikoje. Jei vartojant statinus MTL kiekis sumažėja daugiau nei 50 proc., tokie vaistai priskiriami aukšto intensyvumo grupei, kuriai priklauso atorvastatinas (40-80mg) ir rozuvastatinas (20-40mg) (16). Mažesnės atorvastatino (10-20mg) ir rozuvastatino (5-10mg) dozės priskiriamos vidutinio intensyvumo grupei, kuriai priklauso vaistai, sumažinantys MTL kiekį 30-49 proc. Taip pat vidutinio intensyvumo grupei priskiriamas ir simvastatinas (20-40mg) bei kiti statinai pateikti 3 lentelėje. Žemo intensyvumo grupei priklauso vaistai, kurių vartojimas MTL kiekį sumažina mažiau nei 30 proc. Žemo intensyvumo grupei taip pat priklauso simvastatinas (10mg) bei kiti statinai (3 lentelė) (16).

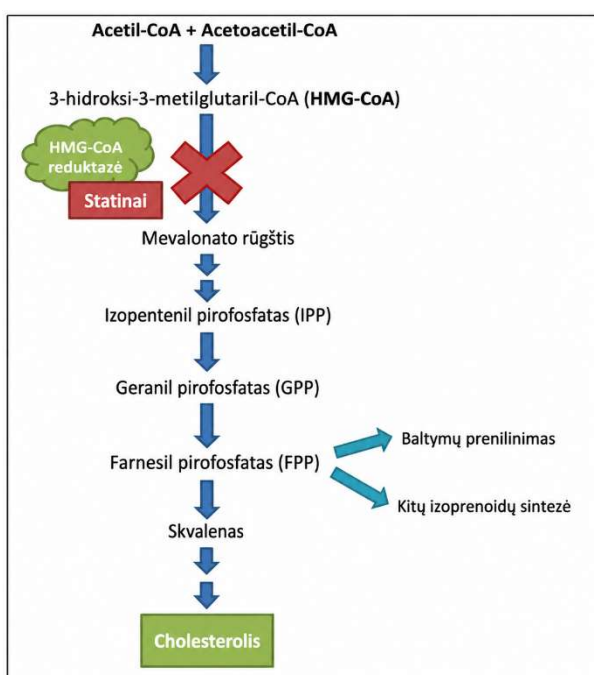
3 lentelė. Statinų klasifikacija pagal terapinį intensyvumą (16).

	Aukšto intensyvumo	Vidutinio intensyvumo	Žemo intensyvumo
MTL procentinis kiekio sumažėjimas	Daugiau nei 50 proc.	30-49 proc.	Mažiau nei 30 proc.
Statinai	Atorvastatinas 40 -80 mg Rozuvastatinas 20-40 mg	Atorvastatinas 10-20 mg Rozuvastatinas 5-10 mg Simvastatinas 20-40 mg Pravastatinas 40-80 mg Lovastatinas 40-80 mg Fluvastatinas 40 mg	Simvastatinas 10 mg Pravastatinas 10-20 mg Lovastatinas 20 mg Fluvastatinas 20-40 mg

Statinai gali būti klasifikuojami pagal jų tirpumo savybes į lipofilinius ir hidrofilinius. Šis skirstymas grindžiamas jų riebalų ir vandens tirpumo santykiu, kuris lemia statinų pasiskirstymą audiniuose, hepatoselektyvumą ir galimus farmakokinetinius ir klinikinius skirtumus. Lipofiliniai statinai, tokie kaip simvastatinas ir atorvastatinas, lengvai pasyvios difuzijos būdu patenka į ląsteles, todėl jų pasiskirstymo tūris organizme yra didesnis, lyginant su hidrofiliniais statinais, ir gali pasiekti ne tik kepenis, bet ir kitus audinius, pvz.: raumenis. Naujausi farmakologiniai tyrimai rodo, kad lipofiliniai statinai lengvai difunduoja per fosfolipidines membranas, todėl plačiau pasiskirsto nehepatiniuose audiniuose, įskaitant skeleto raumenis ir centrinę nervų sistemą. Tuo tarpu hidrofiliniai statinai, kuriems priklauso rozuvastatinas, turi mažesnę pasiskirstymo tūrį ir į ląstelės pasyvios difuzijos būdu patekti negali, todėl reikalingas aktyvus transportavimas į ląsteles pasitelkiant pagrindinį transporterį - OATP1B1. Šis transporteris yra labai svarbus hidrofiliniams statinams patenkant į kepenis, todėl jie yra labai hepatoselektyvūs (5) (4). Lipofiliniai statinai, dėl gebėjimo lengvai difunduoti per ląstelių membranas, pasižymi mažesniu hepatoselektyvumu ir didesne ekspozicija kituose audiniuose, tarp kurių ir raumeninis audinys, todėl būtų galima tikėtis didesnės raumenų nepageidaujamų reiškinių rizikos. Vis dėlto tyrimai rodo, kad hidrofilinių statinų vartojimas nėra susijęs su statistiškai reikšmingai mažesne raumenų įvykių (miopatija, mialgija, miositas ar rabdomiolizė) rizika lyginant su lipofilinių statinų vartojimu (17). Apibendrinant, statinų klasifikacija į lipofilinius ir hidrofilinius yra farmakologiškai reikšminga aiškinant jų farmakokinetiką, ekspoziciją ir pasiskirstymą audiniuose, tačiau šios savybės neturi esminio poveikio kardiovaskulinėms baigtims ar bendram saugumo profiliui (17).

1.3.2. VEIKIMO MECHANIZMAS

Statinų (HMG CoA reduktazės inhibitorių) pavadinimas byloja apie vaistų veikimo mechanizmą. HMG CoA reduktazė yra fermentas, katalizuojantis HMG CoA virsmą į mevalonatą, o tai yra labai svarbus bei cholesterolio sintezės greitį apsprendžiantis žingsnis (ang. rate-limiting step) (2 pav.). Kadangi mevalonatas yra pirmtakas cholesterolio sintezėje, mevalonato sintezės iš HMG CoA sustabdymas leidžia reguliuoti hepatocituose susintetinamo cholesterolio kiekį. Dėl sumažėjusio kepenyse sintetinio cholesterolio kiekio, ląstelės padidina MTL receptorių ekspresiją, todėl MTL koncentracija kraujyje sumažėja, o tai ir yra pagrindinis siekiamas statinų klinikinis poveikis (18).



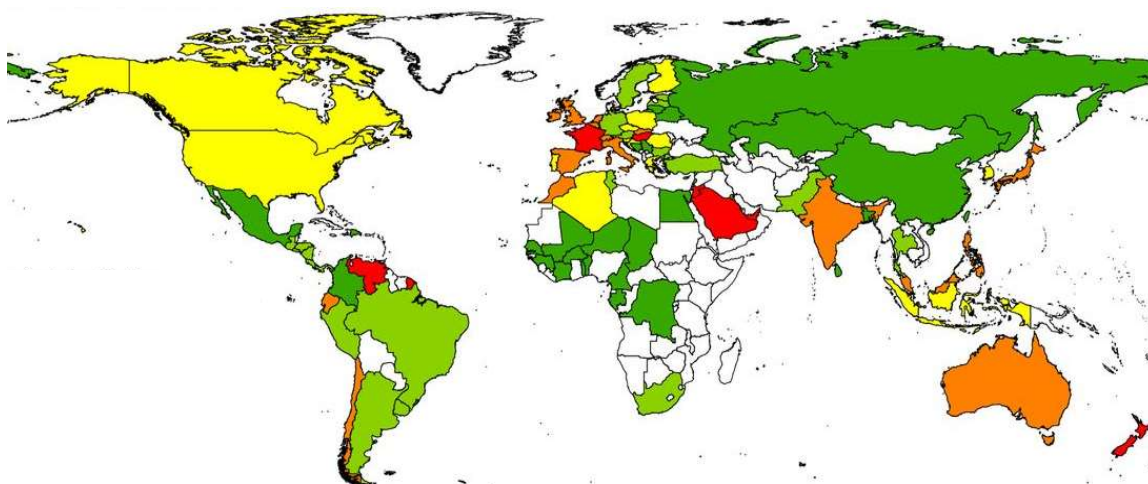
2 pav. Statinų veikimo mechanizmo schema (19).

Tačiau, statinai papildomai dar gerina endotelio funkciją, mažina oksidacinį stresą bei uždegimą ir palaiko kraujagyslių sienelės homeostazę. Šie papildomi pleotropiniai statinų poveikiai paaiškina, kodėl statinų vartojimas siejamas su koronarinių įvykių rizikos sumažėjimu bei aterosklerozinių plokštelių morfologiniais pokyčiais (20). Nors visų statinų veikimo mechanizmas yra bendras, tačiau kiekvieno klinikinis poveikis, lipofiliškumas bei hidrofiliskumas, farmakokinetika priklauso nuo molekulinės struktūros ir kiekvieno statino skirtingos cheminės sudėties, kuri aptariama 1.3.4.1., 1.3.4.2. ir 1.3.4.3. skyriuose (21).

1.3.3. VARTOJIMO TENDENCIJOS

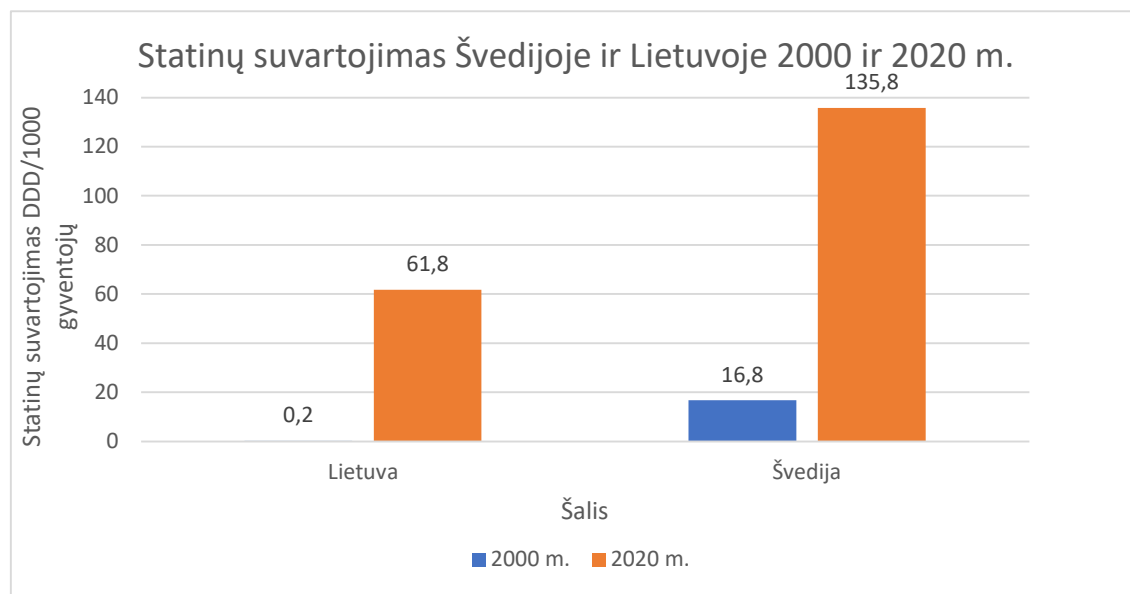
Statinai yra 3-hidroksi-3-metilglutaril-kofermento A (HMG-CoA) reduktazės, pagrindinio cholesterolio sintezės fermento, inhibitoriai, kurių atsiradimo istorija prasideda XX a. aštuntojo dešimtmečio pabaigoje, kai japonų biochemikas Akira Endo 1973 m. atrado junginį, kuris galėjo slopinti HMG-CoA reduktazę (22). Nuo to laiko buvo atrasti, susintetinti, patvirtinti ir klinikinėje praktikoje pradėti naudoti įvairūs skirtingi statinai, kurių naudojimas reikšmingai sumažino mirtingumą dėl aterosklerozinių širdies ir kraujagyslių ligų (3).

Dėl ženklaus MTL kiekio sumažėjimo kraujyje ir teigiamo poveikio širdies ir kraujagyslių ligoms statinų suvartojimas tiek visame pasaulyje, tiek ir Europoje bei Lietuvoje yra labai didelis ir per pastaruosius du dešimtmečius vis didėja. Pasauliniu mastu statinų vartojimas lyginant 2015 ir 2020 metus padidėjo net 24,7 proc. nuo 54,7 DDD/1000 gyventojų per dieną 2015 metais iki 68,3 DDD/1000 gyventojų per dieną 2020 metais. Tačiau didesnis statinų suvartojimas labiau pastebimas aukštesnį ekonominį lygį turinčiose šalyje. 2020 metais statinų suvartojimas turtingose šalyse buvo 6 kartus didesnis lyginant su mažų ar vidutinių pajamų turinčių šalių statinų suvartojimu (3 pav.) (23).



3 pav. Statinų suvartojimo pokyčiai pasaulyje 2015-2020 m. (DDD 1000 gyventojų per parą). Raudona – sumažėjimas (<0 %), Oranžinė – 1 kvartilis (0–9 %), Geltona – 2 kvartilis (10–26 %), Šviesiai žalia – 3 kvartilis (27–52 %), Tamsiai žalia – 4 kvartilis (>53 %), Balta – duomenų nėra) (23).

Europoje taip pat pastebima statinų suvartojimo augimo tendencija, tačiau skirtingose šalyse statinų suvartojimo kiekiai šiek tiek skiriasi. Kroatijoje statinų suvartojimas 2000-2023 metais nuolat augo ir padidėjo daugiau nei 30 kartų nuo 4,91 DDD/1000 gyventojų per dieną 2000 m., iki 152,56 DDD/1000 gyventojų per dieną 2023 m. (24). Švedijoje statinų suvartojimas 2000-2020 m. laikotarpyje taip pat labai padidėjo, nuo 16,8 DDD/1000 gyventojų per dieną iki 135,8 DDD/1000 gyventojų per dieną (4 pav.). Kylant statinų suvartojimui tuo pačiu laikotarpiu



4 pav. Statinų suvartojimas Švedijoje ir Lietuvoje 2000 ir 2020 metais (25).

Švedijoje ženkliai sumažėjo mirtingumas dėl išeminės širdies ligos (nuo 226,87 iki 88,7 mirčių 100000 gyventojų). Lietuvoje mirtingumas dėl išeminės širdies ligos 2000-2020 m. laikotarpiu išliko labai aukštas (nuo 359,1 iki 508,8 mirčių 100000 gyventojų), tačiau ženkliai padidėjo statinų suvartojimas nuo 0,2 DDD/1000 gyventojų per dieną 2000 m., iki 61,8 DDD/1000 gyventojų per dieną 2020 m. (4 pav.) (25). Verta paminėti, kad statinai yra vieni dažniausiai vartojamų vaistų Lietuvoje ne tik tarp hipercholesterolemijai gydyti skirtų medikamentų, bet ir tarp visų suvartojamų vaistinių preparatų. 2024 metais atorvastatino suvartojimas pakilo 8 proc. lyginant su 2023 metais ir buvo antroje vietoje tarp daugiausiai suvartojamų vaistų, o rozuvastatinas – trečioje ir jo suvartojimas 2024 metais padidėjo net 36 proc. lyginant su 2023 metais. 2024 metais 6,3 proc. visų Lietuvos gyventojų vartojo atorvastatino nustatytą dienos dozę kasdien, o rozuvastatino rodiklis siekė net 7,5 proc. Simvastatinas nėra tarp populiariausių vaistinių preparatų, tačiau dalis Lietuvos gyventojų vartoja šį vaistą kaip priemonę hiperdislipidemijai mažinti. Remiantis Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos (VVKT) duomenimis 2024 metais simvastatino suvartojimas siekė 0,039 DDD/1000 Lietuvos gyventojų/per dieną (26). Apibendrinant galima teigti, kad tiek Lietuvoje, tiek kitose Europos

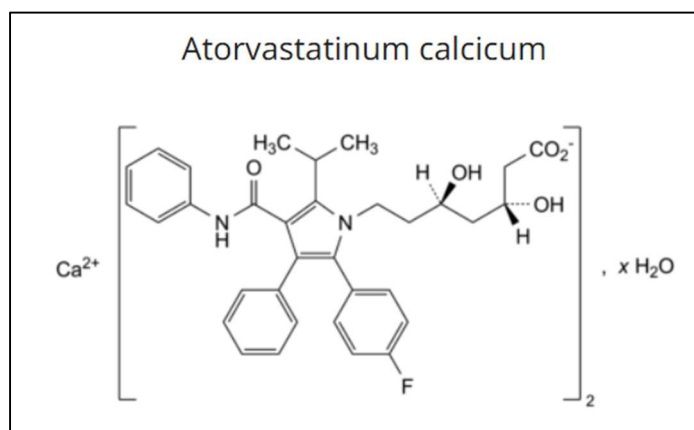
ir pasaulio šalyse statinų vartojimas sparčiai auga, o tai atspindi didėjančią jų reikšmę širdies ir kraujagyslių sistemos ligų prevencijai ir mirtingumo nuo šių ligų mažinimui.

