

АНАЛІТИЧНІ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ВАЛСАРТАНУ В ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вступ. Валсартан належить до групи антигіпертензивних лікарських засобів (ЛЗ), є блокатором рецепторів ангіотензину II. Його застосовують для лікування артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності та постінфарктних станів. На фармацевтичному ринку валсартан наявний уже понад 25 років, і, незважаючи на такий тривалий час, він не втратив клінічної ефективності порівняно із сучаснішими представниками цієї групи ЛЗ. Кардіологи відзначають ефективність використання валсартану при лікуванні артеріальної гіпертензії як окремо, так і в поєднанні з іншими антигіпертензивними препаратами.

У цій статті інформацію проаналізовано з використанням баз даних PubMed, PubChem, ScienceDirect, Державної Фармакопеї України, Європейської Фармакопеї та наукової літератури. Узагальнено відомості щодо цілей, завдань, особливостей досліджень, труднощів, які виникають під час розробки та валідації аналітичних методик визначення валсартану в ЛЗ. Проведене дослідження має практичне значення для сучасного фармацевтичного аналізу. Коли стоїть завдання розробити аналітичні методики визначення валсартану в монопрепаратах, аналітик може застосувати ультрафіолетову (УФ) і видиму спектрофотометрію та високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ). Якщо ж завданням є розробка аналітичних методик визначення валсартану в бінарних комбінаціях, то аналітику необхідно врахувати, як будуть впливати інші активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), що входять до складу комбінованого ЛЗ. Коли інші АФІ не заважають аналізу, то слід віддати перевагу УФ та видимій спектрофотометрії, а також ВЕРХ. Якщо ж вони впливають на результати аналізу, потрібно використати методи ВЕРХ для розробки нових методик аналізу.

Мета дослідження – проаналізувати наукову літературу щодо розробки та валідації аналітичних методик визначення валсартану в субстанції і лікарських засобах, узагальнити отриману інформацію, визначити переваги та недоліки існуючих методик аналізу.

Висновки. Аналіз існуючих методик визначення валсартану показав, що найбільш використовуваними методами є ВЕРХ та УФ і видима спектрофотометрія. У більшості випадків описано методики ідентифікації та кількісного визначення валсартану в монопрепаратах і бінарних комбінаціях з іншими АФІ. Проте і вони мають ряд недоліків: необхідність застосування великої кількості органічних розчинників, а також тривалість та висока вартість аналізу методом ВЕРХ; недостатня селективність УФ і видимої спектрофотометрії. Учені К. Є. Пелешок та ін. розробили прості у виконанні, точні, експресні, економічні, доступні й валідовані спектрофотометричні та хроматографічні методики визначення валсартану в бінарних комбінаціях, субстанціях і ЛЗ. Усі методики було розроблено з дотриманням принципів "зеленої хімії", їх можна використовувати для аналізу якості в лабораторіях з контролю якості ЛЗ та рекомендувати для введення до монографій Державної Фармакопеї України.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: валсартан; високоефективна рідинна хроматографія з УФ-детекцією; абсорбційна спектрофотометрія; кількісне визначення; таблетки; капсули; лікарські форми.

Валсартан (рис.) – антигіпертензивний лікарський засіб (ЛЗ), специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT₁. Призначають при артеріальній гіпертензії, постінфарктному стані, для лікування симптоматичної серцевої недостатності, коли неможливо застосувати інгібітори АПФ, або як допоміжну терапію з інгібіторами АПФ, коли неможливо використати β-блокатори [1]. У хіміч-

ному відношенні валсартан є (2S)-3-метил-2-[пентаноїл[[2`-(1H-тетразол-5-іл)біфеніл-4-іл]метил]аміно]бутановою кислотою [2].

Валсартан запатентовано в 1996 р. у Європі [3]. Незважаючи на те, що валсартан представлений на фармацевтичному ринку вже понад 25 років, він залишається еталонним препаратом із групи сартанів.

Метою цієї роботи було проаналізувати наукову літературу щодо розробки та валідації

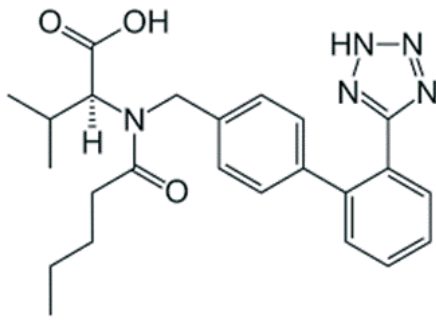


Рис. Хімічна структура валсартану.

аналітичних методик визначення валсартану в субстанції і лікарських засобах, узагальнити отриману інформацію, визначити переваги та недоліки існуючих методик аналізу.

Інформацію проаналізовано з використанням баз даних *PubMed*, *PubChem*, *ScienceDirect*, Державної Фармакопеї України, Європейської Фармакопеї та наукової літератури.

Наша наукова команда проаналізувала всі існуючі методи аналізу валсартану в субстанціях, лікарських засобах та біологічних рідинах, зробила відповідні висновки, розробила й опублікувала інформацію про три спектрофотометричні, чотири хроматографічні методики визначення цього препарату в субстанціях і ЛЗ (високоєфективна рідинна хроматографія з УФ-детекцією (ВЕРХ/УФ), тонкошарова хроматографія) та дві методики кількісного визначення валсартану й атенололу для оцінки еквівалентності *in vitro* з використанням хроматографічних і спектрофотометричних методів. Результати наведено в дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії “Розробка та валідація методик аналізу валсартану і атенололу в лікарських засобах” [4].

У Державній Фармакопеї України немає монографії на субстанцію валсартану, проте є на таблетки і капсули препарату [5–10]. Для ідентифікації валсартану в таблетках і капсулах запропоновано абсорбційну спектрофотометрію в інфрачервоній ділянці та ВЕРХ/УФ, для кількісного визначення препарату в таблетках та капсулах – ВЕРХ/УФ. У монографії Державної Фармакопеї України наведено хроматографічні умови для визначення препарату “Валсартан” (таблетки і капсули): октадецилсилільна хроматографічна колонка розміром 0,125 м×3,0 мм, рухома фаза, яка складається з трьох компонентів, зокрема льодяної оцтової кислоти Р, ацетонітрилу Р1 і води Р (1:500:500). Розчинник – рухома фаза, швидкість рухомої фази – 0,4 мл/хв, довжина хвилі детектування – 225 нм.

У Європейській Фармакопеї є монографія на субстанцію валсартану. Ідентифікацію цього препарату Європейська Фармакопея регламен-

тує здійснювати за допомогою абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці, визначення енантімерної чистоти й оптичного обертання, кількісне визначення – титриметрії (розчинник – 2-пропанол, титрант – 0,1 М тетрабутиламоній гідроксид) [2]. Для визначення енантімерної чистоти запропоновано методику ВЕРХ/УФ з використанням хіральної колонки розміром 0,25 м×4,6 мм і рухомої фази, що складається з трифлуороцтової кислоти Р, 2-пропанолу Р та гексану Р (0,1:15:85). Розчинник – рухома фаза, швидкість рухомої фази – 0,8 мл/хв, довжина хвилі детектування – 230 нм.

У 2018 р. Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) повідомило про виявлення канцерогенної домішки N-нітрозодиметиламіну (NDMA) в субстанції валсартану багатьох виробників [11]. Європейська Фармакопея регламентує визначення канцерогенних домішок нітрозамінів у цьому препараті. Вміст NDMA у валсартані не повинен перевищувати 0,3 ppm, N-нітрозодіетиламіну (NDEA) – 0,082 ppm. Одну з найбільш часто використовуваних методик визначення домішок нітрозамінів у сартанах представило French National Agency for Medicines and Health Products Safety, Laboratory Controls Division – French OMCL [12]. Методика ВЕРХ/УФ передбачала застосування хроматографічної колонки Inertsil ODS-3 розміром 4,6 м×250 мм, 5 мкм та градієнтного елюювання (рухома фаза А – метанол і вода (35:65), рухома фаза Б – вода й метанол (25:75)), довжина хвилі детектування – 228 нм. Межа виявлення (МВ) і межа кількісного визначення (МКВ) NDMA у валсартані становлять 0,02 та 0,04 ppm відповідно, NDEA – 0,04 і 0,08 ppm.

У науковій літературі описано кількісне визначення валсартану методом спектрофотометрії – за власним світлопоглинанням [13–19, 23] та за продуктами реакції з різними реагентами [20–22], методами хроматографії [13, 24–45].

