

©Н. О. Зарівна <https://orcid.org/0000-0002-8522-4024>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
Тернопіль, Україна

ВИВЧЕННЯ ВАЛІДАЦІЙНИХ ХАРАКТЕРИСТИК УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ОДНОЧАСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ПЕРИНДОПРИЛУ АРГІНІНУ ТА БІСОПРОЛОЛУ ФУМАРАТУ В ТАБЛЕТКАХ

РЕЗЮМЕ. Гіпертензія – найпоширеніше захворювання серцево-судинної системи. Аналізуючи рекомендації щодо її лікування часто призначають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), серед яких відомою є фіксована комбінація периндоприлу аргініну та бісопрололу фумарату. Існуючі на сьогодні аналітичні методики визначення даної комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) є досить трудомісткими, неселективними та вимагають використання дороговартісного обладнання і відповідних реактивів, тому було вирішено розробити нову методику кількісного визначення досліджуваних АФІ, яка буде експресною, точною, селективною і відповідатиме принципам «зеленої» хімії.

Мета – проведення валідації УФ-спектрофотометричної методики одночасного визначення периндоприлу аргініну та бісопрололу фумарату в таблетках.

Матеріал і методи. Спектрофотометр «Shimadzu UV1800» із застосуванням програмного пакета UV-Probe 2.62, кварцові кювети (1 см), таблетки «Престилол» 5 мг / 10 мг, фармакопейні стандартні зразки (ФСЗ): периндоприлу аргініну, бісопрололу фумарату («SigmaAldrich», ≥ 98 %, високоефективна рідинна хроматографія), метанол Р («Honeywell Riedelde Haen™», 99,9 %), методи математичної статистики.

Результати. Валідацію проводили згідно з вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ) за основними валідаційними характеристиками: лінійність, правильність, збіжність, прецизійність і робастність. Методика виявилась лінійною (МВ для периндоприлу аргініну 0,98 мкг/мл, МКВ – 2,96 мкг/мл; МВ для бісопрололу фумарату – 0,82, МКВ – 2,49), що відповідає критеріям прийнятності. Значення відносного довірчого інтервалу величини Δz становить 0,23 для периндоприлу аргініну та 0,05 для бісопрололу фумарату, що є менше критичного значення (1,6 %), а отже методика є збіжною. Систематична похибка для периндоприлу аргініну становить 0,05 %, для бісопрололу фумарату – 0,06 %, що є менше критичного та вказує на правильність розробленої методики.

Висновки. В результаті проведення валідації запропонованої методики кількісного визначення вивчено основні валідаційні характеристики та встановлено, що представлена методика кількісного визначення досліджуваних субстанцій лікарських речовин є лінійною, збіжною, правильною, прецизійною та може бути використана лабораторіями з контролю якості лікарських засобів для проведення аналізу досліджуваних субстанцій лікарських речовин і ліків на їх основі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: периндоприлу аргінін, бісопрололу фумарат, таблетки, спектрофотометрія, валідація, валідаційні характеристики.

Вступ. На сьогодні, артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим захворюванням людства та однією з найбільш важливих глобальних проблем у галузі охорони здоров'я. Незважаючи на насичення фармацевтичного ринку різноманітними препаратами для її лікування, а саме для досягнення терапевтичних цілей часто призначають комбіновані лікарські засоби (ЛЗ), які мають ряд переваг над монопрепаратами, адже вони дозволяють використати менше дозування кожного АФІ для досягнення терапевтичного ефекту і тим самим зменшити прояв побічних реакцій [1, 2]. У протоколи лікування АГ досить часто включають ЛЗ «Престилол» Servier Industries Ltd (Ireland) – це фіксована комбінація периндоприлу аргініну і бісопрололу фумарату. Його застосовують для лікування гіпертензії і/або стабільної ішемічної хвороби серця, і/або стабільної хронічної серцевої недостатності із зниженою систолічною функцією

лівого шлуночка у дорослих пацієнтів [3, 4]. Дослідження медикаментів із групи АТХ C09B X02 є дуже важливим, як для забезпечення відповідного рівня лікування есенціальної гіпертензії та запобігання її тяжким ускладненням, таким як інфаркт, стенокардія, інсульт, набряк мозку тощо), так і з погляду фармацевтичного аналізу щодо розробки нових або модифікації існуючих методик їх аналізу [2, 5, 6]. Існуючі на сьогодні [6, 7] аналітичні методики визначення даної комбінації субстанцій лікарських речовин є довготривалими, не селективними, вимагають використання дорогого обладнання і відповідних реактивів, тому було вирішено розробити нову методику кількісного визначення АФІ фіксованої комбінації. В попередніх наших дослідженнях [8] вивчено оптимальні умови пробопідготовки та розроблено УФ-спектрофотометричну методику одночасного визначення периндоприлу аргініну та бісо-

прололу фумарату в таблетках, яка виявилась експресною, точною, селективною, відповідає критеріям «зеленої» хімії. Наступним етапом експерименту необхідно довести, що розроблена нами методика кількісного визначення є придатною для поставлених цілей і задач, тобто необхідно провести її валідацію.