1.3.4. TIRIAMIEJI STATINAI

1.3.4.1.ATORVASTATINAS

Cheminė struktūra ir fizikinės savybės

Atorvastatinas yra dihidroksimonokarboksilinė rūgštis ir priklauso sintetinės kilmės statinams. Atorvastatino kalcio druskos cheminė formulė (5 pav.) rodo, jog atorvastatinas yra aromatinis amidas ir turi dihidroksiheptano rūgšties šoninę grandinę, kuri imituoja mevalonato struktūrą (27). Klinikinėje praktikoje naudojamas atorvastatino kalcio druskos trihidratas, kurio empirinė formulė $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$, o molekulinė masė apie 1209,42 Da. Aromatiniai žiedai bei kalcio druskos forma gali prisidėti prie didesnio atorvastatino cheminio stabilumo, tuo tarpu hidroksilo bei karboksilo grupės gali lemti molekulės jonizaciją ir jautrumą pH pokyčiams. Dėl šių savybių atorvastatino tirpumas ir stabilumas gali skirtis priklausomai nuo terpės sąlygų. Atorvastatino kalcio druska yra balti ar balkšvi kristaliniai milteliai, sunkiai tirpūs vandenyje. Atorvastatinas silpnai tirpsta neutraliose terpėse ir šiek tiek tirpsta neutraliame pH 7,4 fosfatiname buferyje ar distiliuotame vandenyje, taip pat etanolyje. Organiniuose tirpikliuose, tokiuose kaip metanolis, tirpsta labai gerai (28).



5 pav. Atorvastatino kalcio druskos cheminė formulė (28).

Farmakokinetika

Farmakokinetiniu požiūriu atorvastatino absorbcija yra labai greita, kadangi po oraliai suvartotos atorvastatino 40 mg dozės, jau po 1-2 valandų yra pasiekama maksimali plazmos koncentracija (28 ng/ml). Atorvastatino bioprieinamumas yra 14 proc., kadangi didelė dalis atorvastatino jau yra metabolizuojama pirmojo pasažo metu kepenyse. Atorvastatinas pasižymi dideliu susirišimu su baltymais, kuris siekia daugiau nei 98 proc. bei dideliu pasiskirstymo tūriu, kuris lygus 380 l. Atorvastatino metabolizmas intensyviausiai vyksta kepenyse dalyvaujant CYP450 izofermentams CYP3A4 ir CYP3A5. Metabolizmo metu susidaro farmakologiškai aktyvūs junginiai, kurie taip pat dalyvauja HMG-KoA reduktazės slopinimo procese. Atorvastatino pusinės eliminacijos laikas yra apie 14 valandų, o kai kurių metabolitų siekia net 30 valandų. Atorvastatinas daugiausia eliminuojamas su tulžimi, o pašalinimas per inkstus yra mažesnis nei 1 proc. (29).

Klinikinis veiksmingumas

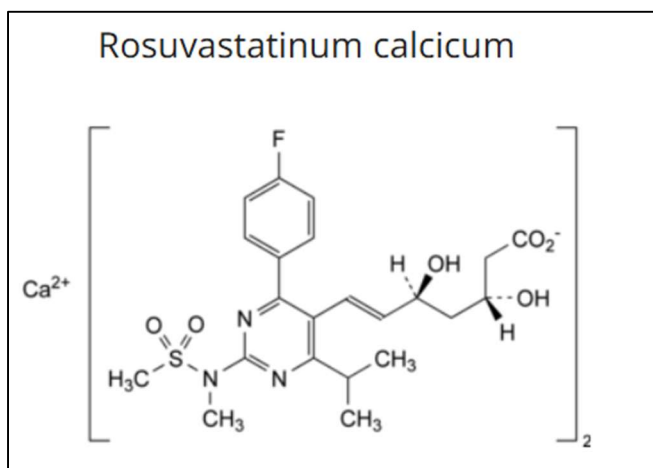
Atorvastatinas klinikinėje praktikoje pasižymi dideliu efektyvumu mažinant bendrą cholesterolio ir MTL kiekį bei kardiovaskulinių įvykių riziką. Dėl savo stipraus poveikio MTL kiekio mažinimui, atorvastatinas priskiriamas aukšto intensyvumo statinams, kadangi didžiausia atorvastatino dozė (80 mg) per parą vidutiniškai MTL kiekį sumažina daugiau nei 50 proc. (3 lentelė), o bendrą cholesterolio kiekį 45-50 proc. lyginant su pradiniu cholesterolio lygiu (30). Remiantis literatūroje aprašytais tyrimais, galima teigti, kad intensyvi statinų terapija reikšmingai sumažina kardiovaskulinių įvykių riziką. Vartojant statinus mažėja tiek nemirtino, tiek mirtino miokardo infarkto rizika, ypač mirtino miokardo infarkto rizika reikšmingai mažėja vartojant atorvastatiną. Statistiškai reikšmingą poveikį turi atorvastatino ir rozuvastatino vartojimas siekiant sumažinti nemirtino insulto riziką. Atorvastatino vartojimas taip pat siejamas su nestabilios krūtinės anginos atvejų sumažėjimu, tačiau neturi reikšmingo poveikio širdies nepakankamumo rizikos mažinimui. Būtina paminėti, kad lyginant su kitais statinais ir jų nepageidaujamais reiškiniais, atorvastatinas yra saugiausias statinas ir yra gerai toleruojamas. Dėl didelio efektyvumo ir gero toleravimo, atorvastatinas dažnai skiriamas kaip pirmo pasirinkimo vaistas pacientams, kuriems yra siekiama intensyvus MTL kiekio sumažėjimas. Taigi, apibendrinant galima teigti, jog atorvastatinas išlieka vienas veiksmingiausių ir labiausiai ištirtų statinų, kuris pasižymi reikšmingu MTL kiekio sumažinimu bei mažesne kardiovaskulinių įvykių atsiradimo rizika (31).

1.3.4.2.ROZUVASTATINAS

Cheminė struktūra ir fizikinės savybės

Rozuvastatinas yra sintetinės kilmės statinas, priklausantis dihidroksimonokarboksilinių rūgščių grupei, kurio formulė yra $C_{22}H_{28}FN_3O_6S$. Polinės funkcinės rozuvastatino grupės, tokios kaip hidroksilo ir metansulfonamido, lemia didesnę hidrofilumą, o karboksilo grupė lemia pH priklausomą jonizaciją, galinčią turėti įtakos tirpumui bei pasiskirstymui skirtingose terpėse (32).

Farmacinėje praktikoje dažniausiai naudojama rozuvastatino kalcio druska (6 pav.), kurios molekulinė formulė yra $C_{44}H_{54}CaF_2N_6O_{12}S_2$. Kalcio druskos forma gali prisidėti prie didesnio cheminio stabilumo. Be to, aromatinė heterociklinė molekulės dalis ir sulfonamido grupė siejamos su didesniu struktūriniu stabilumu, tuo tarpu karboksilo ir hidroksilo grupės gali lemti didesnę jautrumą terpės pH pokyčiams. Rozuvastatino kalcio druska yra higroskopiniai milteliai, kurie lengvai tirpsta vandenyje ir labai gerai tirpsta metilenochloride (33).



6 pav. Rozuvastatino kalcio druskos cheminė formulė (34).

Farmakokinetika

Rozuvastatino farmakokinetinės savybės šiek tiek skiriasi nuo kitų statinų. Biologinis prieinamumas yra didesnis lyginant su atorvastatinu ir siekia 20 proc. Maksimali plazmos koncentracija (6,06 ng/ml) pasiekama po 3-5 valandų nuo suvartotos dozės. Pasiskirstymo tūris yra mažesnis lyginant su atorvastatinu, kadangi rozuvastatinas yra hidrofilinis, todėl jo pasiskirstymo tūris lygus 134 l. Rozuvastatinas metabolizuojamas minimaliai, kadangi tik 10 proc. absorbuotos dozės yra paverčiama metabolitais, todėl rozuvastatinas turi mažesnę vaistų sąveikos potencialą. Prie mažesnės sąveikos prisideda ir tai, kad rozuvastatinas beveik

nemetabolizuojamas CYP450 sistemos, todėl mažiau sąveikauja su kitais vaistais. Daugiau nei 90 proc. cirkuliuojančios HMG-CoA reduktazės slopinančios veiklos sąlygoja nemetabolizuota rozuvastatino forma. Dar vienas farmakokinetinis rozuvastatino išskirtinumas – pusinės eliminacijos laikas, kuris siekia net 19 valandų ir yra ilgiausias tarp visų statinų, todėl šio vaisto poveikis išlieka beveik visą parą. Rozuvastatinas daugiausia šalinamas su tulžimi su išmatomis ir tik 10 proc. ekskretuojama su šlapimu (35).

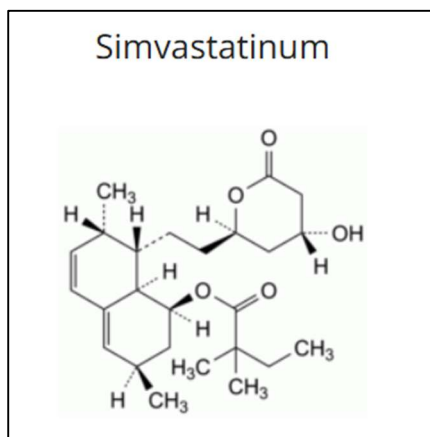
Klinikinis veiksmingumas

Rozuvastatinas yra vienas iš stipriausių MTL koncentraciją mažinančių HMG-CoA reduktazės inhibitorių ir yra priskiriamas prie aukšto intensyvumo statinų (3 lentelė). Rozuvastatino intensyvų poveikį parodo tai, jog rozuvastatino reikia gerokai mažesnių dozių, norint pasiekti tą patį MTL koncentracijos sumažėjimą. Rozuvastatino dozė savo poveikiu atitinka apie 3 kartus didesnę atorvastatino dozę ir 7-8 kartus didesnę simvastatino dozę. Taip pat nustatyta, kad 5 mg rozuvastatino vidutiniškai MTL koncentraciją sumažina maždaug 39 proc., tuo tarpu norint pasiekti tokį pat efektą prireiktų apie 15 mg atorvastatino arba 40 mg simvastatino. Didžiausia naudojama rozuvastatino dozė yra 40 mg ir ji MTL koncentraciją sumažina 55 proc., ko nepavyksta pasiekti naudojant net didžiausias atorvastatino (80 mg) ir simvastatino (80 mg) dozes (36). Kaip ir kiti statinai, rozuvastatinas efektyviai mažina širdies ir kraujagyslių įvykių riziką. Yra įrodyta, jog rozuvastatino ir atorvastatino vartojimas reikšmingai sumažina miokardo infarkto ir insulto riziką lyginant su placebo (31). Neseniai buvo atliktas rozuvastatino ir atorvastatino palyginamasis tyrimas, kuriame dalyvavo daugiau nei 4400 pacientų. Tyrimo metu buvo siekiama išsiaiškinti, kuris vaistas yra veiksmingesnis pacientams sergantiems vainikine arterijų liga. Tyrimo metu gauti rezultatai įrodė, jog abu vaistai turi teigiamą poveikį, bet nei vieno negalima išskirti kaip statistiškai reikšmingai pranašesnio. Tyrimo metu netgi užfiksuota rozuvastatiną vartojusių respondentų grupėje didesnė naujų II tipo cukrinio diabeto atvejų atsiradimo rizika, lyginant su atorvastatino grupe. Tačiau, nors ir tyrimo metu buvo atrasti nedideli skirtumai tarp rozuvastatino ir atorvastatino, poveikis širdies ir kraujagyslių lygų prevencijai vartojant šiuos vaistus yra panašus. Taigi apibendrinant galima teigti, jog nepaisant to, jog rozuvastatinas yra šiek tiek intensyviau veikiantis vaistas, statino pasirinkimą lemia vaisto toleravimas, sąveikos ir individualios paciento būklės ir savybės (37).

1.3.4.3.SIMVASTATINAS

Cheminė struktūra ir fizikinės savybės

Simvastatinas priklauso pusiau sintetiniams HMG-CoA reduktazės inhibitoriams, kadangi yra gaunamas iš *Aspergillus terreus* fermentacijos produkto. Simvastatino molekulinė formulė $C_{25}H_{38}O_5$. Didžiausias simvastatino cheminės struktūros skirtumas, lyginant su atorvastatinu ir rozuvastatinu, yra uždaras laktono žiedas, kuris lemia simvastatino buvimą provaistu (7 pav.). Simvastatinas *in vivo* lengvai hidrolizuojamas į β -hidroksirūgštį ir taip paverčiamas aktyvia vaisto forma, kuri yra atsakinga už simvastatino klinikinį poveikį. Taip pat laktono žiedas lemia didesnę simvastatino lipofiliškumą, kuris siejamas su lengvesne pasyvia difuzija per membranas ir potencialiai didesne ekspozicija audiniuose. Tačiau ši struktūrinė savybė taip pat gali lemti didesnę jautrumą hidrolizei, ypač esant rūgštinėms ar šarminėms tarpėms, todėl simvastatino stabilumas gali labiau priklausyti nuo aplinkos pH (38). Simvastatinas yra baltos spalvos, kristaliniai milteliai. Dėl mažo poliškumo sunkiau tirpsta vandenyje, tačiau gerai tirpsta organiniuose tirpikliuose (39).



7 pav. Simvastatino cheminė formulė (39).

Farmakokinetika

Skirtingai nei rozuvastatinas, simvastatinas neturi išskirtinių farmakokinetinių savybių. Organizme simvastatinas yra gerai absorbuojamas, o pasiskirstymas yra ribotas, kadangi kepenys yra pagrindinis organas, kuriame veikia aktyvi simvastatino forma. Nustatyta, kad beta hidroksirūgšties prieinamumas siekia mažiau nei 5 proc. nuo suvartotos simvastatino dozės. Maksimali simvastatino koncentracija kraujo plazmoje pasiekama po 1-2 val. po simvastatino suvartojimo. Tiek simvastatinas, tiek jo aktyvus metabolitas labai gerai jungiasi su baltymais

(daugiau nei 95 proc.). Dėl simvastatino metabolizmo ypatumų, simvastatino koncentraciją kraujyje ženkliai didina CYP3A4 inhibitoriai, tokie kaip itrakonazolas ar klaritromicinas, todėl šių medikamentų vartojimas kartu gali padidinti simvastatino nepageidaujamų reiškinių, pvz.: raumenų pažeidimo, tikimybę. Didžioji dalis (60proc.) simvastatino ir jo aktyvių metabolitų išsiskiria su išmatomis, mažesnė (13proc.) – su šlapimu (40).

Klinikinis veiksmingumas

Simvastinas lyginant su atorvastatinu ir rozuvastatinu turi silpnesnį poveikį ir yra priskiriamas prie vidutinio intensyvumo statinų (3 lentelė). Kaip ir visi statinai, pagrindinis simvastatino poveikis – lipidų koncentracijos mažinimas organizme. Simvastatino poveikis priklauso nuo suvartotos dozės. Mažiausia vartojama simvastatino dozė yra 10mg, kuri MTL kiekį sumažina iki 28,4 proc., atitinkamai 20 mg dozė MTL koncentraciją sumažina 33,5 proc., 40 mg – 40,3 proc., o maksimali dozė 80 mg – 45,7 proc. Šie rezultatai rodo, jog net ir maksimalios simvastatino dozės nepasiekia didesnio nei 50 proc. MTL koncentracijos sumažinimo, todėl simvastatinas priskiriamas vidutinio intensyvumo statinams (41). Būtina paminėti, kad nors didelės simvastatino dozės gali pasiekti beveik 50proc. MTL koncentracijos sumažinimą organizme, jos taip pat siejamos su didesne miopatijų atsiradimo rizika. Lyginant simvastatino 20 mg ir 80 mg dozes, vartojant 80 mg miopatijų atsiradimo rizika išauga net 50 proc. Todėl esant didesniai MTL koncentracijos mažinimo poreikiui, siekiant išvengti nepageidaujamų poveikių atsiradimo rizikos, dažniausiai renkamosi didelio intensyvumo statinai, tokie kaip atorvastatinas ar rozuvastatinas (42). Kaip ir visi statinai, simvastatinas ne tik mažina lipidų koncentraciją organizme, tačiau taip pat mažina širdies ir kraujagyslių įvykių riziką. Kaip atorvastatino ir rozuvastatino taip pat ir simvastatino vartojimas siejamas su sumažėjusia mioakardo infarkto bei insulto rizika (43). Taigi, apibendrinant galima teigti, jog nors simvastatinas yra vidutinio intensyvumo statinas, kurio didesnės dozės siejamos su didesne miopatijų atsiradimo rizika, simvastatino vartojimas vis tiek išlieka kliniškai reikšmingas dėl širdies kraujagyslių ligų rizikos mažinimo.