Учені S. Tatar і S. Sağlık розробили три методики кількісного визначення валсартану в ЛЗ. Методика I полягала у використанні УФ-спектрофотометрії та вимірюванні оптичної густини розчину цього препарату в глибокому ультрафіолеті при 205,6 нм. Лінійність методики вивчали в діапазоні концентрацій 2,0–100,0 мкг/мл. Методика II ґрунтувалася на вимірюванні відстані між двома екстремальними значеннями (амплітуди від піка до піка) 221,6 і 231,2 нм у похідних спектрах другого порядку стандартних розчинів валсартану. Методика III передбачала застосування ВЕРХ/УФ на колонці C₁₈ й ацетонітрилу, фосфатного буфера як рухомої фази і лозартану як внутрішнього стандарту. Довжина хвилі детектування – 265 нм. Лінійність мето-

дики вивчали в діапазоні концентрацій 1,0–5,0 мкг/мл [13].

Науковці K. K. Pradhan та ін. описали УФ-спектрофотометричну методику вивчення стресової деградації валсартану. Оптичну густину вимірювали при 249 нм. Методика була лінійною в діапазоні концентрацій 5,0–100,0 мкг/мл. Валсартан піддавали впливу кислотного та лужного гідролізу, окиснення, фотолітичної і термічної деградації, зразки аналізували за допомогою запропонованого способу, щоб продемонструвати специфічність методики [14].

Учені K. R. Gupta та ін. розробили дві спектрофотометричні методики визначення валсартану в таблетках. Спектри нульового порядку цього препарату в метанолі давали максимум поглинання при 250 нм (методика I), спектри другого порядку – при 241 нм (методика II). Калібрувальні графіки були лінійними ($R^2=0,999$) в діапазоні концентрацій 10,0–50,0 мкг/мл. Розроблені методики було валідовано, їх можна використовувати для рутинного аналізу валсартану в таблетках [15].

Науковець T. S. Tajane запропонував спектрофотометричну методику визначення валсартану за площею під кривою. Площа між двома довжинами хвиль 238,2 та 254,4 нм на спектрі була прямо пропорційною концентрації цього препарату. Лінійність методики вивчали в діапазоні концентрацій 2,0–10,0 мкг/мл ($R^2=0,996$). Запропоновану спектрофотометричну методику було валідовано, її можна використовувати для рутинного аналізу валсартану в ЛЗ [16].

Учені M. L. Jadhav та ін. описали дві спектрофотометричні методики сумісного визначення валсартану і гідрохлортіазиду в таблетках. Методика I базувалася на вирішенні одночасних рівнянь на основі вимірювання поглинання при двох довжинах хвиль – 249,4 та 272,6 нм відповідно для валсартану і гідрохлортіазиду. Методику II розробили з використанням методу коефіцієнта поглинання, який передбачав формування рівняння Q-поглинання при 258,4 нм (точка ізоабсорбції), а також при 272,6 нм (гідрохлортіазид). Методики були лінійними в діапазоні концентрацій 5,0–30,0 мкг/мл для валсартану і 4,0–24,0 мкг/мл для гідрохлортіазиду із застосуванням 0,1 М натрію гідроксиду як розчинника. Обидві запропоновані методики сумісного визначення валсартану і гідрохлортіазиду в таблетках є простими, експресними, їх можна використовувати для контролю якості ЛЗ [17].

Науковці H. M. Lotfy та ін. розробили спектрофотометричні методики визначення валсартану, амлодипіну і гідрохлортіазиду в потрійній суміші. Запропоновані методики мали декілька послідовних кроків, що передбачали використан-

ня нульового спектра та/або співвідношення спектрів, та/або похідних спектрів. При застосуванні послідовного віднімання спектра в поєднанні з методом постійного множення досліджувані лікарські засоби отримано у спектрах поглинання їх нульового спектра і визначено максимум їх поглинання при довжинах хвиль 237,6, 270,5 та 250,0 нм відповідно, тоді як шляхом послідовного віднімання похідних препаратів одержано в їх перших похідних спектрах та визначено в діапазоні хвиль $P=230,8-246$, $P=261,4-278,2$, $P=233,7-246,8$ для амлодипіну, гідрохлортіазиду і валсартану. Запропоновані методики використано для аналізу ЛЗ [18].

Учені A. H. Kamal та ін. запропонували чотири спектрофотометричні методики визначення валсартану і небівололу гідрохлориду в таблетках. Методика I ґрунтувалася на вимірюванні площі під кривою (AUC) між 246 і 256 нм для валсартану та 273 і 283 нм для небівололу гідрохлориду. Методика II застосовувала першу похідну спектрів співвідношень (1DD), використовуючи 40 мкг/мл валсартану для визначення небівололу гідрохлориду, амплітуда піка при 294,5 нм була прямо пропорційною концентрації небівололу гідрохлориду. Небівололу гідрохлорид у дозі 30,0 мкг/мл використовували для визначення валсартану. Амплітуда піка при 253,4 нм була прямо пропорційною концентрації валсартану. Методика III – метод різниці у співвідношеннях (RD), який базувався на вимірюванні різниці амплітуд (ΔP) у спектрах співвідношень; ΔP (291–275) був прямо пропорційним концентрації небівололу гідрохлориду, а ΔP (239,2–301,5) – прямо пропорційним концентрації валсартану. Калібрувальні криві трьох методик були лінійними в діапазоні концентрацій 2,0–80,0 та 4,0–80,0 мкг/мл для небівололу гідрохлориду і валсартану відповідно. Методика IV передбачала використання багатоваріантних спектрофотометричних методів, включаючи класичні найменші квадрати, регресію головних компонентів та часткові найменші квадрати, застосовані до спектрів УФ-поглинання стандартних розчинів, що містять обидва ЛЗ, зафіксовані в діапазоні 272,0–282,0 нм. Лінійність методики вивчали в діапазоні концентрацій 5,0–60,0 мкг/мл для небівололу гідрохлориду та 15,0–80,0 мкг/мл для валсартану. Чотири розроблені методики було валідовано, їх успішно застосовано для сумісного визначення валсартану і небівололу гідрохлориду в їх синтетичних сумішах [19].

Індійські вчені розробили спектрофотометричні методики визначення валсартану й езетимібу в ЛЗ із використанням сульфоталеїнових барвників – бромфенолового синього та

бромкрезолового зеленого. Методика базувалася на утворенні іонного асоціату – продукту взаємодії валсартану із сульфоталеїновими барвниками. Утворений жовтий іон-парний продукт давав батохромний зсув у спектрі з максимумами поглинання 425 нм (бромфеноловий синій) та 428 нм (бромкрезоловий зелений). Автори встановили, що стехіометричні співвідношення реагуючих компонентів становили 1:1 для обох продуктів реакцій. Згідно із законом Бугера – Ламберта – Бера за реакцією з бромфеноловим синім, було проведено дослідження в такому діапазоні концентрацій – 5,0–50,0 мкг/мл для валсартану й 1,0–50,0 мкг/мл для езетимібу. Запропонований метод було успішно застосовано на ЛЗ, зокрема таблетках [20].

Єгипетські науковці з Мініського університету запропонували спектрофотометричні та спектрофлуориметричні методики визначення деяких антагоністів рецепторів ангіотензину II, таких, як лосартан, ірбесартан, телмісартан та валсартан, у субстанціях і таблетках. Спектрофотометричні методики базувалися на взаємодії лосартану, ірбесартану, телмісартану із сульфоталеїновими барвниками для утворення стабільного комплексу жовтого кольору з максимумом поглинання 413–419 нм. Спектрофлуориметричні методики ґрунтувалися на утворенні між ними неекстрагуючого бінарного комплексу еозину та лосартану, ірбесартану, телмісартану і валсартану. Запропоновані методики рекомендовано для рутинного фармацевтичного аналізу, для якого час та економічна ефективність мають велике значення [21].

Учені К. Peleshok та ін. розробили дві спектрофотометричні методики визначення валсартану в таблеткових лікарських формах (ЛФ). Вони ґрунтувалися на утворенні іонних пар з використанням сульфоталеїнових барвників – бромфенолового синього та метилового червоного. Валсартан селективно утворює іон-парні комплекси з барвниками: з бромфеноловим синім – при рН 5,5 з λ_{max} при 424 нм, з метиловим червоном – при рН 4,3 з λ_{max} при 494 нм. Встановлено лінійну залежність між поглинанням при λ_{max} і концентрацією препарату в діапазоні 8,0–24,0 мкг/мл ($R^2=0,9988$) для бромфенолового синього та 4,0–20,0 мкг/мл ($R^2=0,9991$) для метилового червоного [4, 22].