Метою даного дослідження було проведення валідації методики одночасного визначення периндоприлу аргініну та бісопрололу фумарату в таблетках за основними валідаційними характеристиками згідно з вимогами ДФУ.

Матеріал і методи дослідження. Експерименти виконані на двопробеному сканувальному спектрофотометрі "Shimadzu UV1800", використовували програмне забезпечення Software UV-Probe 2.62, ФСЗ периндоприлу аргініну, бісопрололу фумарату (Sigma Aldrich 98 %, ВЕРХ), таблетки «Престилол» 5 мг / 10 мг, Servier Industries Ltd (Ireland), кварцові кювети (1 см), ваги лабораторні електронні "RAD wAG AS 200/C", ультразвукову баню "Sonorex Digitec DT100H", мірний посуд класу А, а також методи математичної статистики. Вивчення валідаційних характеристик проводили згідно вимог ДФУ (2-ге видання).

Результати й обговорення. Враховуючи оптимальні умови пробопідготовки, нижче представлена запропонована нами спектрофотометрична методика одночасного визначення периндоприлу аргініну та бісопрололу фумарату в таблетках.

Приготування випробовуваного розчину таблеток «Престилол», 5 мг/10 мг: точну наважку порошку розтертих таблеток еквівалентну 20,36 мг бісопрололу фумарату та 35,2 мг периндоприлу аргініну, поміщають у мірну колбу на 50,00 мл та розчиняють у 35,00 мл метанолу Р. Після того доводять до мітки метанолом Р та впродовж 2 хвилин одержаний розчин витримують на ультразвуковій бані. В подальшому фільтрують розчин за допомогою фільтрувальної нейлонової мембрани з товщиною 0,2 мкм, відкидаючи перші порції фільтрату. У мірну колбу місткістю 10,00 мл відбирають аліквоту 1,0 мл, доводять метанолом Р до мітки та перемішують.

Реєструють поглинання розчинів, застосовуючи компенсаційний розчин за довжини хвилі 224 та 272 нм.

Приготування ФСЗ бісопрололу фумарату: 20,36 мг бісопрололу фумарату вміщують у мірну колбу на 50,00 мл, розчиняють у 35,00 мл метанолу Р. Упродовж 2 хвилин одержаний розчин витримують на ультразвуковій бані, доводять розчинником до мітки та перемішують. У мірну колбу місткістю 10,00 мл відбирають аліквоту 0,8 мл, доводять метанолом Р до мітки та перемішують.

Реєструють поглинання розчинів, застосовуючи компенсаційний розчин за довжини хвилі 272 нм.

Приготування ФСЗ периндоприлу аргініну: 35,2 г периндоприлу аргініну вміщують у мірну колбу на 50,00 мл, розчиняють у 35,00 мл метанолу Р. Упродовж 2 хвилин одержаний розчин витримують на ультразвуковій бані, доводять розчинником до мітки та перемішують. У мірну колбу місткістю 10,00 мл відбирають аліквоту 0,3 мл, доводять метанолом Р до мітки та перемішують.

Реєструють поглинання розчинів, застосовуючи компенсаційний розчин за довжини хвилі 224 нм.

Компенсаційний розчин – метанол Р.

Наступним етапом експерименту було проведення валідації аналітичної методики за основними валідаційними параметрами згідно вимог ДФУ [9].

Лінійність аналітичної методики вивчали окремо для периндоприлу аргініну та бісопрололу фумарату. Перший досліджували в діапазоні концентрацій 11,52–30,72 мкг/мл відповідно до вимог ДФУ, методом найменших квадратів та бісопрололу в діапазоні – 23,04–42,12 мкг/мл, використовуючи модельні розчини зразків.

На рисунку 1 прослідковано залежність поглинання периндоприлу від концентрації визначуваного ЛЗ (від 11,52 мкг/мл до 30,72 мкг/мл). Згідно з вимогами ДФУ [9], показники МВ та МКВ досліджували з використанням параметрів стандартного відхилення аналітичного сигналу (σ) та тангенсу нахилу регресійної прямої (b). В результаті проведених розрахунків, МВ становила 0,98 мкг/мл, МКВ – 2,96 мкг/мл. При цьому рівняння лінійної регресії має вигляд: $y = 0,0384x - 0,2082$, коефіцієнт кореляції (R^2) становить 0,9993.