1.3.4.4.TIRIAMŲJŲ STATINŲ PALYGINIMAS

Nors atorvastatinas, rozuvastatinas ir simvastatinas priklauso tai pačiai farmakologinei grupei, tarpusavyje jų fizikocheminės savybės skiriasi. Pagrindiniai tiriamųjų statinų panašumai ir skirtumai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Tiriamų statinų fizikocheminių savybių palyginimas.

Rodiklis	Atorvastatinas	Rozuvastatinas	Simvastatinas
Cheminė forma	Hidroksi rūgštis	Hidroksi rūgštis	Laktono provaistas
Lipofiliškumas	Lipofilinis	Hidrofilinis	Labai lipofilinis
Tirpumas vandenyje	Mažas	Didesnis	Mažas
Jautrumas pH pokyčiams	Vidutinis	Mažesnis	Didelis
Jonizacijos priklausomybė nuo pH	Taip	Taip	Taip

Pastaba. Lentelė sudaryta remiantis 27-45 šaltiniais.

Kaip matyti iš 4 lentelės, didžiausi skirtumai tarp tirtų statinų siejami su jų chemine forma ir lipofiliškumu bei jautrumu pH pokyčiams, o panašumai siejami su jonizacijos priklausomybe nuo pH, todėl galima tikėtis skirtingų statinų skirtingos elgsenos įvairiose pH terpėse.

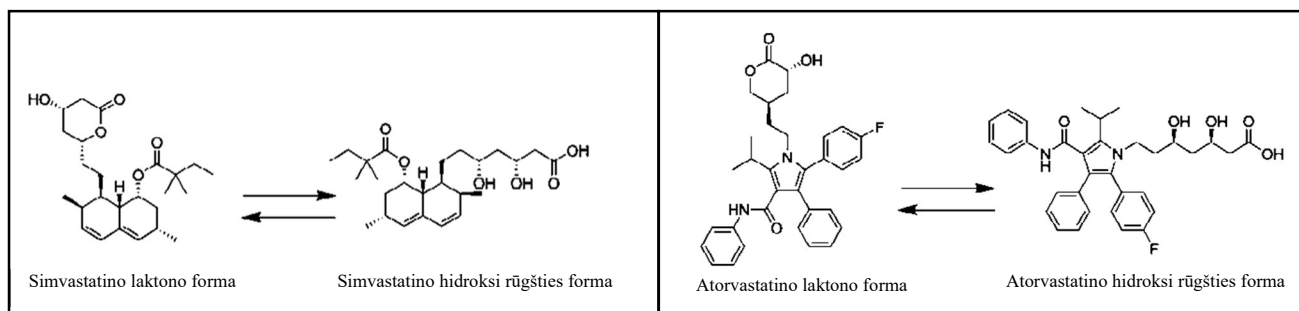
1.3.5. STATINŲ STABILUMAS IR DEGRADACIJA

Vaistinių medžiagų stabilumas yra viena svarbiausių savybių, kuri lemia vaisto saugumą ir terapinį efektyvumą. Stabilumo tyrimai leidžia įvertinti veikliosios medžiagos degradaciją ir nustatyti veiksnius, turinčius įtakos šiam procesui. Stabilumui įtakos gali turėti įvairūs veiksniai, tokie kaip pH, temperatūra, šviesa. pH poveikis yra labai reikšmingas, kadangi tai gali turėti įtakos cheminės struktūros pokyčiams bei skatinti hidrolizės ar oksidacijos reakcijas (44) (45). pH įtaka reikšminga ir statinų klasės vaistams, kadangi šiai grupei priklausančios junginiai pasižymi skirtingomis cheminėmis struktūromis, kurios gali turėti įtakos jų stabilumui vandeninėse terpėse (46).

Pagal cheminę struktūrą statinai gali būti skirstomi į dvi grupes – junginius, turinčius laktono formą (pvz.: simvastatinas), ir junginius, kurių struktūroje vyrauja hidroksi rūgšties forma (pvz.: atorvastatinas ir rozuvastatinas). Vaistai, kurie turi laktono struktūrą, yra laikomi provaistais, kadangi jie organizme turi būti hidrolizuojami iki aktyvios formos, kurios sudėtyje yra hidroksi rūgšties forma. Taip pat vaistai turintys laktono žiedą yra jautresni hidrolizės reakcijoms, kurios priklauso nuo pH terpių, todėl tokie vaistai gali būti nestabilesni skirtingose pH terpėse. Tuo tarpu statinai (pvz.: atorvastatinas, rozuvastatinas) savo struktūroje turintys

hidroksi rūgšties formą pasižymi didesniu stabilumu, nors jų degradacija taip pat gali būti veikiamą aplinkos sąlygų (46).

Rūgščioje terpėje vyksta laktono ir hidroksi rūgšties formų tarpusavio virsmas, kuris pavaizduotas 8 paveiksle. Tuo tarpu neutralioje ir šarminėje aplinkose dažniausiai stebima laktono žiedo hidrolizė. Tiek tarpusavio formų virsmas, tiek hidrolizė gali turėti įtakos veikliosios medžiagos koncentracijos pokyčiams (46).



8 pav. Simvastatino ir atorvastatino laktono ir hidroksi rūgšties formų tarpusavio virsmas (46).

Literatūroje dažnai aprašomi stabilumo tyrimai, kuriuose stabilumas vertinamas taikant priverstinės degradacijos tyrimus, kurių metu naudojamos griežtos sąlygos (didelė temperatūra, ekstremalios pH reikšmės) siekiant greičiau įvertinti galimą degradaciją ir nustatyti stabilumo ribas (47). Tačiau tokie tyrimai ne visada atspindi realias fiziologines sąlygas ir neleidžia įvertinti vaisto elgsenos fiziologinėse terpėse (44). Todėl reikalingi platesni tyrimai, leidžiantys išanalizuoti fiziologinių pH reikšmių įtaką vaistų stabilumui.

Dažniausi metodai taikomi statinų stabilumo tyrimuose - didelio efektyvumo skysčių chromatografija (HPLC) ir skysčių chromatografija - masių spektrofotometrija (LC-MS). Naudojant šiuos metodus galima tiksliai nustatyti veikliosios medžiagos koncentraciją bei identifikuoti degradacijos produktus (47). Tačiau šie metodai reikalauja brangios įrangos, ilgesnio mėginių paruošimo bei analizės laiko (7). Todėl koncentracijos pokyčiams tirpaluose gali būti naudojami ir spektroskopiniai metodai, tokie kaip UV-Vis spektrofotometrija. Šis metodas išsiskiria tuo, jog nereikalauja sudėtingos mėginių paruošimo technikos, yra paprastas ir greitas, bet vis tiek tinkamas koncentracijos pokyčių ir stabilumo stebėjimui. Nors naudojant UV-Vis metodą negalima nustatyti tikslių degradacijos produktų, jis vis tiek leidžia įvertinti veikliosios medžiagos koncentracijos pokyčius laikui bėgant (7).

Todėl statinų stabilumo tyrimai skirtingose pH terpėse yra svarbūs ir reikalingi siekiant įvertinti veikliųjų medžiagų koncentracijos pokyčius, kurie gali turėti įtakos vaisto veiksmingumui.

2. TYRIMO MEDŽIAGOS IR METODAI

2.1 TYRIMO DIZAINAS

Tyrimo dizainas: eksperimentinis kiekybinis tyrimas, kuriame, taikant UV-Vis spektroskopinį metodą, vertinti atorvastatino, rozuvastatino ir simvastatino absorbcijos pokyčiai skirtingose pH terpėse.

2.2 TYRIMO OBJEKTAS

Tyrimo metu buvo tiriamos atorvastatino, rozuvastatino ir simvastatino tabletės, kurios buvo įsigytos vaistinėje (5 lentelė).

5 lentelė. Tyrime naudoti vaistiniai preparatai (48) (49) (50)

Veiklioji medžiaga	Farmacinė forma ir stiprumas	Pagalbinės medžiagos
Atorvastatinas	60 mg plėvele dengtos tabletės	Natrio hidroksidas, hidroksipropilceliuliozė (E463), laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė (E460), kroskarmeliozės natrio druska, krospovidonas (A tipo), polisorbatas 80, magnio stearatas (E470b), polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis 3000, talkas (E553b)
Rozuvastatinas	20 mg plėvele dengtos tabletės	Laktozė, mikrokristalinė celiuliozė, krospovidonas, magnio stearatas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, laktozės monohidrato, titano dioksido (E171), makrogolio 6000 ir bazinio butilinto metakrilato kopolimero.
Simvastatinas	20 mg plėvele dengtos tabletės	Pregelifikuotas kukurūzų krakmolas, laktozė monohidratas, mikrokristalinė celiuliozė, butilhidroksianizolas (E 320), citrinų rūgštis monohidratas, magnio stearatas, hipromeliozė, talkas, titano dioksidas (E 171), raudonasis geležies oksidas (E 172), geltonasis geležies oksidas (E 172)

Tiriamieji statinai buvo pasirinkti dėl kelių priežasčių. Šie junginiai pasižymi skirtingomis fizikinėmis ir cheminėmis savybėmis, galinčiomis lemti jų elgseną skirtingose pH terpėse. Jie taip pat skiriasi chemine struktūra ir jonizacijos savybėmis. Rozuvastatinas ir atorvastatinas pasižymi didesniu hidrofiliškumu bei turi funkcinių grupių, kurios gali jonizuotis, todėl jų tirpumas ir elgsena tirpaluose labiau priklauso nuo terpės pH. Tuo tarpu simvastatinas yra lipofilinis laktono formos junginys, kuris organizme virsta aktyvia hidroksirūgšties forma, todėl jo priklausomybė nuo pH gali skirtis (4) (5). Be to, pasirinkti junginiai atstovauja skirtingoms statinų klasėms – natūralios kilmės derivatams (simvastatinas) ir sintetiniams statinams (atorvastatinas ir rozuvastatinas) (15). Taip pat šie statinai yra plačiai naudojami klinikinėje praktikoje, todėl išsamesnė jų analizė turi praktinę reikšmę, vertinant vaistų elgseną skirtingose pH terpėse (3). Todėl šių trijų statinų pasirinkimas leido įvertinti pH įtaką, skirtingų fizikocheminių savybių turinčių statinų, sugerties pokyčiams, naudojant UV-Vis spektrofotometriją.

2.3. TYRIME NAUDOTI REAGENTAI, PRIEMONĖS IR ĮRANGA

Tyrime naudotos priemonės, laboratorinė įranga ir reagentai nurodyti 6 ir 7 lentelėse.

6 lentelė. Tyrime naudotos priemonės ir įranga

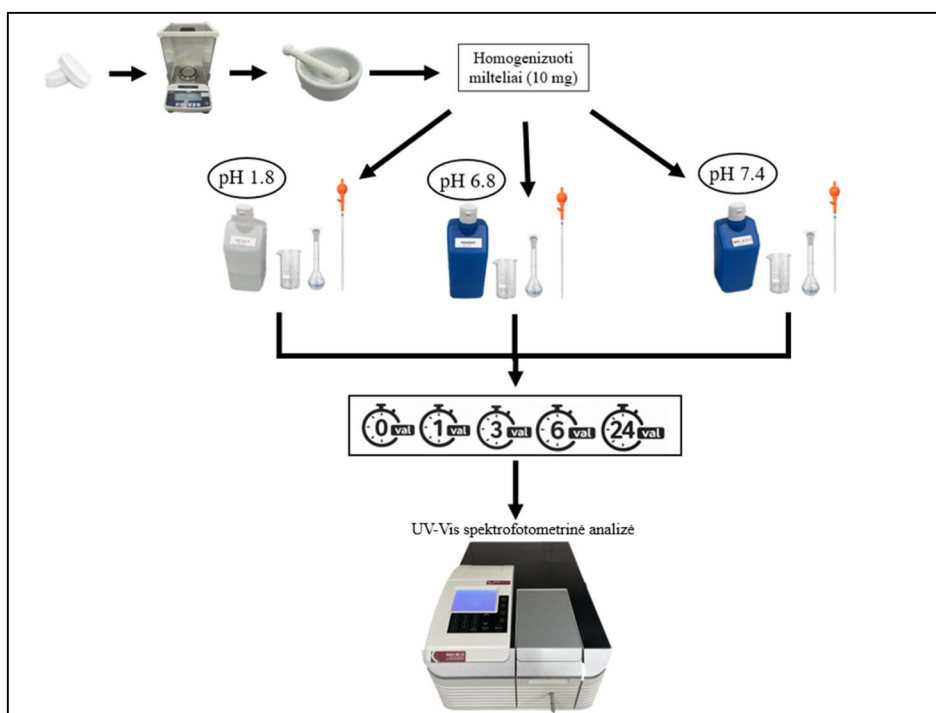
Tyrime naudotos priemonės	Gamintojas
Grūstuvė ir piestelė	Nenurodyta
Analitinės svarstyklės ABT 120-5DNM	Kern
10 ml matavimo kolba	Nenurodyta
Pastero 1 ml pipetė	Nenurodyta
2 ml pipetė AS tikslumo klasė	IsoLab Germany
Stiklinis piltuvėlis	Nenurodyta
50 ml cheminė stiklinė	Nenurodyta
Filtrinis popierius	Nenurodyta
1000 ml matavimo kolba	Nenurodyta
Laboratorinis šaukštelis milteliams	Nenurodyta
Kvarco kiuvetė	ISOLAB GmbH
Tyrime naudota įranga	Gamintojas
pH-metras pH 80+ DHS	XS Instruments
Magnetinė maišyklė MH 15	Carl Roth
UV-Vis spektrofotometras Halo RB-10	Dynamica Halo RB-10

7 lentelė. Tyrime naudoti reagentai.

Tyrime naudoti reagentai	Gamintojas
Distiliuotas vanduo gaminamas laboratorijoje	Nenurodyta
HCL 2 mol/l	Carl Roth + Co KG
Na ₂ HPO ₄ grynumas ≥ 99 % bevandenis ACS	Carl Roth + Co KG
NaH ₂ PO ₄ ≥ 98 % bevandenis	Carl Roth + Co KG
NaCl ≥ 99,5 % ACS	Carl Roth + Co KG
NaOH 2 mol/l	Carl Roth + Co KG

2.4. TYRIMO EIGA

Tyrimo eiga schematiškai pavaizduota 9 paveiksle. Tyrimo pradžioje buvo pasvertos trys kiekvieno tiriamojo vaistinio preparato tabletės, kurios vėliau buvo susmulkintos ir homogenizuotos. Iš gautos homogeninės miltelių masės buvo pasverta 10 mg kiekvieno vaisto mėginio dalis, kuri buvo naudojama tirpalams ruošti.



9 pav. Statinų stabilumo tyrimo schema

Kiekvienam tiriamajam statinui mėginiai buvo ruošiami naudojant 10 ml matavimo kolbas, kuriose mėginiai buvo tirpinami laboratorijoje paruoštose pH terpėse: pH 1,8, pH 6,8 ir pH 7,4.

Paruošti tirpalai buvo filtruojami bei vizualiai įvertinami, siekiant įsitikinti, kad tirpaluose nėra matomų netirpių dalelių ar drumstumo. Po to tirpalai buvo skiedžiami, paimant 1 ml pirminio tirpalo ir atitinkama pH terpe praskiedžiant iki 10 ml.

UV-Vis spektrai buvo registruojami iškart po mėginių paruošimo ir po 1, 3, 6 ir 24 valandų. Kiekvienu laiko momentu sugerties matavimai buvo atliekami tris kartus. Tarp matavimų mėginiai buvo laikomi vienodomis sąlygomis – kambario temperatūroje ir apsaugoti nuo šviesos.