Науковці К. Peleshok та ін. описали спектрофотометричну методику сумісного кількісного визначення валсартану й атенололу в бінарній суміші, що містила 80,0 мг валсартану і 100,0 мг атенололу (фіксована комбінація). Оптичну густину вимірювали при довжинах хвиль 249,5 нм для валсартану та 282 нм для атенололу відповідно. Лінійність методики визначали в діапазо-

ні концентрацій 0,015–0,045 мг/мл ($R^2=0,9997$) для валсартану і 0,12–0,25 мг/мл ($R^2=0,999$) для атенололу [4, 23].

Методики спектрофотометричного визначення валсартану в ЛЗ, які описано в літературних джерелах, наведено в таблиці 1.

Методи рідинної хроматографії широко застосовують при аналізі валсартану як у субстанції, так і в моно- та комбінованих ЛЗ і плазмі крові [13, 24–45].

Учені S. K. Patro та ін. розробили ВЕРХ/УФ-методику визначення валсартану в субстанції і таблеткових ЛФ з використанням рухомої фази, що містила суміш буфера (рН 3,5) та метанолу (50:50), і хроматографічної колонки Phenomenex Gemini C₁₈ (4,6 мм×250 мм, 5 мкм). Детектування проводили при довжині хвилі 210 нм та швидкості рухомої фази 1,0 мл/хв. Час утримування валсартану в запропонованих хроматографічних умовах становив 11,04 хв. Методика була лінійною в діапазоні концентрацій 50,0–175,0 мкг/мл. Її валідовано і можна застосовувати при рутинному контролі таблеткових ЛФ валсартану [24].

Науковці D. U. Vinzuda та ін. описали обернено-фазову ВЕРХ з УФ-спектрофотометричним детектуванням – методику визначення валсартану в таблетках, що передбачала використання хроматографічної колонки Thermo-hypersil ODS (150 мм×4,6 мм, 5 мкм) і рухомої фази, що складалася із суміші води, ацетонітрилу та льодяної оцтової кислоти (500:500:0,1). Швидкість рухомої фази становила 1,0 мл/хв, довжина хвилі детектування – 273 нм. Межа виявлення – 2,72 мкг/мл, межа кількісного визначення – 8,25 мкг/мл. Час утримування валсартану – 4,6 хв. Розроблену методику було успішно застосовано для кількісного визначення валсартану в таблеткових ЛФ [25].

Учені D. G. T. Parambi та ін. розробили методику обернено-фазової ВЕРХ з УФ-спектрофотометричним детектуванням валсартану в таблетках, що передбачала використання рухомої фази, яка містила суміш амонію дигідрогенфосфатного буфера і метанолу (33,5:66,5), та хроматографічної колонки C₁₈ (250 мм×4,6 мм). Швидкість рухомої фази становила 1,0 мл/хв, довжина хвилі детектування – 265 нм. Час утримування валсартану – 11,9 хв. Запропоновану методику можна застосовувати для контролю якості таблеткових ЛФ валсартану [26].

Науковці С. Krishnaiah та ін. запропонували ВЕРХ/УФ-методику визначення валсартану і продуктів його деградації в активних фармацевтичних інгредієнтах (АФІ) та лікарських формах з використанням хроматографічної колонки Waters Aquity BEH C₁₈ (100 мм×2,1 мм) і

Таблиця 1 – Методики спектрофотометричного визначення валсартану в лікарських засобах, які описано в літературних джерелах

Зразок	Ділянка спектра	Реагент	Розчинник	Аналітичний параметр	Посилання на джерело літератури
ЛФ	УФ (методика I – 206,5 нм; методика II – 221,6 і 231,2 нм)	–	Етанол	Методика I (діапазон застосування: 2,0–10,0 мкг/мл ⁻¹) Методика II (діапазон застосування: 0,5–4,0 мкг/мл ⁻¹)	[13]
ЛФ	УФ (249 нм)	–	Метанол	Діапазон застосування: 5,0–10,0 мкг/мл МВ=0,4455 мкг/мл МКВ=1,35 мкг/мл SD=0,170159 %RSD=0,568008	[14]
Таблетки	УФ (методика I – 250 нм; методика II – 241 нм)	–	Метанол	Діапазон застосування: 5,0–10,0 мкг/мл %RSD I=0,17 %RSD II=0,15, 0,18	[15]
ЛФ	УФ (238,2 і 254,4 нм)	–	Вода	Діапазон застосування: 2,0–10,0 мкг/мл МВ=0,14 мкг/мл МКВ=0,448 мкг/мл %RSD _{interday} =1,84 %RSD _{intraday} =0,73	[16]
Бінарна комбінація (таблетки) з гідрохлортіазидом	УФ (методика I – 249,4 і 272,6 нм (гідрохлортіазид); методика II – 258,4 нм (точка ізоабсорбції) та 272,6 нм (гідрохлортіазид))	–	Натрію гідрооксид	Діапазон застосування: 5,0–30,0 мкг/мл МВ=1,60 мкг/мл МКВ=4,86 мкг/мл %RSD <2	[17]
Потрійна суміш з амлодипіном та гідрохлортіазидом	УФ (237,6 нм (амлодипін), 270,5 нм (гідрохлортіазид), 250 нм (валсартан))	–	Метанол	Діапазон застосування: 1,5–40,0 мкг/мл (валсартан)	[18]
Бінарна комбінація (таблетки) з небівололом гідрохлоридом	УФ (методика I – 246 і 256 нм (валсартан), 273 та 283 нм (небіволол); методика II – амплітуда піка: 294,5 нм (небіволол) і 253,4 нм (валсартан); методика III – різниця амплітуд у спектрах: 291–275 (небіволол) і 239,2–301,5 (валсартан); методика IV – діапазон 272–282 нм (два ЛЗ)	–	–	Діапазон застосування: 4,0–80,0 мкг/мл	[19]

Зразок	Ділянка спектра	Реагент	Розчинник	Аналітичний параметр	Посилання на джерело літератури
Бінарна комбінація (ЛЗ) з езетимібом	Видима (425 нм (бромфенолової синій) і 428 нм (бромкрезолової зеленій))	Бромфенолової синій та бромкрезолової зеленій	–	Діапазон застосування: 5,0–40,0 мкг/мл (валсартан)	[20]
Антагоністи рецепторів ангіотензину II (лосартан, ірбесартан, телмісартан і валсартан)	Видима (413–419 нм)	Бромтимолової синій, бромфенолової синій та бромкрезолової зеленій	–	Не вказано	[21]
Субстанція і ЛЗ	Видима (I методика – 424 нм; II методика – 494 нм)	Бромфенолової синій	Метанол	Діапазон застосування (бромфенолової синій): 8,0–24,0 мкг/мл МВ=1,03 мкг/мл МКВ=3,43 мкг/мл Відносний довірчий інтервал Δz=0,12 Систематична похибка δ%=0,05	[4, 22]
Бінарна суміш з атенололом	УФ (249,5 і 282 нм (атенолол))	Метиловий червоний	Етанол	Діапазон застосування (метиловий червоний): 4,0–20,0 мкг/мл МВ=0,68 мкг/мл МКВ=2,26 мкг/мл Δz=0,14 δ%=0,06	[4, 23]

градієнтного елюювання. Довжина хвилі детектування становила 225 нм, загальний час хроматографування складав 9,5 хв. Розроблену методику було валідовано згідно з керівними принципами Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) щодо специфічності, лінійності, МВ, МКВ, правильності, прецизійності та робастності [27].

Індійські вчені розробили ВЕРХ/УФ-методику сумісного визначення валсартану й езетимібу в ЛЗ із використанням хроматографічної колонки C₁₈ та суміші фосфатного буфера й ацетонітрилу (58:42; рН 3,15) як рухомої фази. Швидкість рухомої фази становила 0,8 мл/хв, довжина хвилі детектування – 230 нм. Автори також вивчали стресову деградацію для демонстрації стабільності аналітичної методики. Межа виявлення становила 0,2 і 0,3 мкг/мл для валсартану й езетимібу відповідно, межа кількісного визначення – 1 мкг/мл для обох аналітів. Розроблена методика є простою, точною, її можна застосовувати для сумісного визначення валсартану й езетимібу в ЛФ [28].