2.4.1. TYRIME NAUDOTŲ TERPIŲ TIRPALŲ PARUOŠIMAS

Tyrime naudotų terpių tirpalų paruošimui naudoti laboratorijoje pagamintas distiliuotas vanduo ir analitinės kokybės reagentai. Visi tirpalai buvo ruošiami kambario temperatūroje, naudojant švarią laboratorinę tarą (stiklinę, matavimo kolbas, pipetes). Paruoštų tirpalų pH reikšmės buvo matuojamos pH-metru, papildomai naudojant magnetinę maišyklę. Prieš pH matavimus pH-metras buvo kalibruotas pagal gamintojo rekomendacijas.

pH 1,8 terpės tirpalo paruošimas

pH 1,8 terpės tirpalui paruošti buvo naudojamas įsigytas 2 mol/l HCl tirpalas ir laboratorijoje pagamintas distiliuotas vanduo. 5 ml 2 mol/l HCl tirpalo buvo išmatuota matavimo cilindru ir įpilta į 1000 ml matavimo kolbą, kurioje 2 mol/l HCl tirpalas buvo praskiestas distiliuotu vandeniu iki žymės, tokiu būdu gaunant 0,01 mol/l koncentracijos HCl tirpalą. Skiedimui taikyta lygtis $C_1V_1 = C_2V_2$. Paruošto tirpalo pH reikšmė patikrinta kalibruotu pH-metru. Nustatyta stabiliai išsilaikanti tirpalo pH 1,8 reikšmė, todėl papildoma pH korekcija nebuvo atliekama.

pH 6,8 terpės tirpalo paruošimas

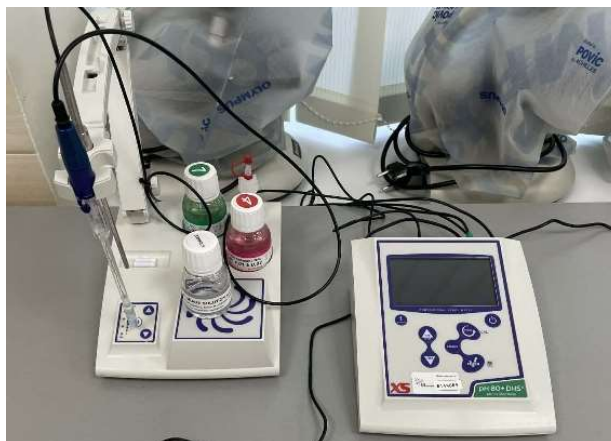
pH 6,8 fosfatinis buferis buvo ruošiamas naudojant dvi fosfatinės druskas - Na_2HPO_4 ir NaH_2PO_4 . Naudojant analitines svarstyklės pasverta Na_2HPO_4 3,976 g ir NaH_2PO_4 8,638 g. Druskos ištirpintos cheminėje stiklinėje panaudojant nedidelį kiekį distiliuoto vandens. Gautas tirpalas perkeltas į 1000 ml matavimo kolbą ir praskiestas distiliuotu vandeniu iki žymės. Tirpalas labai gerai išmaišomas, kol gautas skaidrus, homogeniškas tirpalas be matomų

nuosėdų ir drumstumo. Paruošto tirpalo pH reikšmė buvo patikrinta kalibruotu pH-metru. Nustatyta stabiliai išliekanti tirpalo pH 6,8 vertė, todėl papildoma pH korekcija nebuvo atlikta.

pH 7,4 terpės tirpalo paruošimas

pH 7,4 terpės tirpalui paruošti naudotas natrio chloridas NaCl ir distiliuotas vanduo. Analitinėmis svarstyklėmis pasverta 9,0 g NaCl, kuris cheminėje stiklinėje ištirpintas naudojant laboratorijoje pagamintą distiliuotą vandenį. Gautas tirpalas perkeltas į 1000 ml matavimo kolbą ir praskiestas distiliuotu vandeniu iki žymės. Tirpalas labai gerai išmaišomas, siekiant, kad visa kietoji medžiaga ištirptų. Paruošto tirpalo pH buvo pamatuotas pH-metru. Siekiant pasiekti tikslinę tirpalo pH 7,4 reikšmę, korekcijai naudotas 0,1 mol/l NaOH tirpalas, kuris buvo lašinamas mažomis porcijomis nuolat maišant tirpalą, kol buvo pasiekta tirpalo pH 7,4 reikšmė.

0,1 mol/l NaOH tirpalas buvo paruoštas laboratorijoje naudojant 2N (2 mol/l) NaOH ir distiliuotą vandenį. Atsižvelgiant į tai, kad pradinė NaOH tirpalo koncentracija buvo 2 mol/l, o reikiama koncentracija 0,1 mol/l tai 12,5 ml 2 mol/l NaOH tirpalo buvo išmatuota matavimo cilindru ir perkelta į 250 ml matavimo kolbą, o po to praskiesta distiliuotu vandeniu iki žymės. Skiedimui taikytas lygtis $C_1V_1 = C_2V_2$.



10 pav. pH-metras pH 80+ DHS. XS Instruments.

Paruoštų tirpalų laikymas ir naudojimas

Paruošti tirpalai buvo laikomi sandariai uždarytuose ir atitinkamai paženklintuose induose. Prieš naudojimą tirpalai buvo labai gerai išmaišomi. Taip pat periodiškai buvo tikrinamos tirpalų pH reikšmės, siekiant užtikrinti pH reikšmių stabilumą viso tyrimo metu.

2.4.2. MĖGINIŲ PARUOŠIMAS

Tyrimui naudoti trys vaistiniai preparatai, priklausantys statinų grupei: atorvastatinas (60 mg), rozuvastatinas (20 mg) ir simvastatinas (20 mg), kurie buvo įsigyti vaistinėje. Visi mėginiai buvo ruošiami kambario temperatūroje.

Trys nepažeistos kiekvieno tiriamojo vaistinio preparato (atorvastatino, rozuvastatino ir simvastatino) tabletės buvo pasvertos analitinėmis svarstyklėmis ir nustatyta vidutinė vienos tabletės masė. Tabletės susmulkintos grūstuvėje naudojant piestelę iki homogeninės miltelių masės. Kiekvieno preparato tabletės buvo susmulkinamos ir toliau apdorojamos atskirai. Iš homogenizuotų miltelių pasverta 10 mg mėginio ir perkelta į 10 ml matavimo kolbą.

Milteliai ištirpinti panaudojant jau anksčiau paruoštą pH 1,8 terpę ir praskiesti tuo pačiu tirpalu iki kolbos žymės. Analogiška procedūra pakartota ir su kitomis (pH 6,8 ir pH 7,4) terpėmis. Kiekvienam tirpalui paruošti iš naujo pasveriami 10 mg mėginio dalis iš homogenizuotų miltelių, kaip aprašyta anksčiau. Kiekvienam tiriamajam vaistui, kiekvienoje pH terpėje buvo paruoštas atskiras tirpalas.

Paruošti tirpalai buvo filtruoti naudojant filtrinį popierių siekiant pašalinti galimas netirpių dalelių priemaišas. Po filtravimo tirpalai buvo vizualiai įvertinti ir įsitikinta, kad gauti tirpalai buvo skaidrūs ir be matomų neištirpusių dalelių ar drumstumo.

Iš gauto tirpalo pipete paimta 1 ml tirpalo ir perkelta į 10 ml matavimo kolbą, kurioje tirpalas paskiestas atitinkamai ta pačia terpe, kuria buvo ruošiamas pirminis tirpalas, iki kolbos žymos. Taip buvo gauti tirpalai, kurie buvo naudojami UV-Vis spektrofotometrinei analizei.

10 mg mėginio masė pasirinkta siekiant užtikrinti svėrimo tikslumą ir gauti tokios koncentracijos tirpalus, kurie būtų tinkami UV-Vis spektrofotometrinei analizei. Papildomas skiedimas atliktas norint gauti tinkamą analitės koncentraciją, kurios sugerties reikšmės patektų į spektrofotometro matavimo sritį.

Atsižvelgiant į vaistinių preparatų gamintojų deklaruotą veikliųjų medžiagų kiekį tabletėse ir nustatytą vidutinę vienos tabletės masę, buvo apskaičiuota, koks veikliosios medžiagos kiekis yra pasvertuose 10 mg homogenizuotų miltelių mėginiuose, pagal formulę (1). Remiantis šiais

duomenimis, buvo apskaičiuotos pradinės veikliųjų medžiagų koncentracijos paruoštuose tirpaluose pagal formulę (2). Apskaičiavimo rezultatai pateikti 8 lentelėje.

$$m = \frac{a \times 10}{M} \quad (1)$$

kur:

m – veikliosios medžiagos kiekis 10 mg miltelių mėginyje (mg)

a – deklaruotas veikliosios medžiagos kiekis vienoje tabletėje (mg)

M – vidutinė vienos tabletės masė (mg)

$$C = \frac{m \times 1000}{V} \quad (2)$$

kur:

C – koncentracija (µg/ml)

m – veikliosios medžiagos kiekis mėginyje (mg)

V – tirpalo tūris (ml)

8 lentelė. Tiriamų statinų tirpalų pradinių koncentracijų apskaičiavimo duomenys

Rodiklis	Atorvastatinas	Rozuvastatinas	Simvastatinas
Veikliosios medžiagos kiekis tabletėje (mg)	60	20	20
Vidutinė 1 tabletės masė (mg)	621,10	304,70	130,00
Veikliosios medžiagos kiekis 10 mg miltelių (mg)	0,966	0,656	1,538
Pradinė tirpalo koncentracija (µg/ml)	96,60	65,60	153,8
Koncentracija po skiedimo (µg/ml)	9,66	6,56	15,38

2.5. UV-VIS SPEKTROFOTOMETRIJA

UV-Vis spektrofotometrija yra optinės analizės metodas, pagrįstas ultravioletinės (200-400 nm) ir matomosios (400-800 nm) šviesos sugerties matavimu tiriamoje medžiagoje. Sugertos spinduliuotės intensyvumas priklauso nuo analitės molekulinės struktūros ir koncentracijos. Molekulei absorbavus tam tikrą energijos kiekį, jos valentiniai elektronai pereina iš žemesnio į

aukštesnį energijos lygmenį. Tai įvyksta tik gavus reikalingą energijos kiekį, kuris kiekvienam junginiui yra skirtingas dėl jo struktūros (7).

Dažniausiai kiekybinė analizė grindžiama Lamberto-Bero dėsniu, pagal kurį absorbcija yra tiesiogiai proporcinga analitės koncentracijai ir optinio kelio ilgiui (7). Ši priklausomybė išreiškiama formule (3).

$$A = \varepsilon \times l \times c \quad (3)$$

kur:

A - sugertis,

ε – molinis sugerties koeficientas ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$),

l – optinio kelio ilgis (cm),

c – tirpalo koncentracija ($mol \cdot L^{-1}$).

Tyrimui atlikti naudotas UV-Vis spektrofotometras Dynamica Halo RB-10 (11 pav.). Spektrai buvo registruojami ultravioletinių bangų intervale nuo 200 iki 400 nm, siekiant nustatyti tiriamųjų statinų maksimalios sugerties bangos ilgį (λ_{max}), kuris buvo naudojamas tolesnei kiekybinei analizei. Tiriamų statinų maksimalios sugerties bangų ilgiai skirtingose pH terpėse pateikti 9 lentelėje. Matavimams atlikti naudotos kvarco kiuvetės, kurių optinio kelio ilgis 1 cm.

9 lentelė. Tiriamų statinų maksimalios sugerties bangos ilgiai

Vaistas	λ_{max} (nm)		
	pH 1,8	pH 6,8	pH 7,4
Atorvastatinas	238,5	239	239,5
Rozuvastatinas	239,5	239,5	239,5
Simvastatinas	237,0	237,0	237,0

Kadangi vaistinių preparatų mėginiai buvo tirpinami skirtingas pH reikšmes turinčiuose tirpaluose, prieš kiekvieną matavimą buvo atlikta prietaiso bazinės linijos (fono) korekcija naudojant atitinkamą tirpiklį, siekiant pašalinti foninę tirpiklio sugerties įtaką.

Atliktus bazinės linijos korekcijas, buvo atliekami mėginių matavimai. Mėginys buvo dedamas į kiuvetę ir naudojant detektorių matuojamas sugertos šviesos kiekis, kurį užfiksavus gaunamas spektras, kuriame matoma sugerties priklausomybė nuo bangos ilgio.

UV-Vis spektrų registravimui buvo naudojama UV Detective Plus 2.1 programinė įranga.

Siekiant užtikrinti matavimų patikimumą, kiekvieno mėginio sugerties matavimai buvo atliekami tris kartus ($n = 3$), išskyrus pradinio taško (0 val.) sugerties reikšmė buvo nustatyta vienkartinio matavimu. Tolesnei duomenų analizei buvo apskaičiuotos vidutinės sugerties reikšmės ir standartiniai nuokrypiai. Remiantis vidutinėmis sugerties reikšmėmis buvo apskaičiuotas medžiagos procentinis likutis.



11 pav. Halo RB-10 UV-Vis spektrofotometras

2.6. STATINŲ STABILUMO TYRIMO SĄLYGOS

Statinų stabilumo tyrimo sąlygos pateiktos 10 lentelėje

10 lentelė. Statinų stabilumo tyrimo sąlygos

Tiriamasis vaistas	pH terpė	Matavimo laikai
Atorvastatinas	1,8	0, 1, 3, 6, 24 val.
	6,8	
	7,4	
Rozuvastatinas	1,8	
	6,8	
	7,4	
Simvastatinas	1,8	
	6,8	
	7,4	

Pastaba: tarp matavimų tirpalai buvo laikomi sandariai uždarytuose induose kambario temperatūroje bei apsaugoti nuo tiesioginės šviesos. Sugerties matavimai atlikti UV-Vis spektrofotometru.

2.7. SPEKTRŲ APDOROJIMAS IR ANALIZĖ

Užregistruoti UV-Vis spektrai buvo apdoroti naudojant SpectraGryph programą. Naudojant adaptyvų algoritmą, simvastatino spektrams buvo atlikta bazinės linijos korekcija naudojant „Advanced baseline“, siekiant pagerinti spektrų vizualinį vertinimą. Atorvastatino ir rozuvastatino spektrams bazinės linijos korekcija nebuvo atlikta, nes gauti absorbcijos spektrai buvo tinkami analizei be papildomo apdorojimo. Programoje taip pat buvo pažymėtos sugerties spektrų smailių vertės ir atlikta spektrų vizualizacija.

Iš gautų spektrų buvo nustatytos mėginių sugerties reikšmės, esant maksimalios sugerties bangos ilgiui ($\lambda_{\max}$). Statinų stabilumo pokyčiai buvo vertinami pagal sugerties pokyčius skirtingais laiko tarpais, skirtingose pH terpėse. Skirtingais laiko tarpais gautos sugerties reikšmės buvo lyginamos su pradine sugerties reikšme (0 val.).

Veikliosios medžiagos likutis procentais (% likutis) buvo apskaičiuotas pagal formulę (4):

$$\% \text{ likutis} = \frac{A_t}{A_0} \times 100 \quad (4)$$

kur:

A_0 – sugerties reikšmė pradiniu laiko momentu (0 val.),

A_t – sugerties reikšmė po pasirinkto laiko intervalo t .

Kadangi pagal Lamberto-Bero dėsnį sugertis yra tiesiogiai proporcinga koncentracijai, veikliųjų medžiagų koncentracijų pokyčiams įvertinti buvo naudojama sugerties reikšmių santykis.

Statinų stabilumas buvo vertinamas pagal mėginių sugerties reikšmių pokyčius laikui bėgant. Veikliosios medžiagos likutis procentais (% likutis) buvo apskaičiuojamas remiantis sugerties reikšmių santykiu skirtingais laiko momentais. Atsižvelgiant į farmaciniuose tyrimuose taikomus veikliosios medžiagos kiekio specifikacijos intervalus (90–110 %), junginys buvo laikomas pakankamai stabilus, jei veikliosios medžiagos likutis išliko ne mažesnis kaip 90 % (51).

2.9. DIRBTINIO INTELEKTO NAUDOJIMAS

Kalbos ir stilistikos redagavimui buvo naudotas dirbtinis intelektas (ChatGPT (OpenAI, GPT-5.3)).

3. TYRIMO REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

3.1. Kontroliniai UV-Vis matavimai ir maksimalios sugerties bangos ilgio ($\lambda_{\max}$) reikšmės nustatymas

Prieš pradėdant atlikti statinų degradacijos matavimus skirtingose pH terpėse tam tikru laiku, pirmiausia buvo užregistruoti pradinių vaistinių preparatų tirpalų (0 val.) spektrai skirtingose pH terpėse (pH 1,8; 6,8; 7,4). Šie matavimai buvo atlikti, siekiant nustatyti tiriamųjų junginių maksimalios sugerties bangos ilgių reikšmės ($\lambda_{\max}$) ir įvertinti spektrus vizualiai.

Kaip matoma 11 lentelėje, atorvastatino maksimalios sugerties bangos ilgio reikšmės skirtingose pH terpėse nežymiai skyrėsi, tuo tarpu rozuvastatino ir simvastatino eksperimentiškai gautos $\lambda_{\max}$ reikšmės visose terpėse išliko pastovios. Nedideli atorvastatino $\lambda_{\max}$ pokyčiai gali būti siejami su molekulės jonizacijos būsenos ir aplinkos pokyčiais skirtingose pH terpėse, kurie lemia elektroninių perėjimų energijos skirtumus.

Gautos $\lambda_{\max}$ reikšmės palygintos su pateiktomis literatūroje ir nustatyta, kad visų statinų eksperimentiniu būdu gautos $\lambda_{\max}$ reikšmės šiek tiek skyrėsi nuo literatūroje pateiktų reikšmių, tačiau šie skirtumai gali būti paaiškinami skirtingomis analizės sąlygomis. Literatūroje dažniausiai naudojami organiniai tirpikliai, tuo tarpu šiame tyrime buvo naudoti vandeniniai tirpikliai, turintys skirtingas pH reikšmes, o tai gali turėti įtakos tiriamųjų junginių elektroninei struktūrai ir sugerties maksimumui. Tačiau nustatyti $\lambda_{\max}$ pokyčiai buvo nedideli ir neturėjo įtakos tolimesnei kiekybinei analizei.

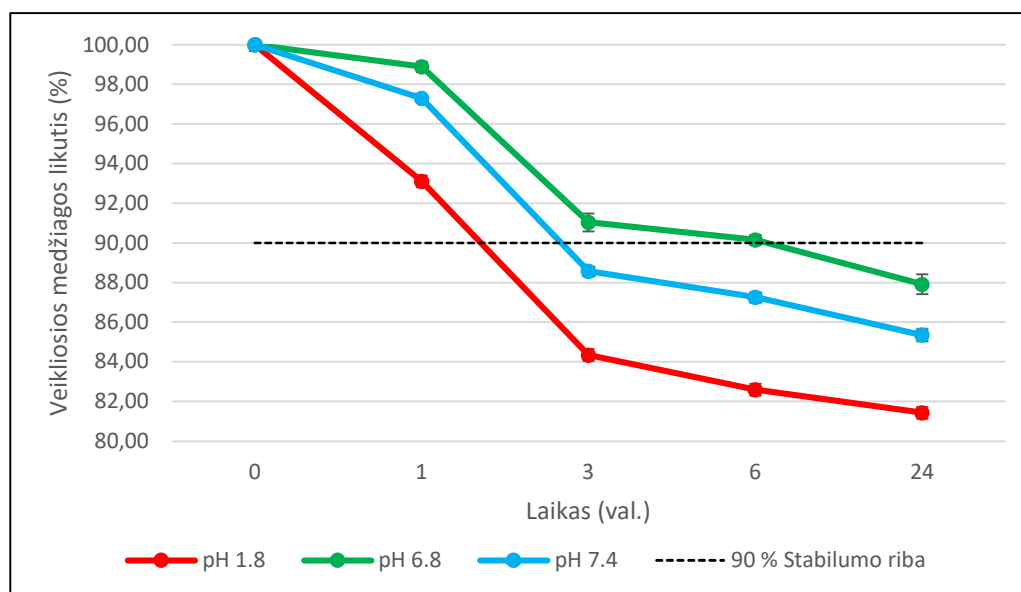
11 lentelė. Nustatytų sugerties maksimumo reikšmių palyginimas su literatūroje nurodytomis reikšmėmis (52) (53).

Vaistas	$\lambda_{\max}$ (nm) (eksperimentinė)			$\lambda_{\max}$ (nm) (nurodytas literatūroje (52) (53))
	pH 1,8	pH 6,8	pH 7,4	
Atorvastatinas	238,5	239	239,5	~244
Rozuvastatinas	239,5	239,5	239,5	240-244
Simvastatinas	237,0	237,0	237,0	236-238

Atlikus pradinių tirpalų spektrų analizę, buvo įvertintos sugerties reikšmės ir nustatyta, kad siekiant užtikrinti matavimų tikslumą ir norint, jog absorbcijos reikšmės patektų į linijinę UV-Vis spektrofotometrinės analizės sritį, mėginiai turi būti papildomai skiedžiami. Remiantis šiais duomenimis, buvo parinkta tinkama tirpalų koncentracija tolimesniems tyrimams.

3.2. Atorvastatino stabilumo tyrimo rezultatai

Stabilumas buvo vertinamas atsižvelgiant į sugerties reikšmių pokyčius, apskaičiuojant atorvastatino likutį procentais. Gauti rezultatai pateikti 12 paveiksle ir 12 lentelėje.



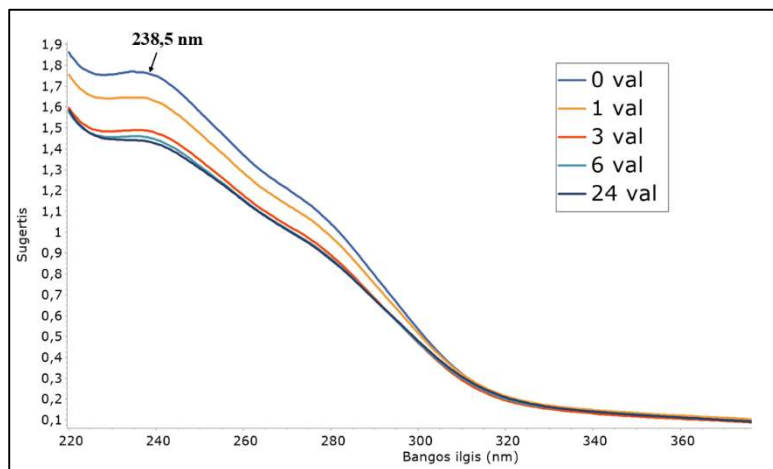
12 pav. Atorvastatino procentinio likučio pokyčiai skirtingose pH terpėse skirtingais laiko tarpais (0-24 val.)

12 lentelė. Atorvastatino procentinio likučio (%) pokyčiai skirtingose pH terpėse.

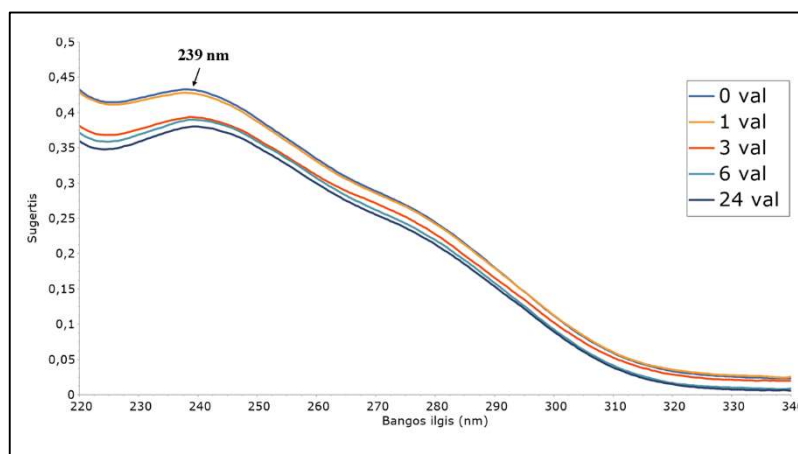
Laikas (val.)	pH 1,8	pH 6,8	pH 7,4
0	100,0	100,00	100,0
1	93,11	98,89	97,29
3	84,35	91,05	88,58
6	82,61	90,17	87,27
24	81,44	87,92	85,36

Kaip matyti iš 12 paveikslo ir 12 lentelės visos trys skirtingos pH terpės turėjo įtakos atorvastatino degradacijai, kadangi laikui bėgant buvo stebimas veikliosios medžiagos kiekio sumažėjimas, tačiau degradacijos intensyvumas kito priklausomai nuo terpės pH. Didžiausias atorvastatino absorbcijos sumažėjimas buvo stebimas rūgštinėje terpėje (pH 1.8), kurioje po 24 valandų atorvastatino procentinis likutis siekė 81,44 %. Tuo tarpu mažiausias sugerties mažėjimas užfiksuotas pH 6,8 terpėje, kurioje veikliosios medžiagos procentinis likutis po 24 val. buvo 87,92 %. Lyginant visas tris terpes vidutinis stabilumas pastebėtas pH 7,4 terpėje, kadangi po 24 val. atorvastatino procentinis likutis buvo 85,36 %.

Vertinant veikliosios medžiagos stabilumą pagal 90 % procentinio likučio ribą, jau po 3 valandų visose terpėse atorvastatino procentinis likutis buvo žemiau šios ribos. O tai gali rodyti junginio degradacija tiriamomis sąlygomis.



13 pav. Atorvastatino UV-Vis absorbcijos spektrai pH 1,8 terpėje skirtingais laikotarpiais (0-24 val.)



14 pav. Atorvastatino UV-Vis absorbcijos spektrai pH 6,8 terpėje skirtingais laikotarpiais (0-24 val.)

13 pav. galima pastebėti, kad pH 1,8 terpėje bangos ilgis, kuriame stebima didžiausia atorvastatino sugertis, yra 238,5 nm. Bėgant laikui absorbcijos intensyvumas mažėja, didžiausi skirtumai stebimi per pirmas 3 valandas, o vėliau absorbcijos reikšmės išlieka labai panašios. Skirtingais laiko tarpais λ max reikšmė išlieka nepakitusi.

pH 6,8 terpėje (14 pav.) taip pat stebimi absorbcijos pokyčiai, tačiau lyginant skirtingus laiko tarpus, sugerties pokyčiai nėra tokie ryškūs kaip pH 1,8 terpėje, o didžiausias absorbcijos sumažėjimas stebimas tarp 1-3 val., o vėliau absorbcijos pokyčiai buvo labai nedideli. Kaip ir pH 1,8, λ max reikšmė išlieka nepakitusi, o tai galimai rodo, kad pagrindinis procesas vykstantis tiriamajame mėginyje yra medžiagos koncentracijos mažėjimas, o ne naujų junginių susidarymas.

pH 7,4 UV-Vis spektrai skirtingais laiko tarpais pateikti prieduose (žr. Priedas 3). Šioje terpėje taip pat buvo stebimi absorbcijos pokyčiai. Verta paminėti, kad jie nebuvo tokie ryškūs kaip pH 1,8 terpėje, tačiau didesni nei pH 6,8 terpėje. Kaip ir pH 6,8 terpėje, didžiausias absorbcijos pokytis buvo stebimas tarp 1-3val.

3.3. Atorvastatino stabilumo tyrimo rezultatų aptarimas

Tyrimo metu gauti rezultatai parodė, kad atorvastatino absorbcijos pokyčiai priklauso nuo terpės pH ir visose tirtose pH terpėse buvo stebimas absorbcijos intensyvumo mažėjimas. Didžiausias absorbcijos intensyvumo sumažėjimas stebėtas pH 1,8 terpėje, o tokia tendencija sutampa ir su literatūroje esančiais duomenimis, kuriuose pateikiama, jog atorvastatinas yra mažiau stabilus ir labiau linkęs degraduoti rūgštinėje terpėje, lyginant su neutralia ir šarminė terpėmis (46) (54).

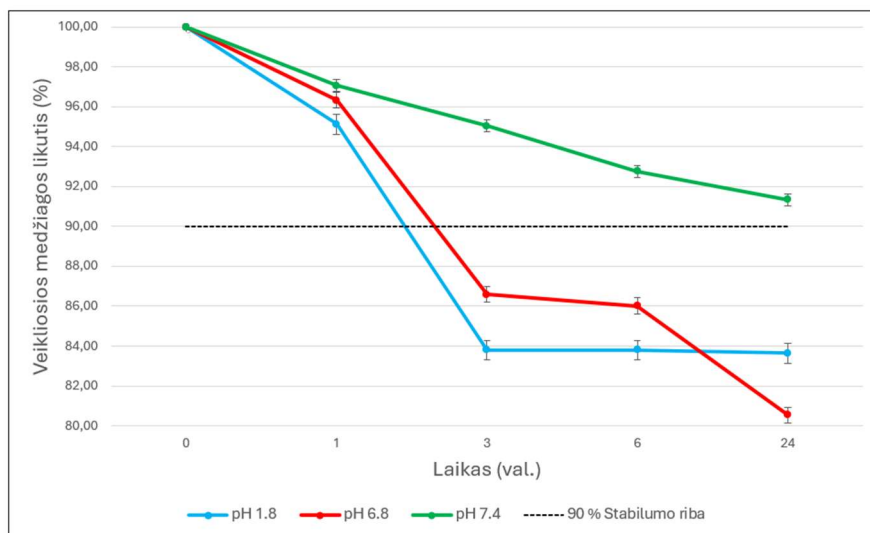
Rūgščioje terpėje atorvastatino hidroksi rūgšties forma gali virsti laktono forma. Šis reiškinys yra grįžtamas ir priklausomas nuo pH reikšmės, todėl rūgštinėje terpėje gali vykti greičiau ir atorvastatino koncentracija gali mažėti labiau (46). Nors rūgščioje terpėje vyksta atorvastatino hidroksi rūgšties ir laktono formos tarpusavio virsmas, literatūroje nurodoma, kad tai ne visada turi reikšmingą klinikinę reikšmę. Nustatyta, kad nors *in vitro* sąlygomis atorvastatino cheminės sandaros pokyčiai yra priklausomi nuo pH, klinikiniai tyrimai parodė, kad skrandžio pH pokyčiai neturi reikšmingos įtakos atorvastatino pasisavinimui. Skrandžio rūgšties pH pokyčiai gali prailginti atorvastatino įsisavinimo laiką, tačiau nekeičia įsisavinamos koncentracijos. Todėl atorvastatinas gali būti vartojamas kartu su skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistais, nes reikšmingos įtakos jo sisteminiam poveikiui nenustatyta (55).

Tyrimo metu pH 6,8 ir pH 7,4 terpėse nustatytas mažesnis absorbcijos sumažėjimas lyginant su pH 1,8 terpe. Gauti duomenys sutampa su literatūroje pateiktais duomenimis ir rodo, kad aukštesnės pH reikšmės turinčiose terpėse atorvastatino hidroksi rūgšties forma tampa stabilesnė ir didėjant pH reikšmei mažėja rūgštinėmis sąlygomis vykstančių degradacijos procesų intensyvumas (46).

Atorvastatino absorbcijos sumažėjimas gautas naudojant UV-Vis spektrofotometrą negali būti siejamas tik su hidroksi rūgšties formos virstimu į laktoną, esant rūgštinei pH terpei. Literatūroje pateikiami duomenys rodo, kad esant rūgštinėms sąlygoms gali vykti ir kiti procesai, turintys įtakos atorvastatino kiekio mėginyje sumažėjimui. Nustatyta, kad atorvastatinas yra jautrus ir oksidacinei degradacijai, šviesai ir temperatūrai (56). Todėl tikėtina, kad tyrime stebėtas absorbcijos sumažėjimas gali būti siejamas ir su kitais, tyrime nenagrinėtais degradacijos procesais.

3.4. Rozuvastatino stabilumo tyrimo rezultatai

Šiame skyriuje pateikiamas rozuvastatino stabilumo tyrimo rezultatų vertinimas skirtingose pH terpėse, remiantis procentinio likučio sumažėjimu bei absorbcijos spektrų pokyčiais per 24 valandas. Rezultatai pateikti 15 pav. ir 13 lentelėje.



15 pav. Rozuvastatino procentinio likučio (%) pokyčiai skirtingose pH terpėse skirtingais laiko tarpais (0-24 val.)