Науковці D. F. Tian та ін. запропонували методику обернено-фазової ВЕРХ з УФ-спектрофотометричним детектуванням валсартану і гідрохлортіазиду в таблетках, що передбачала використання колонки Diamonsil (TM) C₁₈ (200 мм×4,6 мм, 5 мкм) та рухомої фази, яка складалася із суміші метанолу, ацетонітрилу, води й ізопропанолу (22:18:68:2; рН 8,0). Швидкість рухомої фази становила 1,0 мл/хв, довжина хвилі детектування – 270 нм. Час утримування валсартану – 3,42 хв, гідрохлортіазиду – 8,43 хв. Запропонована методика є правильною та прецизійною, її можна застосовувати для сумісного визначення валсартану і гідрохлортіазиду в таблетках [29].

Учені K. Nekkal та ін. описали обернено-фазову ВЕРХ з УФ-спектрофотометричним детектуванням – методику визначення валсартану і небівололу гідрохлориду в субстанціях та ЛФ, що полягала у використанні хроматографічної колонки Inertsil ODS 3V (150 мм×4,6 мм, 5 мкм) і рухомої фази, яка містила суміш ацетонітрилу, метанолу та калію гідрогенфосфатного буфера (рН 4,0) (50:20:30). Швидкість рухомої фази становила 1,0 мл/хв, довжина хвилі детектування – 210 нм. Час утримування небівололу гідрохлориду і валсартану – 2,3 та 4,3 хв відповідно. Розроблену методику було успішно застосовано для рутинного аналізу небівололу гідрохлориду і валсартану в комбінованих ЛФ [30].

Науковці S. S. Imat та ін. розробили ВЕРХ/УФ-методику визначення валсартану і пропранололу в АФІ та комбінованих ЛФ з використанням хроматографічної колонки Hypersil ODS (200 мм×4,6 мм, 5 мкм) і рухомої фази, що міс-

тила суміш ацетонітрилу, метанолу, 0,01 М розчину динатрію гідроген фосфату (рН 3,5) (50:35:15). Час утримування валсартану і пропранололу становив 9,76 та 6,62 хв відповідно. Розроблену методику було успішно застосовано для аналізу валсартану і пропранололу в ЛФ [31].

Учені K. S. Lakshmi та L. Sivasubramanian запропонували методику обернено-фазової ВЕРХ з УФ-спектрофотометричним детектуванням валсартану і рамиприлу в бінарній комбінації, що передбачала використання колонки Hypersil C₁₈ (250 мм×4,6 мм, 5 мкм) та рухомої фази, що складалася із суміші ацетонітрилу і води (55:45). Швидкість рухомої фази становила 1,0 мл/хв, довжина хвилі детектування – 215 нм. Час утримування валсартану – 4,82 хв, рамиприлу – 1,91 хв. Розроблену методику можна застосовувати для сумісного визначення валсартану і рамиприлу в бінарній суміші [32].

Турецькі науковці розробили ВЕРХ/УФ-методику сумісного визначення валсартану й амлодипіну в комбінованих ЛЗ із використанням хроматографічної колонки Waters Spherisorp ODS 2 (200 мм×4,6 мм, 10 мкм) та суміші фосфатного буфера (рН 3,6), ацетонітрилу і метанолу (46:44:10) як рухомої фази. Швидкість рухомої фази становила 1,0 мл/хв, довжина хвилі детектування – 240 нм. Час утримування валсартану й амлодипіну – 3,4 та 7,1 хв відповідно. Розроблену методику було успішно застосовано для контролю якості валсартану й амлодипіну в їх комбінованих ЛЗ та дослідження розчинення *in vitro* [33].

Учені S. S. Chitlange та ін. запропонували ВЕРХ/УФ-методику визначення валсартану й амлодипіну в капсулах з використанням хроматографічної колонки Kromasil C₁₈ (250 мм×4,6 мм) і рухомої фази, що складалася із суміші ацетонітрилу та фосфатного буфера (0,02 М, рН 3,0) (56:44). Швидкість рухомої фази становила 1,0 мл/хв, довжина хвилі детектування – 234 нм. Час утримування амлодипіну і валсартану – 3,07 та 6,20 хв відповідно. Розроблену методику було валідовано згідно з керівними принципами Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) і застосовано для визначення амлодипіну та валсартану за наявності продуктів деградації [34].

Українські науковці O. Yuryeva та ін. розробили ВЕРХ/УФ-методику визначення валсартану й амлодипіну в комбінованих ЛЗ і вивчали розчинення *in vitro*. Запропонована методика передбачала використання хроматографічної колонки Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ (2,1 мм×150 мм, 5 мкм) та суміші води, ацетонітрилу і трифлуороцтової кислоти (55:45:0,1) як рухомої фази. Швидкість рухомої фази становила 0,4 мл/хв, довжина хвилі детектування – 265 нм. Час

утримування валсартану й амлодипіну – 4,08 і 1,64 хв відповідно. Розроблену методику було успішно застосовано для контролю якості валсартану й амлодипіну в їх комбінованих ЛЗ та дослідження розчинення *in vitro* [35].

Учені К. Peleshok та ін. розробили і валідували ВЕРХ/УФ-методику кількісного визначення валсартану й атенололу в субстанції та ЛЗ, що передбачала використання колонки Zorbax C₈ (4,6 мм×150 мм, 5 мкм) й ізократичного елювання рухомою фазою, яка складалася із суміші метанолу Р і 25 мМ розчину калію дигідрогенфосфату (рН 7,3) (55:45). Швидкість рухомої фази становила 1,0 мл/хв, температура колонки – 40 °С, довжина хвилі детектування – 225 нм. Лінійність було досліджено і доведено при різних рівнях концентрації в діапазоні робочих концентрацій 0,16–0,96 мг/мл для валсартану й 0,2–1,2 мг/мл для атенололу [4, 36].

Науковці К. Peleshok та ін. запропонували ВЕРХ/УФ-методику кількісного визначення валсартану й атенололу в субстанції і ЛЗ. Її було розроблено та валідовано на колонці Discovery C₁₈ (4,6 мм×150 мм, 5 мкм) за умови ізократичного елювання з використанням іон-парного реагенту тетраметиламонію гідроксиду. Рухома фаза складалася із суміші ацетонітрилу Р, 16 % розчину амонію ацетату Р, 1,5 М розчину тетраметиламонію гідроксиду (20:80:0,2). Швидкість рухомої фази становила 1,0 мл/хв, температура колонки – 30 °С, довжина хвилі детектування – 225 і 237 нм. Лінійність методики визначали в діапазоні концентрацій 0,16–0,96 мг/мл для валсартану й 0,2–1,2 мг/мл для атенололу [4, 37].

Учені К. Peleshok та ін. описали ВЕРХ/УФ-методику кількісного визначення валсартану й атенололу в субстанції, бінарній суміші й ЛЗ. Її було розроблено та валідовано на колонках LiChrospher® 60 RP-select B (4 мм×125 мм, 5 мкм) і LiChrospher® 60 RP-select B (4 мм×250 мм, 5 мкм). Як розчинник для приготування розчинів використовували метанол Р. Застосовували такі рухомі фази: метанол Р, 25 мМ розчин калію дигідрогенфосфату (рН 7,3) (50:50) (МА); метанол Р, 50 мМ розчин амонію дигідрогенфосфату (рН 7,25) (50:50) (МВ); метанол Р, 50 мМ розчин амонію дигідрогенфосфату (рН 7,2) (55:45) (МС). Швидкість рухомої фази становила 0,5 й 1,0 мл/хв, температура колонки – 40 та 42 °С, довжина хвилі детектування – 225 і 237 нм. Лінійність методики досліджено в діапазоні робочих концентрацій 0,1–0,7 мг/мл для валсартану та 0,1–0,7 мг/мл для атенололу за всіх хроматографічних умов [4, 38].

ВЕРХ/УФ-методику визначення валсартану в ЛЗ, які описано в літературних джерелах, наведено в таблиці 2.

Науковці J. Masek та ін. запропонували експресну методику визначення валсартану в плазмі крові з використанням метанолу як протеїнового преципітуючого агента, оксадецилсилікагельної хроматографічної колонки (50 мм×4 мм, 5 мкм), рухомої фази, що складалася із суміші ацетонітрилу та 15 мМ дигідрогенкалію фосфату (рН 2,0) (45:55). Час хроматографування становив, відповідно, 2,8 хв. Методику було застосовано для вивчення фармакокінетики [39].

Учені Z. Z. Piao та ін. розробили методику обернено-фазової ВЕРХ з УФ-спектрофотометричним детектуванням валсартану для вивчення фармакокінетики, що передбачала використання рухомої фази, яка складалася із суміші 42 % ацетонітрилу і 15 мМ калію дигідрогенфосфату у воді (рН 2,0), хроматографічної колонки Phenomenex Luna C₁₈. Швидкість рухомої фази становила 1,2 мл/хв. Спіронолактон було застосовано як внутрішній стандарт. Час утримування валсартану становив 10,25 хв, внутрішнього стандарту – 12,17 хв. Запропонована методика є експресною та специфічною, її можна використовувати для клінічних випробувань [40].