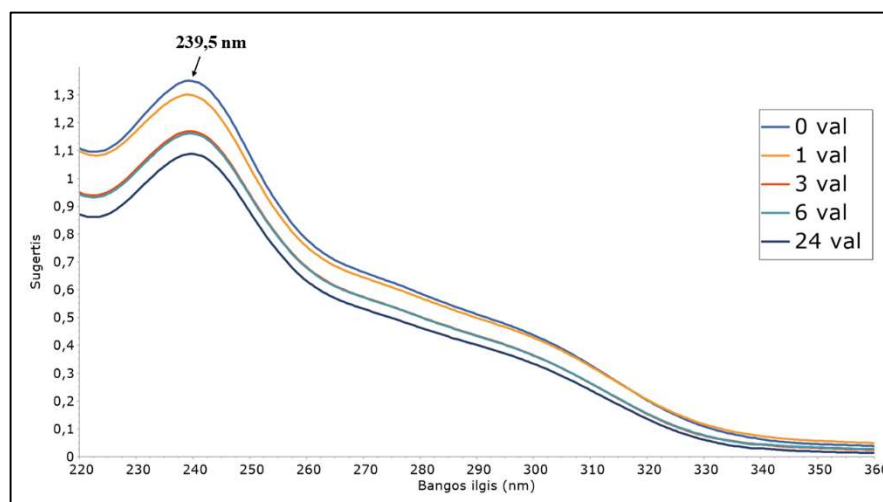
13 lentelė. Rozuvastatino procentinio likučio (%) pokyčiai skirtingose pH terpėse.

Laikas (val.)	pH 1,8	pH 6,8	pH 7,4
0	100,0	100,00	100,0
1	95,13	96,33	97,07
3	83,80	86,58	95,03
6	83,80	86,01	92,77
24	83,63	80,53	91,34

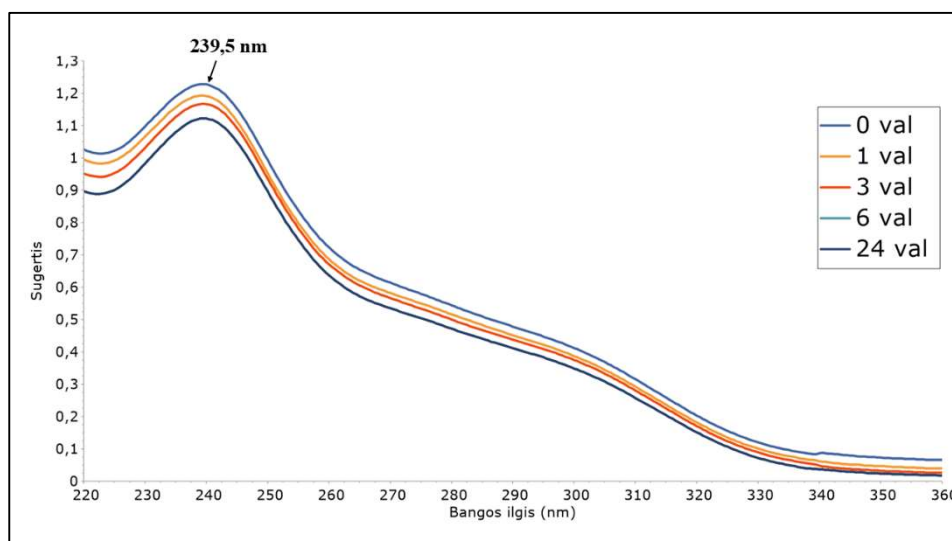
Kaip matyti iš 15 paveikslo ir 13 lentelės visose pH terpėse rozuvastatino absorbcija mažėjo, tačiau pokyčiai buvo skirtingi. Didžiausias absorbcijos sumažėjimas buvo stebimas pH 6,8 terpėje, kurioje po 24 val. rozuvastatino buvo likę 80,53 %. Tuo tarpu mažiausi absorbcijos pokyčiai pastebėti pH 7,4 terpėje, kurioje net ir po 24 val. procentinis likutis siekė 91,34 %.

Vertinant rozuvastatino stabilumą remiantis 90 % riba, nustatyta, kad pH 7,4 terpėje net ir po 24 val. ši riba nebuvo peržengta, tuo tarpu pH 1,8 ir pH 6,8 terpėse jau po 3 val. procentinis likutis buvo žemiau 90 % ribos.

Taip pat galima paminėti, kad ryškiausi absorbcijos pokyčiai visose trijose terpėse vyko pirmas 3 valandas, o vėliau procentinio likučio mažėjimas buvo mažiau ryškus.



16 pav. Rozuvastatino UV-Vis absorbcijos spektrai pH 6,8 terpėje skirtingais laikotarpiais (0-24 val.)



17 pav. Rozuvastatino UV-Vis absorbcijos spektrai pH 7,4 terpėje skirtingais laikotarpiais (0-24 val.)

Visose pH terpėse didžiausia rozuvastatino absorbcija buvo stebima ties 239,5 nm bangos ilgiu, o absorbcijos maksimumo padėtis per 24 val. išliko nepakitusi.

pH 1,8 terpės išmatuoti UV-Vis absorbcijos spektrai skirtingais laiko tarpais pateikti prieduose (žr. Priedas 4). Kaip ir visose terpėse, šioje terpėje taip pat buvo stebimas absorbcijos sumažėjimas, tačiau jis buvo gerokai ryškesnis nei pH 7,4 terpėje, tačiau artimas pH 6,8. Didžiausias absorbcijos pokytis stebimas tarp 1 ir 3 val., o po to absorbcija kinta minimaliai.

Panaši tendencija stebima ir pH 6,8 terpėje (16 pav.). Bėgant laikui absorbcijos intensyvumas mažėja, o didžiausi pokyčiai stebimi tarp 1 ir 3 val. Tarp 3 ir 6 val. absorbcija išlieka labai panaši, tačiau po 24 val. vėl stebimas absorbcijos sumažėjimo šuolis.

17 paveiksle pateikti rozuvastatino UV-Vis sugerties spektrai pH 7,4 terpėje, kurioje taip pat stebimas absorbcijos mažėjimas bėgant laikui, tačiau pokyčiai yra mažesni ir tolygesni lyginant su pH 1,8 ir pH 6,8 terpėmis.

3.5. Rozuvastatino stabilumo tyrimo rezultatų aptarimas

Šiame tyrime nustatyta, kad skirtingos pH terpės turėjo įtakos rozuvastatino absorbcijos pokyčiams ir visose trijose terpėse buvo stebimas rozuvastatino procentinio likučio sumažėjimas bėgant laikui. Tačiau skirtingai nei atorvastatino atveju, mažiausi rozuvastatino absorbcijos pokyčiai pastebėti pH 7,4 terpėje, kur ir po 24 val procentinis likutis nenukrito žemiau 90 % ribos. Tokie rezultatai rodo, kad lyginant rozuvastatiną ir atorvastatiną, rozuvastatinas pasižymėjo didesniu stabilumu šarminėje aplinkoje.

Aptariant pH 1,8 ir pH 6,8 terpes, kuriose tyrimo metu buvo stebima didesnis absorbcijos sumažėjimas lyginant su pH 7,4 terpe, galima remtis literatūroje pateiktais duomenimis, kurie teigia, kad atliekant degradacijos tyrimus, rozuvastatino stabilumas priklauso nuo aplinkos sąlygų ir yra jautrus rūgštinei, šarminei, oksidacinei hidrolizei bei fotolizei, tačiau jautriausias yra rūgštinei hidrolizei (57).

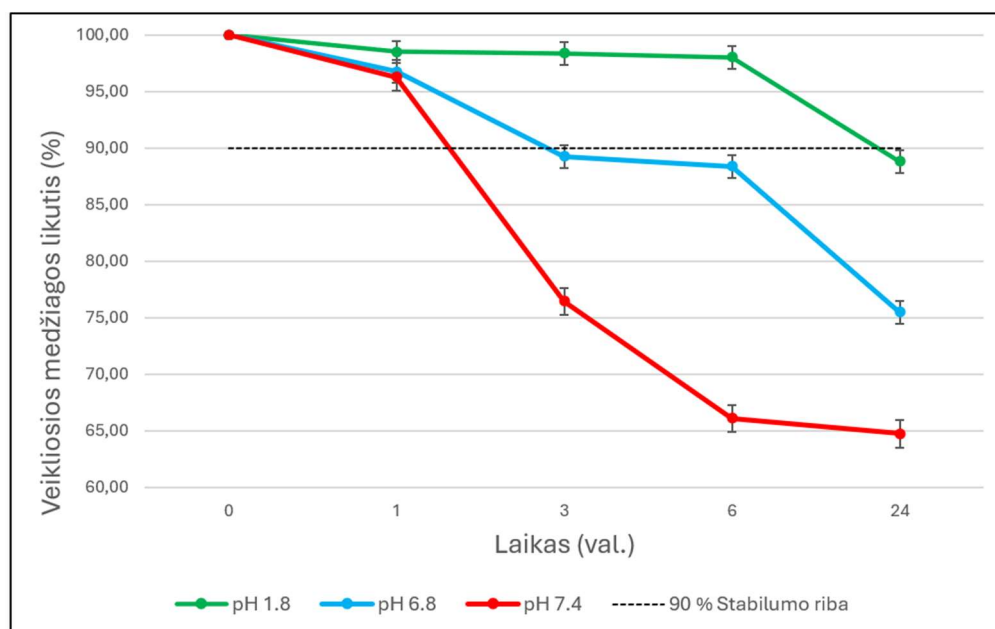
pH 6,8 terpėje stebėtas didžiausias procentinio likučio sumažėjimas gali būti siejamas ne tik su rozuvastatino chemine degradacija, tačiau ir su tirpumo ar jonizacijos pokyčiais tirpale, kadangi esant pH 6,8 gali kisti rozuvastatino jonizacijos laipsnis, tirpumas ir molekulių sąveika su terpėje esančiais jonais, o tai gali turėti įtakos UV-Vis absorbcijos intensyvumo pokyčiams (58) (59).

Literatūroje nurodoma, kad atliekant priverstinės degradacijos tyrimus, rozuvastatinas yra jautrus šarminėms sąlygoms (57). Tačiau šiame tyrime naudota pH 7,4 terpė buvo artima fiziologinėms sąlygoms, todėl degradacija vyko minimaliai. Tai gali rodyti, kad degradacijos intensyvumas gali priklausyti ne tik nuo terpės pH krypties, bet ir nuo šarminės terpės stiprumo.

Taip pat nustatyta, kad ryškiausi absorbcijos pokyčiai visose trijose terpėse vyko per pirmąsias 3 valandas, o vėliau pokyčiai tapo mažiau ryškūs. Tokia tendencija gali rodyti intensyvesnius pradinius procesus tirpale, kurie vėlesniu laikotarpiu lėtėjo.

3.6. Simvastatino stabilumo tyrimo rezultatai

Siekiant įvertinti simvastatino stabilumo pokyčius skirtingose pH terpėse buvo vertintas procentinio likučio sumažėjimas ir absorbcijos spektrų pokyčiai per 24 valandas. Rezultatai pateikti 18 paveiksle ir 14 lentelėje.



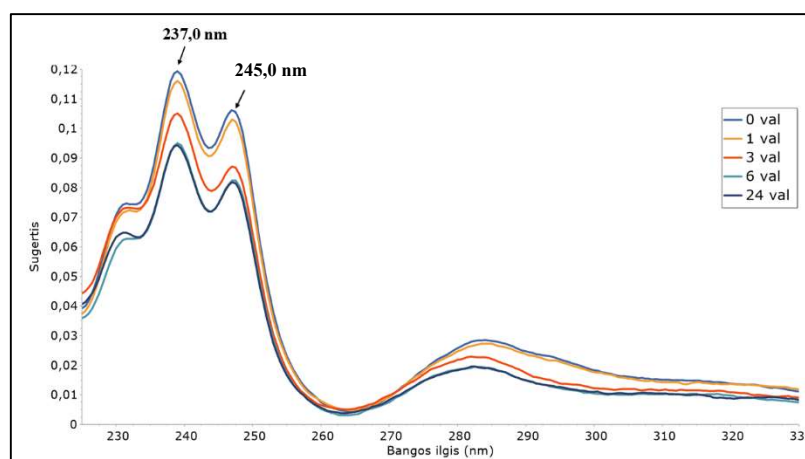
18 pav. Simvastatino procentinio likučio (%) pokyčiai skirtingose pH terpėse skirtingais laiko tarpais. (0-24 val.)

14 lentelė. Simvastatino procentinio likučio (%) pokyčiai skirtingose pH terpėse.

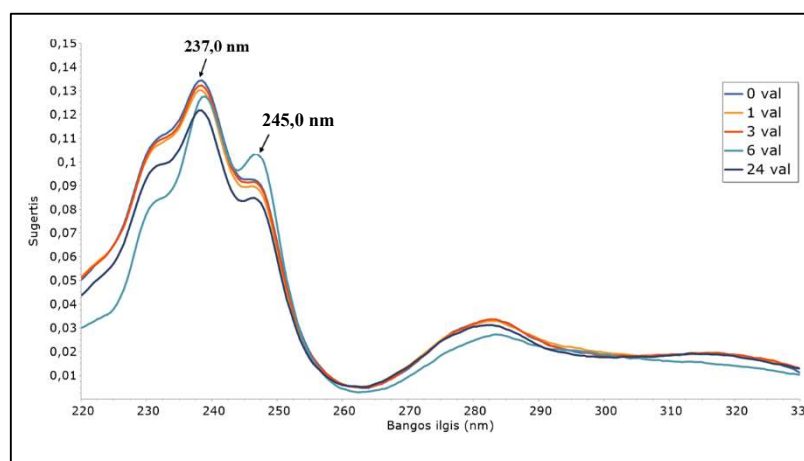
Laikas (val.)	pH 1,8	pH 6,8	pH 7,4
0	100,00	100,00	100,00
1	98,50	96,77	96,29
3	98,40	89,24	76,47
6	98,03	88,35	66,12
24	88,81	75,48	64,77

Iš rezultatų pateiktų 18 pav. ir 14 lentelėje galima matyti, kad kaip ir kitų statinų, simvastatino absorbcijos intensyvumas bėgant laikui mažėjo visose pH terpėse, tačiau skirtingose terpėse pokyčiai skyrėsi. Didžiausi pokyčiai užfiksuoti pH 7,4 terpėje, kadangi jau po 3 val. procentinis likutis siekė 76,47 %, o po 24val. sumažėjo net iki 64,77 %. Tuo tarpu pH 1,8 terpėje net ir po 24 val. procentinis likutis išliko 88,81 %, o pH 6.8 – 75.48 %.

Vertinant pokyčius pagal 90 % ribą, pH 6,8 ir pH 7,4 terpėse jau po 3 val. buvo peržengta 90 % riba, tuo tarpu, pH 1,8 terpėje ji buvo peržengta tik praėjus 24 val.



19 pav. Simvastatino UV-Vis absorbcijos spektrai pH 7,4 terpėje skirtingais laikotarpiais (0-24 val.)



20 pav. Simvastatino UV-Vis absorbcijos spektrai pH 1,8 terpėje skirtingais laikotarpiais (0-24 val.)

Aptariant simvastatino UV-Vis sugerties spektrus, galima pastebėti, kad spektruose išryškėja dvi smailės ties 237,0 nm ir 245,0 nm bangų ilgiais. pH 6,8 ir pH 7,4 terpėse maksimalios absorbcijos smailių padėtys nesikeičia, tačiau pH 1,8 terpėje (20 pav.) ties 6 val. stebimas nedidelis smailės poslinkis į didesnių bangos ilgių sritį, tačiau po 24 val. vėl sugrįžta į pradinę padėtį. Toks laikinas sugerties maksimumo poslinkis galimai gali būti susijęs su laikiniais cheminės struktūros pokyčiais tiriamame mėginyje, tačiau UV-Vis spektrofotometrijos metodas neleidžia to visiškai išanalizuoti.

Iš 20 pav. galima matyti, kad pH 1,8 terpėje absorbcijos pokyčiai yra tolygūs ir nedideli, išskyrus, tarp 6 ir 24 val. stebimas didesnis absorbcijos sumažėjimas. Lyginant su kitomis terpėmis, pH 1,8 terpėje stebimi mažiausi absorbcijos pokyčiai.

pH 6,8 terpės UV-Vis spektrai pateikti prieduose (žr. Priedas 6). Šioje terpėje absorbcijos mažėjimas yra didesnis lyginant su pH 1,8 terpe. Didžiausias sugerties pokytis stebimas tarp 1 ir 3 val. Vėlesnėmis valandomis absorbcija mažėja minimaliai.

Didžiausi absorbcijos pokyčiai buvo stebimi pH 7,4 terpėje (19 pav.), kurioje sugerties reikšmės labiausiai mažėjo tarp 1-3val. ir 3-6val. Tuo tarpu 6-24 val. intervale absorbcijos pokyčiai buvo minimalūs.