Науковці N. Koseki та ін. запропонували методику визначення валсартану в плазмі крові з використанням ВЕРХ/МС/МС. Автори використали метод твердофазної екстракції. Розроблену методику було повністю валідовано відповідно до вимог валідації біоаналітичних методик. Науковці встановили, що запропонована методика ВЕРХ/МС/МС покращує кількісне визначення валсартану, даючи можливість провести його фармакокінетичну оцінку з клінічно значущими дозами [41].

Учені H. L. Y. Wang та ін. розробили ВЕРХ/МС/МС-методику сумісного визначення валсартану і гідрохлортіазиду в плазмі крові з використанням ацетонітрилу як протеїнового преципітуючого агента, хроматографічної колонки Zorbax SB-Aq C₁₈, рухомої фази, що складалася з ацетонітрилу та 10 мМ розчину амонію ацетату (60:40; рН 4,5). Час утримування валсартану становив 2,08 хв, гідрохлортіазиду – 1,50 хв. Методику було застосовано для вивчення фармакокінетики [42].

Науковці P. S. Selvan та ін. описали ВЕРХ/МС/МС-методику визначення валсартану і небіволулу в плазмі крові. Валсартан і небіволулу екстрагували з плазми за допомогою ацетонітрилу та розділяли на колонці C₁₈. Рухома фаза складалася із суміші ацетонітрилу та 0,05 мМ мурашиної кислоти (50:50; рН 3,5). Методику було успішно застосовано для фармакокінетичного дослідження фіксованих комбінацій валсартану і небіволулу після перорального введення здоровим людям [43].

Таблиця 2 – ВЕРХУФ-методи визначення валсартану в лікарських засобах, які описано в літературних джерелах

Зразок	Колонка	Рухома фаза	Детектор	Хроматографічна умова	Аналітичний параметр	Посилання на джерело літератури
Таблетки	Rheoprepex Gemini C ₁₈ (4,6 мм×250 мм, 5 мкм)	Буфер (рН 3,5) і метанол (50:50)	УФ (210 нм)	Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв	Діапазон застосування: 50,0–175,0 мкг/мл МВ=0,0388 мкг/мл МКВ=0,1176 мкг/мл %RSD=0,071	[24]
Таблетки	Thermo-hypersil ODS (150 мм×4,6 мм, 5 мкм)	Вода, ацетонітрил та льодяна оцтова кислота (500:500:0,1)	УФ (273 нм)	Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв	Діапазон застосування: 40,0–140,0 мкг/мл МВ=2,72 мкг/мл МКВ=8,25 мкг/мл %RSD <2	[25]
Таблетки	C ₁₈ (250 мм×4,6 мм)	Амонію дигідрофосфатний буфер і метанол (33,5:66,5)	УФ (265 нм)	Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв	МВ=6 нг/мл МКВ=18 нг/мл	[26]
ЛФ	Waters Aquity BEH C ₁₈ (100 мм×2,1 мм)	Градїєнтне елюювання	УФ (225 нм)	Не вказано	Не вказано	[27]
ЛЗ	C ₁₈	Фосфатний буфер та ацетонітрил (58:42; рН 3,15)	УФ (230 нм)	Швидкість рухомої фази – 0,8 мл/хв	Діапазон застосування: 1,0– 200,0 мкг/мл МВ=0,2 мкг/мл МКВ=1,0 мкг/мл	[28]
Таблетки	Diamonsil (TM) C ₁₈ (200 мм×4,6 мм, 5 мкм)	Метанол, ацетонітрил, вода й ізопропанол (22:18:68:2; рН 8,0)	УФ (270 нм)	Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв	Діапазон застосування: 5,0–150,0 мкг/мл	[29]
ЛФ	Inertsil ODS 3V (150 мм×4,6 мм, 5 мкм)	Ацетонітрил, метанол і калію гідрофосфатний буфер (рН 4,0) (50:20:30)	УФ (210 нм)	Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв	Діапазон застосування: 3,0–7,0 мкг/мл МВ=1,65 мкг/мл МКВ=5,00 мкг/мл %RSD=0,88	[30]
ЛФ	Hypersil ODS (200 мм×4,6 мм, 5 мкм)	Ацетонітрил, метанол і 0,01 М розчин динатрію гідрофосфату (рН 3,5) (50:35:15)	Не вказано	Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв	Діапазон застосування: 4,0–32,0 мкг/мл МВ=0,45 мкг/мл МКВ=1,39 мкг/мл %RSD <2	[31]
Бінарна комбінація з рамиприлом	Hypersil C ₁₈ (250 мм×4,6 мм, 5 мкм)	Ацетонітрил і вода (55:45)	УФ (215 нм)	Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв	Діапазон застосування: 50,0–250,0 мкг/мл %RSD <2	[32]

Зразок	Колонка	Рухома фаза	Детектор	Хроматографічна умова	Аналітичний параметр	Посилання на джерело літератури
ЛФ	Waters Spherisorг ODS 2 (200 мм×4,6 мм, 10 мкм)	Фосфатний буфер (рН 3,6), ацетонітрил і метанол (46:44:10)	УФ (240 нм)	Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв	Діапазон застосування: 0,05–50,00 мкг/мл МВ=0,02 мкг/мл ⁻¹ МКВ=0,05 мкг/мл ⁻¹ %RSD <2	[33]
Капсули	Kromasil C ₁₈ (250 мм×4,6 мм)	Ацетонітрил і фосфатний буфер (0,02 М, рН 3,0) (56:44)	УФ (234 нм)	Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв	Не вказано	[34]
ЛФ	Zorbax Eclipse XDB-C ₁₈ (2,1 мм×150 мм, 5 мкм)	Вода, ацетонітрил і трифлуороцтова кислота (55:45:0,1)	УФ (265 нм)	Швидкість рухомої фази – 0,4 мл/хв	Не вказано	[35]
Бінарна суміш з атенололом, субстанція і ЛЗ	Zorbax C ₈ (4,6 мм×150 мм, 5 мкм)	Метанол Р і 25 мМ розчин калію дигідрофосфату (рН 7,3) (55:45)	УФ (225 нм)	Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв	Діапазон застосування: 0,16–0,96 мкг/мл Δz=0,02 δ%=0,01	[4, 36]
Бінарна суміш з атенололом, субстанція і ЛЗ	Discovery C ₁₈ (4,6 мм×150 мм, 5 мкм)	Ацетонітрил Р, 16 % розчин амонію ацетату Р, 1,5 М розчин тетраметил-амонію гідроксиду (20:80:0,2)	УФ (225 і 237 нм)	Швидкість рухомої фази – 1,0 мл/хв	Діапазон застосування: 0,16–0,96 мкг/мл МВ=0,2 мкг/мл МКВ=0,9 мкг/мл Δz=0,02 δ%=0,01	[4, 37]
Бінарна суміш з атенололом, субстанція і ЛЗ	LiChrospher® 60 RP-select В (4 мм×125 мм, 5 мкм) (СА) та LiChrospher® 60 RP-select В (4 мм×250 мм, 5 мкм) (СВ)	Метанол Р, 25 мМ розчин калію дигідрофосфату (рН 7,3) (50:50) (МА); метанол Р, 50 мМ розчин амонію дигідрофосфату (рН 7,25) (50:50) (МВ); метанол Р, 50 мМ розчин амонію дигідрофосфату (рН 7,2) (55:45) (МС)	УФ (225 і 237 нм)	Швидкість рухомої фази – 0,5 і 1,0 мл/хв	СА та МА або МВ, 0,50 мл/хв, 40 °С, 225 нм (діапазон застосування: 0,1–0,7 мкг/мл МВ=0,8 мкг/мл МКВ=4,0 мкг/мл Δz=0,09 δ%=0,04) СВ та МС, 1,0 мл/хв, 42 °С, 225 і 237 нм (діапазон застосування: 0,08–0,48 мкг/мл МВ=0,8 мкг/мл МКВ=4,0 мкг/мл Δz=0,09 δ%=0,04)	[4, 38]

Учені К. Peleshok та ін. розробили аналітичну методику кількісного визначення валсартану для вивчення проникності через кишкову мембрану (тест Сасо-2). Хроматографування проводили з використанням хроматографічної колонки Phenomenex Luna (50 мм×2,0 мм, 5 мкм) та градієнтного елюювання. Елюент А: ацетонітрил, вода, мурашина кислота (5:95:0,1); елюент Б: ацетонітрил, мурашина кислота (100:0,1). Початковий вміст елюента Б – 15 %, він лінійно збільшувався до 100 % за 0,9 хв і до 1,2 хв становив 100 %, з 1,21 хв повертався до вихідних 15 %. Швидкість потоку – 0,4 мл/хв, температура термостата колонки – 30 °С [4, 44].

Науковець К. Peleshok провела трансфер аналітичних методик визначення валсартану й атенололу (УФ-спектрофотометрична методика та хроматографічна методика на колонці Zorbax C₈). Розчинення вивчала в стандартних фармакопейних середовищах із рН 1,2, 4,5, 6,8. Застосовуючи спектрофотометричну та хроматографічну методику, досліджувала кінетику вивільнення валсартану й атенололу в стандартних фармакопейних рідинах. У двох методиках лі-

нійність визначала в широкому діапазоні концентрацій (25–200 % при трьох значеннях рН) [4, 45].

ВИСНОВКИ. Аналіз існуючих методик визначення валсартану показав, що найбільш використовуваними методами є ВЕРХ та УФ і видима спектрофотометрія. У більшості випадків описано методики ідентифікації та кількісного визначення валсартану в монопрепаратах і бінарних комбінаціях з іншими АФІ. Проте і вони мають ряд недоліків: необхідність застосування великої кількості органічних розчинників, а також тривалість та висока вартість аналізу методом ВЕРХ; недостатня селективність УФ і видимої спектрофотометрії. Учені К. Є. Пелешок та ін. розробили прості у виконанні, точні, експресні, економічні, доступні й валідовані спектрофотометричні та хроматографічні методики визначення валсартану в бінарних комбінаціях, субстанціях і ЛЗ. Усі методики було розроблено з дотриманням принципів “зеленої хімії”, їх можна використовувати для аналізу якості в лабораторіях з контролю якості ЛЗ та рекомендувати для введення до монографій Державної Фармакопеї України.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Компендиум – лекарственные препараты [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://compendium.com.ua>.
2. European Pharmacopoeia (2023). European Pharmacopoeia ed 11. – Access mode : <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-11th-edition>.
3. Health-ua.com : спеціалізований медичний портал [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://health-ua.com>.
4. Пелешок К. Є. Розробка та валідація методик аналізу валсартану і атенололу в лікарських засобах : дис. ... доктора філософії / Пелешок Катерина Євгенівна. – Тернопіль, 2022. – 216 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-ге вид. – Х. : Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2015. – 1. – 1128 с.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-ге вид. – Х. : Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. – 2. – 724 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Український науково-експертний фар-

макопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-ге вид. – Х. : Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. – 3. – 732 с.

8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-ге вид. – Х. : Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2016. – Допов. 1. – 359 с.

9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-ге вид. – Х. : Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2018. – Допов. 2. – 336 с.

10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-ге вид. – Х. : Державне підприємство “Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2018. – Допов. 3. – 417 с.

11. European Medicine Agency (2018). CHMP List of questions. – Access mode : https://www.ema.europa.eu/documents/referral/valsartan-article-31-referral-chmp-list-questions-be-addressed-api-manufacturers-valsartan_en.pdf.

12. Determination of NDMA and NDEA in SARTAN drug substances by HPLC/UV. Method reference : 19A0416-01. French National Agency for Medicines and Health Products Safety Laboratory Controls Division – French OMCL. – Access mode : https://www.edqm.eu/sites/default/files/method_19a041601_ndma_and_nde_a_in_sartan_by_hplc-uv_-_ansm.pdf.
13. Tatar S. Comparison of UV-and second derivative-spectrophotometric and LC methods for the determination of valsartan in pharmaceutical formulation / S. Tatar, S. Sağlık // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. – 2002. – **30** (2). – P. 371–375.
14. Stress degradation studies on Valsartan and development of a validated method by UV spectrophotometric in bulk and pharmaceutical dosage form / K. K. Pradhan, U. S. Mishra, S. Pattnaik [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*. – 2011. – **8** (02). – P. 1–8.
15. Gupta K. R. UV-Spectrophotometric methods for estimation of Valsartan in bulk and tablet dosage form / K. R. Gupta, A. R. Wadodkar, S. G. Wadodkar // *International Journal of Chem Tech Research*. – 2010. – **2** (2). – P. 985–989.
16. Tajane T.S. Estimation of Valsartan in pharmaceutical formulation by area under curve spectrophotometric method / T. S. Tajane // *International Journal of Advances in Pharmaceutics*. – 2018. – **07** (01). – P. 01–04.
17. Development and validation of spectrophotometric methods for simultaneous estimation of valsartan and hydrochlorothiazide in tablet dosage form / M. L. Jadhav, M. V. Girase, S. K. Tidme, M. S. Junagade // *International Journal of Spectroscopy*. – 2014. – **2014**. – Article ID 873819.
18. Novel spectrophotometric methods for simultaneous determination of Amlodipine, Valsartan and Hydrochlorothiazide in their ternary mixture / H. M. Lotfy, M. A. Hegazy, S. Mowaka, E. H. Mohamed // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2015. – **140**. – P. 495–508.
19. Kamal A. H. Validated spectrophotometric methods for simultaneous determination of nebivolol hydrochloride and valsartan in their tablet / A. H. Kamal, A. A. Marie, S. F. Hammad // *Microchemical Journal*. – 2020. – **150**. – P. 104741.
20. Ramachandran S. Simultaneous spectrophotometric determination of Valsartan and ezetimibe in pharmaceuticals / S. Ramachandran, B. K. Mandal, S. G. Naval Gund // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. – 2011. – **10** (6). – P. 809–815.
21. Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of certain angiotensin receptor blockers through complex formation / M. A. Omar, O. H. Abdelmageed, A. A. Abdel-Gaber, A. M. Abdel-Megied // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2011. – **3** (10). – P. 1499–1510.
22. Non-extractive spectrophotometric determination of valsartan in pure form and in pharmaceutical products by ion-pair complex formation with bromophenol blue and methyl red / K. Peleshok, B. Bondar, L. Kryskiw [et al.] // *Pharmacia*. – 2021. – **68** (4). – P. 851–858.
23. Development and validation of spectrophotometric method for simultaneous estimation of valsartan and atenolol in binary mixtures: application to tablets analysis / K. Peleshok, O. Poliak, L. Kryskiw [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2021. – **33** (1). – P. 52–60.
24. Stability indicating RP-HPLC method for determination of valsartan in pure and pharmaceutical formulation / S. K. Patro, S. K. Kanungo, V. J. Patro, N. S. Choudhury // *Journal of Chemistry*. – 2010. – **7** (1). – P. 246–252.
25. Vinzuda D. U. RP-HPLC method for determination of Valsartan in tablet dosage form / D. U. Vinzuda, G. U. Sailor, N. R. Sheth // *International Journal of Chem Tech Research*. – 2010. – **2** (3). – P. 1461–1467.
26. Parambi D. G. T. A validated stability indicating HPLC method for the determination of Valsartan in tablet dosage forms / D. G. T. Parambi, M. Mathew, V. Ganesan // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2011. – **1** (04). – P. 97–99.
27. Stability-indicating UPLC method for determination of Valsartan and their degradation products in active pharmaceutical ingredient and pharmaceutical dosage forms / C. Krishnaiah, A. R. Reddy, R. Kumar, K. Mukkanti // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* – 2010. – **53** (3). – P. 483–489.
28. Ramachandran S. Stability-indicating HPLC method for the simultaneous determination of valsartan and ezetimibe in pharmaceuticals / S. Ramachandran, B. K. Mandal, S. G. Naval Gund // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. – 2014. – **13** (5). – P. 809–817.
29. Tian F. Simultaneous determination of valsartan and hydrochlorothiazide in tablets by RP-HPLC / D. F. Tian, X. L. Tian, T. Tian [et al.] // *Indian journal of pharmaceutical sciences*. – 2008. – **70** (3). – P. 372–374.
30. Method Development and Validation of Stability Indicating RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Nebivolol HCL and Valsartan in Bulk and its Pharmaceutical Formulations / K. Nekkala, V. S. Kumar, D. Ramachandran [et al.] // *American Journal of Advanced Drug Delivery*. – 2014. – **2** (5). – P. 624–637.
31. A validated RP-HPLC method for simultaneous determination of propranolol and valsartan in bulk drug and gel formulation / S. S. Imam, A. Ahad, M. Aqil [et al.] // *J. Pharm. Bioallied. Sci.* – 2013. – **5** (1). – P. 61–65.
32. Lakshmi K. S. A stability indicating HPLC method for the simultaneous determination of valsartan and ramipril in binary combination / K. S. Lakshmi, L. Sivabramanian // *Journal of the Chilean Chemical Society* – 2010. – **55** (2). – P. 223–226.
33. HPLC method development for the simultaneous analysis of amlodipine and valsartan in combined dosage forms and *in vitro* dissolution studies / M. Çelebier, M. S. Kaynak, S. Altınöz, S. Sahin // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2010. – **46** (4). – P. 4761–4768.
34. Chitlange S. S. Stability indicating RP- HPLC method for simultaneous estimation of valsartan and amlodipine in capsule formulation / S. S. Chitlange, K. Bagri, D. M. Sakarkar // *Asian J. Res. Chem.* – 2008. – **1** (1). – P. 15–18.
35. Yuryeva O. Development of high-performance liquid chromatography method for simultaneous analysis of amlodipine and valsartan in combined dosage form and *in vitro* dissolution studies / O. Yuryeva, Y. Kondratova, L. Logoyda // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2018. – **11** (5). – P. 200–204.
36. Efficient Validated HPLC/UV method for determination of valsartan and atenolol in dosage form and *in vitro* dissolution studies / M. Piponski, K. Peleshok, L. Lo-