Lyginant visas pH terpes galima pastebėti, kad simvastatino absorbcijos intensyvumas mažėja didėjant terpės pH.

3.7. Simvastatino stabilumo tyrimo rezultatų aptarimas

Tyrimo metu nustatyta, kad simvastatino stabilumas ir absorbcijos pokyčiai priklauso nuo terpės pH. Didžiausi procentinio likučio pokyčiai laikui bėgant nustatyti pH 7,4 terpėje, o mažiausi pokyčiai nustatyti pH 1,8 terpėje. Tokie rezultatai rodo, kad kylant pH reikšmei mažėja simvastatino stabilumas.

Gauti rezultatai sutampa ir su literatūroje pateiktais duomenimis, kuriuose teigiama, kad simvastatino degradacija priklauso nuo terpės pH ir šarminėje terpėje yra daug intensyvesnė lyginant su rūgštine. Taip pat nurodoma, kad simvastatino degradacija vyksta pagal pseudo-pirmojo laipsnio kinetiką, o hidrolizės greitis didėja didėjant pH reikšmei. Tai paaiškina, kodėl šiame tyrime didžiausi absorbcijos pokyčiai nustatyti pH 7,4 terpėje, o mažiausi pH 1,8 terpėje (60).

Būtina paminėti, kad didėjant pH reikšmei, laktono forma tampa mažiau stabili ir palaipsniui susidaro hidroksi rūgšties forma. Yra tyrimų įrodančių, kad laktono forma stabiliausia ties maždaug pH 4,5, o pH reikšmei esant aukštesnei nei 7 vyrauja hidroksi rūgšties forma (46). Šie duomenys taip pat sutampa su tyrimo metu gautais rezultatais ir patvirtina simvastatino nestabilumą pH 6,8 terpėje ir ypač pH 7,4 terpėje.

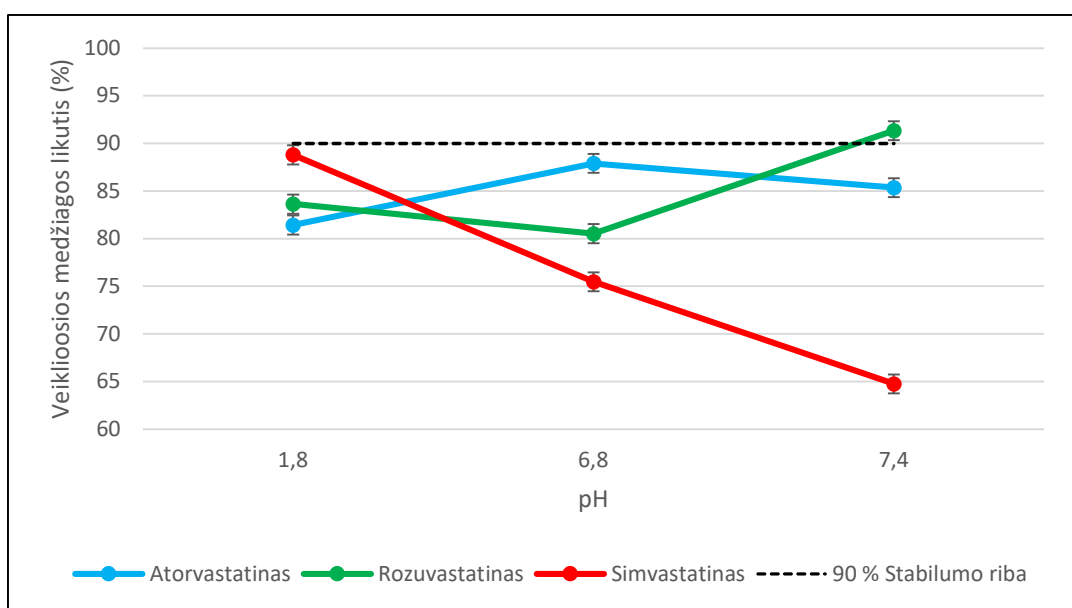
Verta paminėti, jog literatūroje, tiriant virškinamojo trakto terpių įtaką simvastatino elgsenai, nurodoma, kad laktono ir hidroksi rūgšties formų tarpusavio virsmas ryškiau stebimas rūgščioje skrandžio terpėje (61). Tuo tarpu šiame tyrime didžiausi absorbcijos pokyčiai buvo nustatyti pH 7,4 terpėje. Šį skirtumą galima paaiškinti tuo, jog minėto tyrimo metu buvo vertinami simvastatino absorbcijos procesai biologinėse terpėse, o šiame darbe buvo vertinamas cheminis stabilumas skirtingose pH terpėse. Tai rodo, kad simvastatino stabilumas ir elgsena gali priklausyti ne tik nuo terpės pH, bet ir nuo terpės sudėties ir tyrimo sąlygų.

Simvastatino UV-Vis absorbcijos spektruose buvo galima stebėti ne tik absorbcijos intensyvumo pokyčius bėgant laikui, bet ir tam tikrus spektro formos pokyčius bei laikiną smailės poslinkį pH 1,8 terpėje ties 6 valandos matavimu. Kadangi simvastatinas yra laktono formos junginys, šie pokyčiai gali būti siejami su struktūrinių formų kitimu tirpale. Vis dėlto, šiame tyrime naudotas UV-Vis spektrofotometrijos metodas neleidžia identifikuoti susidariusių degradacijos produktų, todėl tiksli stebėtų spektro formos pokyčių priežastis negali būti nustatyta.

Ryškiausi absorbcijos pokyčiai visose tirtose terpėse buvo užfiksuoti per pirmąsias 3 valandas, o vėliau absorbcijos intensyvumo pokyčiai buvo mažiau ryškūs. Tokia tendencija galimai gali rodyti, jog tirpale pradiniai procesai vyksta intensyviau, o vėlesniu laikotarpiu sulėtėja.

3.8. Statinų stabilumo palyginimas skirtingose pH terpėse

Siekiant palyginti visų tirtų statinų elgseną skirtingose pH terpėse, buvo įvertinti atorvastatino, rozuvastatino ir simvastatino procentinio likučio pokyčiai po 24 valandų. Palyginimo rezultatai pateikti 21 paveiksle ir 15 lentelėje.



21 pav. Statinų (atorvastatino, simvastatino ir rozuvastatino) procentinio likučio (%) palyginimas skirtingose pH terpėse po 24 val.

15 lentelė. Tirtų statinų procentinio likučio (%) palyginimas skirtingose pH terpėse po 24 val.

Vaistas	pH 1,8	pH 6,8	pH 7,4
Atorvastatinas	81,44	87,91	85,36
Rozuvastatinas	83,63	80,53	91,34
Simvastatinas	88,81	75,48	64,77

Iš 21 paveikslo ir 15 lentelės galima matyti, kad po 24 val. visų tirtų statinų absorbcijos intensyvumo pokyčiai priklausė nuo terpės pH, tačiau kiekvieno vaisto elgsena skirtingose terpėse buvo skirtinga. Aptariant pH 1,8 galima pastebėti, kad ryškių procentinio likučių skirtumų tarp skirtingų vaistų nebuvo galima pastebėti, nes didžiausias procentinis likutis nustatytas simvastatino atveju (88,81 %), o mažiausias buvo atorvastatino (81,44 %). pH 6,8 terpėje buvo stebimi didesni skirtumai tarp skirtingų vaistų lyginant su pH 1,8 terpe, kadangi didžiausias procentinis likutis nustatytas atorvastatino mėginiuose (87,91 %), o mažiausias - simvastatino (75,48 %). Didžiausi skirtumai tarp skirtingų vaistų buvo stebimi pH 7,4 terpėje, kurioje po 24 val. rozuvastatino procentinis likutis išliko didžiausias (91,34 %), o mažiausias buvo simvastatino (64,77 %).

Vertinant 90 % stabilumo ribą, tyrimo metu nustatyta, kad tik rozuvastatinas pH 7,4 terpėje po 24 val. išliko virš šios ribos. Kitose tirtose terpėse visų tirtų statinų procentinis likutis po 24 val. buvo žemiau 90 % ribos.

Nustatyti skirtumai tarp skirtingų statinų skirtingose pH terpėse gali būti siejami su nevienoda chemine struktūra. Atorvastatinas ir rozuvastatinas priklauso hidroksi rūgšties formų statinams, tuo tarpu simvastatinas yra priskiriamas laktono formos provaistams, kuris patekęs į organizmą hidrolizuojamas į aktyvią hidroksi rūgšties formą. Literatūroje nurodoma, kad didėjant terpės pH, laktono formos statinai gali pasižymėti didesniu jautrumu hidrolizei, o tai paaiškina šiame tyrime nustatytą simvastatino mažiausią procentinį likutį pH 7,4 terpėje (60) (61).

Rozuvastatino didžiausias procentinis likutis pH 7,4 terpėje gali būti aiškinamas jo hidrofilіškesne struktūra ir didesniu poliarumu, lyginant su kitais tirtais statinais. Dėl šių savybių rozuvastatinas gali pasižymėti didesniu stabilumu fiziologinėmis sąlygomis. Be to, jo tirpumas ir jonizacijos būseną priklauso nuo terpės pH, todėl tai taip pat galėjo turėti įtakos gautiems rezultatams (57). Šie veiksniai gali paaiškinti, kodėl šiame tyrime rozuvastatinas buvo vienintelis statinas, kurio procentinis likutis pH 7,4 terpėje išliko aukščiau 90 % stabilumo ribos.

Atorvastatino mažiausia procentinio likučio reikšmė po 24 val. lyginant su kitais statinais pH 1,8 terpėje gali būti susijusi su rūgščioje terpėje vykstančiais hidroksi rūgšties ir laktono formų tarpusavio virsmomis. Literatūroje nurodoma, kad rūgštinėmis sąlygomis atorvastatino hidroksi rūgšties forma gali ciklizotis į laktono formą, todėl rūgščioje terpėje gali būti stebimas didesnis koncentracijos sumažėjimas (46). Vis dėlto, fiziologiniams procesams tai ne visada turi reikšmingos įtakos, kadangi klinikiniai tyrimai rodo, kad skrandžio pH reikšmingai nekeičia atorvastatino sisteminio poveikio (54).

Apibendrinant galima teigti, kad tirtų statinų stabilumas gali priklausyti nuo terpės pH. Nors visi trys vaistai priklauso tai pačiai grupei, jų cheminė struktūra šiek tiek skiriasi, todėl ir elgsena skirtingose pH terpėse tyrimo metu skyrėsi. Tai rodo, kad net ir struktūriškai panašių junginių stabilumas negali būti vertinamas vienodai ir kiekvieno vaisto savybės turi būti vertinamos individualiai.

Vertinant atliktą darbą galima išskirti keletą jo privalumų ir trūkumų. Viena pagrindinių darbo stiprybių buvo trijų skirtingos cheminės struktūros statinų stabilumo palyginimas vienodomis eksperimentinėmis sąlygomis, naudojant tris skirtingas pH terpes, kurios leido įvertinti statinų elgseną skirtingose terpėse. Tyrime naudotas vienodas analitinis metodas leido visus gautus rezultatus lyginti tarpusavyje. Tačiau tyrimas turėjo ir keletą trūkumų. Pasirinktas UV-Vis spektrofotometrinis metodas leido įvertinti absorbcijos intensyvumo pokyčius, tačiau neleido identifikuoti tikslių susidariusių degradacijos produktų bei tiksliai nustatyti mėginiuose vykusių cheminių procesų. Taip pat tyrimas atliktas *in vitro* sąlygomis, todėl gauti rezultatai negali visiškai atspindėti realių procesų žmogaus organizme. Tolimesniuose tyrimuose būtų tikslinga matavimus papildyti chromatografiniais tyrimais bei vertinti ne tik pH, bet ir kitų aplinkos sąlygų įtaką statinų stabilumui.

4. IŠVADOS

1. Nustatyta, kad atorvastatino absorbcijos pokyčiai priklausė nuo terpės pH. Po 24 val. pH 1,8 terpėje procentinis likutis buvo apie 6,5 % mažesnis nei pH 6,8 terpėje. Tai rodo ryškesnį atorvastatino absorbcijos sumažėjimą rūgščioje terpėje.
2. Gauti rezultatai parodė, kad rozuvastatino absorbcijos pokyčiai priklausė nuo terpės pH. Po 24 val. pH 1,8 terpėje procentinis likutis buvo 10,8 % mažesnis nei pH 7,4 terpėje. Tai rodo mažesnius absorbcijos pokyčius ir didesnę galimą stabilumą šarminėje aplinkoje.
3. Tyrimo metu nustatyta, kad simvastatino absorbcijos pokyčiai priklausė nuo terpės pH. Po 24 val. pH 7,4 terpėje simvastatino procentinis likutis buvo net 24 % mažesnis nei pH 1,8 terpėje ir apie 11 % mažesnis nei pH 6,8 terpėje. Tai rodo didesnę simvastatino jautrumą pH pokyčiams.
4. Palyginus visų trijų statinų duomenis nustatyta, kad jų elgsena skirtingose pH terpėse skyrėsi. Po 24 val. pH 1,8 terpėje mažiausi absorbcijos pokyčiai nustatyti simvastatino, pH 6,8 terpėje – atorvastatino, o pH 7,4 terpėje – rozuvastatino mėginiuose. Gauti rezultatai leidžia manyti, kad tai pačiai farmakologinei grupei priklausančių vaistinių medžiagų absorbcijos pokyčiai skirtingose pH terpėse skiriasi.

5. REKOMENDACIJOS

Rekomendacijos skirtos farmacijos specialistams:

Atsižvelgiant į tyrimo metu nustatytą skirtingą atorvastatino, rozuvastatino ir simvastatino absorbcijos pokyčių priklausomybę nuo terpės pH, farmacijos specialistams rekomenduojama atkreipti dėmesį į tinkamą statinų vaistinių preparatų vartojimą ir farmacinės formos vientisumo išlaikymą. Kadangi skirtingos terpės gali turėti įtakos veikliųjų medžiagų stabilumui, pacientams turėtų būti rekomenduojama savavališkai nedalyti plėvele dengtų tablečių, jeigu toks vartojimo būdas nėra numatytas gamintojo rekomendacijose.

Rekomendacijos vaistų stabilumą tiriantiems mokslininkams:

Atsižvelgiant į tyrimo metu nustatytus statinų absorbcijos pokyčių skirtumus priklausomai nuo terpės pH, rekomenduojama atlikti papildomus tyrimus platesniame pH intervale bei vertinti kitų aplinkos veiksnių, tokių kaip temperatūra, šviesa ir oksidacinės sąlygos, įtaką statinų stabilumui. Taip pat tikslinga UV-Vis spektrofotometrinį metodą derinti su chromatografiniais metodais, siekiant tiksliau identifikuoti galimus degradacijos produktus ir išsamiau įvertinti vykstančius cheminius pokyčius. Tokie tyrimai galėtų būti naudingi tobulinant esamas statinų farmacinės formas bei kuriant sprendimus, padedančius užtikrinti didesnę veikliųjų medžiagų stabilumą skirtingose terpėse.

6. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internetas]. Geneva: World Health Organization; 2025 [žiūrėta 2025 m. spalio 14d.]. Prieiga per: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Higienos institutas. Lietuvos sveikatos statistika 2023 [Internetas]. Vilnius: Higienos institutas; 2023 [žiūrėta 2025 m. spalio 9d.]. Prieiga per: https://www.hi.lt/uploads/Statistikos_leidiniai_Sveikatos_statistika/la2023.pdf. In.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2019;41(1):111-180.
4. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Hydrophilic or lipophilic statins? *Front Cardiovasc Med*. 2021;8.
5. Murphy C, Deplazes E, Cranfield CG, Garcia A. The role of structure and biophysical properties in the pleiotropic effects of statins. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22).
6. Aulton ME, Taylor KMG. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 6th ed. London: Elsevier; 2021.
7. Skoog DA, Holler FJ, Crouch SR. *Principles of Instrumental Analysis*. 7th ed. Boston: Cengage Learning; 2016.
8. Guo J, Chen S, Zhang Y, Liu J, Jiang L, Hu L, et al. Guo J, Chen S, Zhang Y, Liu J, Jiang L, Hu L, et al. Cholesterol metabolism: physiological regulation and diseases. *MedComm*. 2024;5(2).
9. Jeong SM, Choi S, Kim K, et al. Effect of change in total cholesterol levels on cardiovascular disease among young adults. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(12).
10. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-355.

11. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic and therapeutic insights. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-2330.
12. Eurostat. Causes of death statistics [Internetas]. 2022 [žiūrēta 2025 m. spalio 14 d.]. Prieiga per: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics.
13. Feingold KR. Cholesterol lowering drugs. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internetas]. South Dartmouth (MA); 2000 (papildyta 2024 m. vasario 14d.). [žiūrēta 2025 m. spalio 20d.]. Prieiga per: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395573/>.
14. Ballantyne CM, Bays H, Catapano AL, et al. Role of bempedoic acid in clinical practice. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35:853-864.
15. Sadowska A, Osiński P, Roztocka A, Kaczmarz-Chojnacka K, Zaporę E, Sawicka D, et al. Statins—From fungi to pharmacy. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):466.
16. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 guideline on the management of blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2018;73(24).
17. Mueller AM, Liakoni E, Schneider C, Burkard T, Jick SS, Krähenbühl S, et al. The risk of muscular events among new users of hydrophilic and lipophilic statins: an observational cohort study. *J Gen Intern Med*. 2021;36(10).
18. Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
19. Sainz de Medrano Sainz JI, Brunet Serra M. Influence of pharmacogenetics on the diversity of response to statins associated with adverse drug reactions. *Adv Lab Med*. 2023;4(4):341-352.
20. German CA, Liao JK. Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. *Arch Toxicol*. 2023;97(6):1529-1545.
21. Katzung BG, Vanderah TW. *Basic & Clinical Pharmacology*. 16th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2021.

22. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5):484-493.
23. Guadamuz JS, Shooshtari A, Qato DM. Global, regional and national trends in statin utilisation in high-income and low/middle-income countries, 2015–2020. *BMJ Open.* 2022;12(9).
24. Belančić A, Štiglic MK, Prgomet L, Pećin I, Reiner Ž, Vitezić D. Trends in lipid-lowering agent consumption in Croatia: a 25-year observational study. *Pharmacol Res Perspect.* 2025;13(3).
25. Treciokienė I, Daukintytė K, Hjemdahl P, Wettermark B. Trends in statin utilization and ischemic heart disease mortality in Lithuania and Sweden, 2000–2020. *Ups J Med Sci.* 2024;129,10.
26. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Ataskaita apie 2024 metais suvartotus vaistus. Vilnius: VVKT; 2024.
27. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Atorvastatin [Internetas]. PubChem Compound Summary; 2005 [žiūrėta 2025 m. lapkričio 29 d.]. Prieiga per: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Atorvastatin>.
28. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Atorvastatin calcium. In: *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2025;6193.
29. McIver LA, Siddique MS. Atorvastatin. In: *StatPearls* [Internetas]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [žiūrėta 2025 m. lapkričio 29d.]. Prieiga per: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430779/>.
30. Jaam M, Al-Naimi HN, Haddad MM, Abushanab D, Al-Badriyeh D. Comparative efficacy and safety among high-intensity statins: systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res.* 2023;12(3).
31. Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhon MA. Comparative effectiveness and safety of statins for primary prevention of cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2019;210:18-28.

32. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Rosuvastatin [Internetas]. PubChem Compound Summary [žiūrėta 2025 m. lapkričio 30 d.]. Prieiga per: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rosuvastatin>.
33. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Rosuvastatin. In: European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2024.
34. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Rosuvastatin calcium. In: European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2025.
35. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Crestor (rosuvastatin calcium) tablets [Internetas]. 2010 [žiūrėta 2026 m. vasario 20 d.]. Prieiga per: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021366s016lbl.pdf.
36. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Impact of statin therapy on LDL cholesterol and triglycerides in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 2016;117(9).
37. American College of Cardiology. LOGE-STAR trial: rosuvastatin vs atorvastatin in coronary artery disease. 2023.
38. Sanis Health Inc. Simvastatin product monograph [Internetas]. 2020 [žiūrėta 2026 m. vasario 20 d.]. Prieiga per: <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/dhpp/resource/77030>.
39. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Simvastatin. In: European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2025..
40. Simvastatin 20 mg. Summary of product characteristics [Internetas]. [žiūrėta 2026 m. vasario 20 d.]. Prieiga per: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5686/smpc#gref>.
41. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Variability of LDL cholesterol response with atorvastatin, rosuvastatin and simvastatin. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(4):212-217.
42. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9753):1658-1669.

43. Byrne P, Demasi M, Jones M, Smith SM, O'Brien KK, DuBroff R. Evaluating the association between LDL cholesterol reduction and effects of statin treatment. *JAMA Intern Med.* 2022;182(5).
44. International Council for Harmonisation (ICH). Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2). Geneva: ICH; 2003.
45. Tembhare E, Gupta KR, Umekar MJ. An approach to drug stability studies and shelf-life determination. *Arch Curr Res Int.* 2019;19(1):1–20.
46. Abo Horan I, Loftsson T, Sigurdsson HH. The chemical stability characterization and kinetics of statins in aqueous cyclodextrin ocular preparations: a formulation perspective. *Pharmaceutics.* 2025;17(7):808.
47. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs. *J Pharm Anal.* 2014;4(3):159–165.
48. Atoris. Preparato charakteristikų santrauka [Internetas]. Vilnius: Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba [žiūrėta 2026 m. vasario 21 d.]. Prieiga per: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/22059>.
49. Roswera. Preparato charakteristikų santrauka [Internetas]. Vilnius: Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba [žiūrėta 2026 m. vasario 22d.]. Prieiga per: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/22147>.
50. Simvacor. Preparato charakteristikų santrauka [Internetas]. Vilnius: Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba [žiūrėta 2026 m. vasario 23 d.]. Prieiga per: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/12813>.
51. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
52. El-Kommos ME, Mohamed NA, El-Sherbiny DT. Development and validation of spectrophotometric methods for determination of atorvastatin in pharmaceutical formulation. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2021;7:187.
53. Bansal M, Kumar A, Sharma G. Analytical methods for determination of statins: A review. *Sci Pharm.* 2015;83(2):279–300.

54. Morse BL, Ma X, Liu R, Bhattachar SN, Nicoll C, Varghese NM, et al. Effect of gastric pH on the pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites in healthy participants. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2025;50(2):175–186.
55. Morse BL, Alberts JJ, Posada MM, Rehmel J, Kolur A, Tham LS, et al. Physiologically based pharmacokinetic modeling of atorvastatin incorporating delayed gastric emptying and acid-to-lactone conversion. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019;8(9):664–675.
56. Bansal M, Singh N, Singh S. Stress degradation behavior of atorvastatin calcium and development of a suitable stability-indicating LC method for the determination of atorvastatin, its related impurities and degradation products. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5(2):139–146.
57. Khedr A, Belal F, Ibrahim F, Elawady T. Analysis of rosuvastatin stress degradation behavior using liquid chromatography coupled to ultraviolet detection and electrospray ionization mass spectrometry. *Anal Methods.* 2013;5:6494-6502.
58. Zhang GGZ, Li J, Zhang Y, et al. Cocrystal construction between rosuvastatin calcium and L-asparagine with enhanced solubility and dissolution rate. *Pharmaceutics.* 2021;13(12):2145.
59. Koçak E, Çelebier M, Altınöz S. Application of RP-HPLC for determination of the dissociation constants of rosuvastatin calcium. *Hacettepe Univ J Fac Pharm.* 2012;32(2):133-144.
60. Álvarez-Lueje A, Valenzuela C, Squella JA, Núñez-Vergara LJ. Stability study of simvastatin under hydrolytic conditions assessed by liquid chromatography. *J AOAC Int.* 2005;88(6):1631-1636.
61. Geboers S, Stappaerts J, Tack J, Annaert P, Augustijns P. In vitro and in vivo investigation of the gastrointestinal behavior of simvastatin. *Int J Pharm.* 2016;510(1):296-303.

PRIEDAI

1 priedas. Tarptautinės konferencijos „Contemporary Pharmacy: Issues, Challenges and Expectations 2026“ dalyvio sertifikatas ir konferencijos santraukų knygoje publikuota santrauka.



pH-Dependent UV-Vis Spectral Changes of Atorvastatin and Rosuvastatin

A. Daugelaite¹, N. Slekiene²

¹Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

²Pharmacy and Pharmacology Center Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania

*Corresponding author's e-mail: auguste.daugelaite@mf.stud.vu.lt

Background: Cardiovascular diseases remain the leading cause of death in Lithuania¹. At the same time, statin use continues to increase, and atorvastatin and rosuvastatin rank among the most frequently used medicines overall, underscoring their public health relevance². Statin stability is routinely evaluated for pharmaceutical quality purposes; however, these assessments are typically performed under predefined laboratory or stress conditions³. As a drug travels through the gastrointestinal tract, it is exposed to different pH conditions and pH-dependent degradation may affect the intact drug fraction and potentially contribute to variability in effectiveness and safety⁴.

Aim: To evaluate the pH-dependent changes in UV-Vis spectra of atorvastatin and rosuvastatin at pH 1.8, 6.8 and 7.4 over time.

Methods: Dilute aqueous solutions of atorvastatin and rosuvastatin (65 µg/mL) were prepared without organic co-solvents under continuous stirring at room temperature. Solutions were adjusted to pH 1.8 (0.01 M HCl), pH 6.8 (phosphate buffer), and pH 7.4 (0.9% NaCl adjusted to pH 7.4). Samples were filtered (0.45 µm) immediately after preparation and visually inspected for precipitation. pH-matched blanks were used for baseline correction. UV-Vis spectra were recorded at 0, 1, 3, 6, and 24 h.

Results: At pH 1.8, atorvastatin showed the most pronounced time-dependent UV-Vis spectral changes over 24 h, whereas rosuvastatin exhibited comparatively smaller changes in absorbance intensity and spectral profile across pH 1.8, 6.8 and 7.4.

Conclusion: Overall, the findings indicate pH-dependent differences in the absorbance of atorvastatin and rosuvastatin, with more pronounced spectral changes for atorvastatin under acidic conditions.

References:

1. Higienos institutas. Sveikatos informacijos centras. Lietuvos sveikatos statistika 2023 [Internet]. Vilnius: Higienos institutas; 2023 [cited 2026 Feb 10]. p. 4–5. Available from: https://www.hi.lt/uploads/Statistikos_leidiniai_Sveikatos_statistika2023.pdf
2. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos. Ataskaita apie 2024 metais suvartotus vaistus [Internet]. Vilnius: VVKT; 2024 [cited 2026 Feb 9]. Available from: https://vkt.lrv.lt/public/canonical/1754282807/17983/Ataskaita%20apie%202024%20metais%20suvartotus%20vaistus_p.pdf
3. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q1A(R2): Stability testing of new drug substances and products [Internet]. Geneva: ICH; 2003 [cited 2026 Feb 9]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q1-a2-stability-testing-new-drug-substances-and-products-step-5_en.pdf
4. Abuhelwa AY, Williams DB, Upton RN, Foster DJR. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. Eur J Pharm Biopharm. 2017; 112:234-248. doi:10.1016/j.ejpb.2016.11.034.



STATINŲ ABSORBCIJOS POKYČIŲ TYRIMAS SKIRTINGOSE PH TERPĖSE TAIKANT UV–VIS SPEKTROSKOPIJĄ

Autorė. Augustė DAUGĖLAITĖ, V kursas.

Vadovė. Doc. dr. Nora ŠLEKIENĖ, VU MF Biomedicinos mokslų institutas, Farmacijos ir farmakologijos centras.

Tikslas. Įvertinti atorvastatino ir rozuvastatino absorbcijos pokyčius skirtingose pH terpėse, taikant UV-Vis spektroskopijos metodą.

Metodai. Tyrimui paruošti skirtingų pH (1,8, 6,8, 7,4) tirpalai. Tiriamieji vaistai buvo ištirpinami šiose terpėse, mėginiai filtruoti ir skiedžiami. pH atitinkantys blankai naudoti bazinės linijos korekcijai.

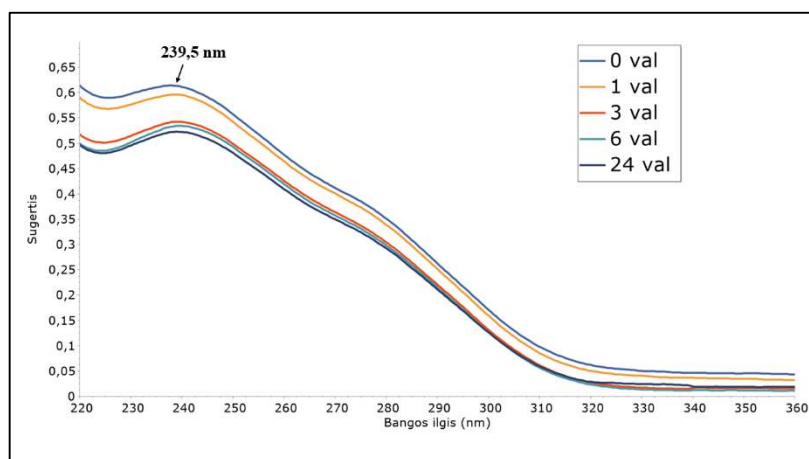
UV–Vis spektrai registruoti iškart po tirpalų paruošimo bei po 1, 3, 6 ir 24 valandų, kiekvieną matavimą pakartojant 3 kartus. Iš gautų sugerties reikšmių apskaičiuota procentinė vaisto dalis, likusi mėginyje per laiką.

Rezultatai. Nustatyta, kad atorvastatinas rūgščioje terpėje (pH 1,8) pasižymi didesne degradacija ir stebimas spartesnis sugerties mažėjimas, o po 24 valandų atorvastatino išliko apie 80 % pradinio kiekio. Esant pH 6,8 ir 7,4 terpėms, atorvastatino sugerties pokyčiai buvo mažiau ryškūs. Rozuvastatinas rūgščioje terpėje (pH 1,8) degradavo mažiau nei atorvastatinas. Mažiausi absorbcijos pokyčiai nustatyti pH 7,4 terpėje, kur po 24 valandų išliko apie 91 % pradinio rozuvastatino kiekio.

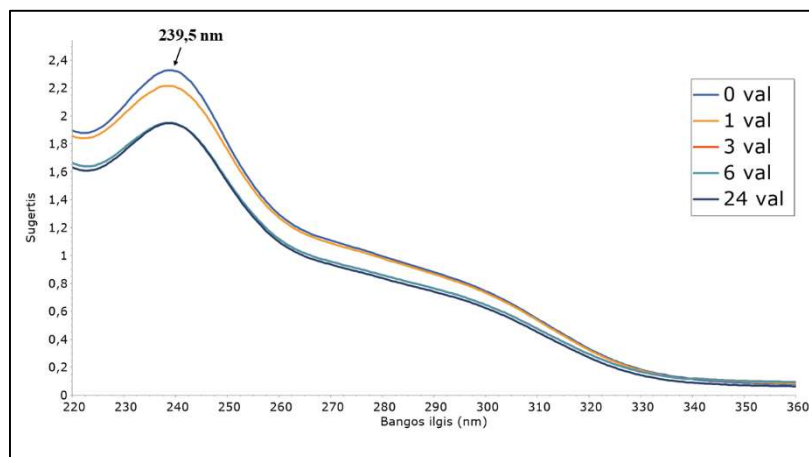
Išvados. Tyrimas parodė, kad pH reikšmingai veikia statinų stabilumą: rūgščioje terpėje atorvastatinas degraduoja labiau nei rozuvastatinas, o neutralioje terpėje abiejų junginių stabilumas yra didesnis. Gauti rezultatai rodo, kad skirtingi statinai nevienodai reaguoja į pH pokyčius, todėl jų stabilumas gali kisti priklausomai nuo vartojimo ar laikymo sąlygų. Tai ypač svarbu praktikoje, nes vaisto formos pakeitimas (pvz., tablečių smulkinimas ar traiškymas) gali paveikti veikliosios medžiagos stabilumą ir terapinį efektyvumą.

Raktažodžiai. Atorvastatinas; rozuvastatinas; pH; UV–Vis spektroskopija.

Priedas 3. Atorvastatino UV-Vis absorbcijos spektrai pH 7,4 terpėje skirtingais laikotarpiais (0-24 val.).



Priedas 4. Rozuvastatino UV-Vis absorbcijos spektrai pH 1,8 terpėje skirtingais laikotarpiais (0-24val.).



Priedas 5. Simvastatino UV-Vis absorbcijos spektrai pH 6,8 terpėje skirtingais laikotarpiais (0-24val.).