goyda [et al.] // Biointerface research in applied chemistry. – 2020. – **10** (6). – P. 6669–6675.

37. Novel HPLC-UV method for simultaneous determination of valsartan and atenolol in fixed dosage form; Study of green profile assessment / K. Peleshok, M. Piponski, E. A. Ajie [et al.] // *Pharmacia*. – 2021. – **68** (1). – P. 43–51.

38. New liquid chromatography assays for simultaneous quantification of antihypertensives atenolol and valsartan in their dosage forms / K. Peleshok, M. Piponski, S. Kovalenko [et al.] // *Journal of Separation Science*. – 2021. – **44**. – P. 565–575.

39. Macek J. Rapid determination of valsartan in human plasma by protein precipitation and high-performance liquid chromatography / J. Macek, J. Klima, P. Ptáček // *Journal of Chromatography B*. – 2006. – **832** (1). – P. 169–172.

40. Improved analytical validation and pharmacokinetics of valsartan using HPLC with UV detection / Z. Z. Piao, E. S. Lee, H. T. Tran, B. J. Lee // *Archives of pharmaceutical research*. – 2008. – **31** (8). – P. 1055–1059.

41. Development and validation of a method for quantitative determination of valsartan in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry / N. Koseki, H. Kawashita, H. Hara [et al.] // *Journal of*

pharmaceutical and biomedical analysis. – 2007. – **43** (5). – P. 1769–1774.

42. A liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of valsartan and hydrochlorothiazide in human plasma / H. L. Y. Wang, Y. Jiang, Y. Tang [et al.] // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2007. – **852** (1–2). – P. 436–442.

43. Simultaneous determination of fixed dose combination of nebivolol and valsartan in human plasma by liquid chromatographic-tandem mass spectrometry and its application to pharmacokinetic study / P. S. Selvan, K. V. Gowda, U. Mandal [et al.] // *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2007. – **858** (1–2). – P. 143–150.

44. LC-MS/MS method development for the quantitative determination of valsartan from Caco-2 cell monolayers: application to permeability assay / K. Peleshok, O. Poliak, N. Zarivna [et al.] // *Pharmakeftiki*. – 2021. – **33** (II). – P. 107–115.

45. Peleshok K. Quality control measurement and in vitro bioequivalence of valsartan and atenolol tablets marketed in Ukraine / K. Peleshok // *International Journal of Medicine and Medical Research*. – 2020. – No. 2. – P. 52–58.

REFERENCES

1. Compendium – Drugs. – Retrieved from: <https://compendium.com.ua>

2. *European Pharmacopoeia*. (2023). European Pharmacopoeia (11 th edn.). Retrieved from: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-11th-edition>.

3. Health-ua.com: Specialized medical portal. – Retrieved from: <https://health-ua.com>

4. Peleshok K. Ye. (2022). Development and validation of methods for the analysis of Valsartan and Atenolol in drugs. *Candidate's thesis*. Ternopil: I. Horbachevsky Ternopil National Medical University [in Ukrainian].

5. (2015). *State Pharmacopoeia of Ukraine*. Supplement 2. Vol. 1. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv" [in Ukrainian].

6. (2014). *State Pharmacopoeia of Ukraine*. Supplement 2. Vol. 2. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv" [in Ukrainian].

7. (2014). *State Pharmacopoeia of Ukraine*. Supplement 2. Vol. 3. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv" [in Ukrainian].

8. (2016). *State Pharmacopoeia of Ukraine*. Supplement 2. Ed 1. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv" [in Ukrainian].

9. (2018). *State Pharmacopoeia of Ukraine*. Supplement 2. Ed 2. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv" [in Ukrainian].

10. (2018). *State Pharmacopoeia of Ukraine*. Supplement 2. Ed 3. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv" [in Ukrainian].

11. (2018). *European Medicine Agency*. CHMP List of questions. Retrieved from: https://www.ema.europa.eu/documents/referral/valsartan-article-31-referral-chmp-list-questions-be-addressed-api-manufacturers-valsartan_en.pdf.

12. French National Agency for Medicines and Health Products Safety Laboratory Controls Division – French OMCL. Determination of NDMA and NDEA in SARTAN drug substances by HPLC/UV. Method reference: 19A0416-01. Retrieved from: https://www.edqm.eu/sites/default/files/method_19a041601_ndma_and_nde_a_in_sartan_by_hplc-uv_-_ansm.pdf.

13. Tatar S., & Sağlık S. (2002). Comparison of UV and second derivative-spectrophotometric and LC methods for the determination of valsartan in pharmaceutical formulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 30 (2), 371–375.

14. Pradhan, K.K., Mishra, U.S., Pattnaik, S., Panigrahi, G., Pasa G., & Sahu K.C. (2011). Stress degradation studies on valsartan and development of a validated method by UV spectrophotometric in bulk and pharmaceutical dosage form. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 8 (02), 1–8.

15. Gupta, K.R., Wadodkar, A.R., & Wadodkar, S.G. (2010). UV-Spectrophotometric methods for estimation of Valsartan in bulk and tablet dosage form. *International Journal of Chem Tech Research*, 2 (2), 985–989.

16. Tajane, T.S. (2018). Estimation of Valsartan in pharmaceutical formulation by area under curve spectrophotometric method. *International Journal of Advances in Pharmaceutics*, 07 (01), 01-04.
17. Jadhav, M.L., Girase, M.V., Tidme, S.K., & Junagade, M.S. (2014). Development and validation of spectrophotometric methods for simultaneous estimation of valsartan and hydrochlorothiazide in tablet dosage form. *International Journal of Spectroscopy*, 2014, Article ID 873819.
18. Lotfy, H.M., Hegazy, M.A., Mowaka S., & Mohamed, E.H. (2015). Novel spectrophotometric methods for simultaneous determination of Amlodipine, Valsartan and Hydrochlorothiazide in their ternary mixture. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 140, 495-508.
19. Kamal, A.H., Marie, A.A., & Hammad, S.F. (2020). Validated spectrophotometric methods for simultaneous determination of nebivolol hydrochloride and valsartan in their tablet. *Microchemical Journal*, 155, 104741.
20. Ramachandran, S., Mandal, B.K., & Navalgund, S.G. (2011). Simultaneous spectrophotometric determination of valsartan and Ezetimibe in pharmaceuticals. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 10 (6), 809-815.
21. Omar, M.A., Abdelmageed, O.H., Abdel-Gaber, A.A., & Abdel-Megied, A.M. (2011). Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of certain angiotensin receptor blockers through complex formation. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3 (10), 1499-1510.
22. Peleshok K., Bondar B., Kryskiw L., Kucher T., Poliak O., & Logoyda L. (2021). Non-extractive spectrophotometric determination of valsartan in pure form and in pharmaceutical products by ion-pair complex formation with bromophenol blue and methyl red. *Pharmacia*, 68 (4), 851-858.
23. Peleshok K., Poliak O., Kryskiw L., Agyemang F. Sarpong, Zarivna N., Korobko D., Zahrychuk H., Horlachuk N., Sverstiuk A., Levytska L., & Logoyda L. (2021). Development and validation of spectrophotometric method for simultaneous estimation of valsartan and atenolol in binary mixtures: application to tablets analysis. *Pharmakeftiki*, 33 (1), 52-60.
24. Patro, S.K., Kanungo, S.K., Patro, V.J., & Choudhury, N.S. (2010). Stability indicating RP-HPLC method for determination of valsartan in pure and pharmaceutical formulation. *Journal of Chemistry*, 7 (1), 246-252.
25. Vinzuda, D.U., Sailor, G.U., & Sheth, N.R. (2010). RP-HPLC method for determination of valsartan in tablet dosage form. *International Journal of Chem Tech Research*, 2 (3), 1461-1467.
26. Parambi, D.G.T., Mathew, M., & Ganesan V. (2011). A validated stability indicating HPLC method for the determination of Valsartan in tablet dosage forms. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1 (04), 97-99.
27. Krishnaiah, C., Reddy, A.R., Kumar, R., & Mukkanti K. (2010). Stability-indicating UPLC method for determination of Valsartan and their degradation products in active pharmaceutical ingredient and pharmaceutical dosage forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 53 (3), 483-489.
28. Ramachandran, S., Mandal, B.K., & Navalgund, S.G. (2014). Stability-indicating HPLC method for the simultaneous determination of valsartan and ezetimibe in pharmaceuticals. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (5), 809-817.
29. Tian, D.F., Tian, X.L., Tian, T., Wang, Z.Y., & Mo, F.K. (2008). Simultaneous determination of valsartan and hydrochlorothiazide in tablets by RP-HPLC. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70 (3), 372-374.
30. Nekkala, K., Kumar, J.V.S., Ramachandran, D., Ramanaiah, G., & Srinivas, G. (2014). Method development and validation of stability indicating RP-HPLC method for simultaneous estimation of Nebivolol HCL and Valsartan in bulk and its pharmaceutical formulations. *American Journal of Advanced Drug Delivery*, 2 (5), 624-637.
31. Imam, S.S, Ahad, A., Aqil, M., Sultana, Y., & Ali, A. (2013). A validated RP-HPLC method for simultaneous determination of propranolol and valsartan in bulk drug and gel formulation. *J. Pharm. Bioallied. Sci*, 5 (1), 61-65.
32. Lakshmi, K.S., & Sivasubramanian L. (2010). A stability indicating HPLC method for the simultaneous determination of valsartan and ramipril in binary combination. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 55 (2), 223-226.
33. Çelebier, M., Kaynak, M.S., Altınöz, S., & Sahin, S. (2010). HPLC method development for the simultaneous analysis of amlodipine and valsartan in combined dosage forms and *in vitro* dissolution studies. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46 (4), 4761-4768.
34. Chitlange, S.S., Bagri, K., & Sakarkar, D.M. (2008). Stability indicating RP- HPLC method for simultaneous estimation of valsartan and amlodipine in capsule formulation. *Asian J. Res. Chem.*, 1 (1), 15-18.
35. Yuryeva, O., Kondratova, Y., & Logoyda, L. (2018). Development of high-performance liquid chromatography method for simultaneous analysis of amlodipine and valsartan in combined dosage form and *in vitro* dissolution studies. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11 (5), 200-204.
36. Piponski, M., Peleshok, K., Logoyda, L., Kravchuk, L., Piatnochka, V., & Zakharchuk, U. (2020). Efficient Validated HPLC/UV method for determination of valsartan and atenolol in dosage form and *in vitro* dissolution studies. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 10 (6), 6669-6675.
37. Peleshok, K., Piponski, M., Ajie, E.A., Poliak, O., Zarivna, N., Denefil, O., & Logoyda, L. (2021). Novel HPLC-UV method for simultaneous determination of valsartan and atenolol in fixed dosage form; Study of green profile assessment. *Pharmacia*, 68 (1), 43-51.
38. Peleshok, K., Piponski, M., Kovalenko, S., Ahmed, H., Abdel-Megied, A., Ezike, O.F., & Logoyda, L. (2021). New liquid chromatography assays for simultaneous quantification of antihypertensives atenolol and valsartan in their dosage forms. *Journal of Separation Science*, 44, 565-575.
39. Macek, J., Klima, J., & Ptáček, P. (2006). Rapid determination of valsartan in human plasma by protein precipitation and high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, 832 (1), 169-172.
40. Piao, Z.Z., Lee, E.S., Tran, H.T., & Lee, B.J. (2008). Improved analytical validation and pharmacokinetics of valsartan using HPLC with UV detection. *Archives of Pharmacal Research*, 31 (8), 1055-1059.
41. Koseki, N., Kawashita, H., Hara, H., Niina, M., Tanaka, M., Kawai, R., Nagae, Y., & Masuda, N. (2007).

Development and validation of a method for quantitative determination of valsartan in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 43 (5), 1769-1774.

42. Li, H., Jiang, Y., Wang, J., Gu, J., Wang, Y., Yunbiao, T., & Zhao, L. (2007). A liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of valsartan and hydrochlorothiazide in human plasma. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 852(1-2), 436-442.

43. Selvan, P.S., Gowda, K.V., Mandal, U., Sam Solomon, W.D., & Pal, W.D. (2007). Simultaneous determination of fixed dose combination of nebivolol and valsartan in human plasma by liquid chromatographic-

tandem mass spectrometry and its application to pharmacokinetic study. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 858 (1-2), 143-150.

44. Peleshok K., Poliak O., Zarivna N., Oleshchuk O., Mudryk U., Hlushok V., Sverstiuk A., Svan O., Terenda N., Makhnitskyy A., Yaremchuk O., Logoyda L. (2021). LC-MS/MS method development for the quantitative determination of valsartan from Caco-2 cell monolayers: application to permeability assay. *Pharmakeftiki*, 33 (II), 107-115.

45. Peleshok, K. (2020). Quality control measurement and in vitro bioequivalence of valsartan and atenolol tablets marketed in Ukraine. *International Journal of Medicine and Medical Research*, 2, 52-58 [in Ukrainian].

K. Ye. Peleshok

I. HORBACHEVSKY TERNOPII NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ANALYTICAL METHODS FOR THE DETERMINATION OF VALSARTAN IN MEDICINAL PRODUCTS (LITERATURE REVIEW)

Summary

Introduction. Valsartan belongs to the group of antihypertensive drugs, an angiotensin II receptor blocker. It is used to treat hypertension, post-infarction conditions and chronic heart failure. Valsartan has been available on the pharmaceutical market for more than 25 years and, despite such a long time, has not lost its clinical efficacy compared to more modern representatives of this group of drugs. Cardiologists note the effectiveness of Valsartan in the treatment of hypertension both as monotherapy and in combination with other antihypertensive drugs.

The aim of the study – to analyze the scientific literature on the development and validation of analytical methods for the determination of valsartan in substances and medicinal products, to summarize the information obtained, to identify the advantages and disadvantages of existing methods of analysis.

Research Methods. The information was analyzed using PubMed, PubChem, ScienceDirect, the State Pharmacopoeia of Ukraine, the European Pharmacopoeia and scientific literature.

Results and Discussion. Information on the goals, objectives, features of the study, complications arising during the development and validation of analytical methods for the determination of Valsartan in medicines is summarized. The study is of practical importance for modern pharmaceutical analysis, if the task is to develop analytical methods for the determination of valsartan in mono-formulations, the analyst can use UV-visible spectrophotometry and HPLC. If the objective is to develop analytical methods for the determination of Valsartan in binary combinations, the analyst should consider the effects of the other APIs in the combination. When the analysis shows that the other APIs do not interfere with the analysis, UV-visible spectrophotometry and HPLC should be preferred. When other APIs do interfere with the results, HPLC should be used to develop new methods for analysis.

Conclusions. The analysis of existing methods for the determination of Valsartan showed that the most commonly used methods are HPLC and UV-visible spectrophotometry. In most cases, methods for the identification and quantification of Valsartan in mono preparations and binary combinations with other APIs are described. However, these methods have a number of disadvantages: the need to use a large amount of organic solvents, as well as the length and cost of HPLC analysis; insufficient selectivity of UV and visible spectrophotometry. Peleshok K. et al. have developed simple, accurate, rapid, economical, accessible and validated spectrophotometric and chromatographic methods for the determination of Valsartan in binary combinations, substances and drugs. All methods have been developed in compliance with the principles of "green chemistry" and can be used for quality analysis in drug quality control laboratories and are recommended for inclusion in SPU monographs.

KEY WORDS: Valsartan; high performance liquid chromatography with UV detection; absorption spectrophotometry; quantification; tablets; capsules; dosage forms.

Отримано 17.01.23

Адреса для листування: К. Є. Пелешок, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: peleshok@tdmu.edu.ua.