На рисунку 2 показано залежність поглинання бісопрололу фумарату від концентрації визначуваного ЛЗ з 23,04 мкг/мл до 42,12 мкг/мл відповідно. Показники МВ та МКВ становили 0,82 та 2,49, рівняння лінійної регресії виглядало наступним чином: $y = 0,0053x + 0,1161$, коефіцієнт кореляції (R^2) при цьому становив 0,9998.

Метрологічні характеристики рівняння регресійної залежності для одночасного визначення периндоприлу аргініну та бісопрололу фумарату в таблетках наведені в таблицях 1 і 2.

Параметри лінійності (табл. 1 і 2) для периндоприлу аргініну та бісопрололу фумарату відповідають вимогам ДФУ [9] по всьому діапазоні застосування аналітичної методики.

Правильність та прецизійність УФ-спектрофотометричної методики перевіряли шляхом приготування модельних розчинів з точно відомою концентрацією з вмістом 70–130 % від номінального. Одержані результати проведених розрахунків наведено в таблиці 3 і 4.

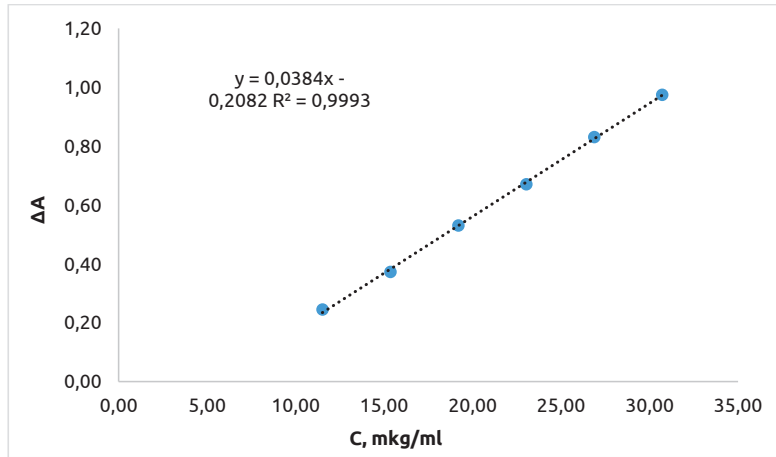


Рис. 1. Графік лінійності периндоприлу аргініну.

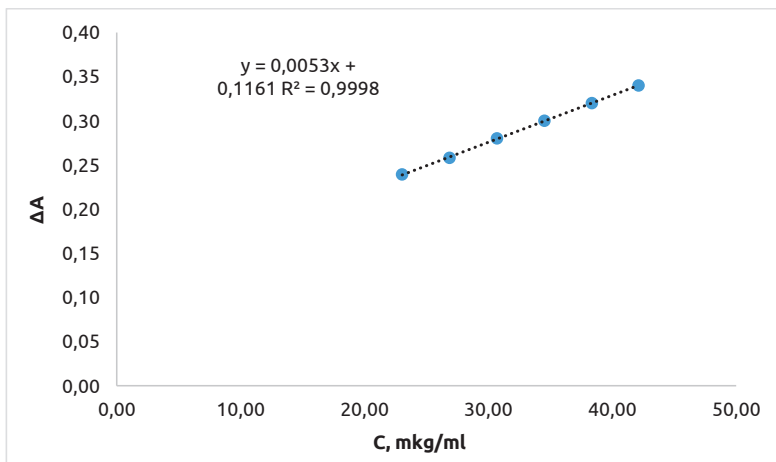


Рис. 2. Графік лінійності бісопрололу fumarату.

Таблиця 1. Метрологічні характеристики лінійної залежності периндоприлу аргініну

Величина	Значення	Критерій	Висновок (відповідає або не відповідає)
$b \pm (S_b)$	$0,0384 \pm (0,001324)$	–	
$a \pm (S_a)$	$0,2082 \pm (0,029270)$	$ a \leq 2,6$	Відповідає
R^2	0,9993	$> 0,9991$	Відповідає
MB (мкг/мл)	0,97	–	
MKB (мкг/мл)	2,96	–	
Підпорядкування закону Бера в діапазоні концентрацій (мкг/мл)	11,52–30,72	–	

Таблиця 2. Метрологічні характеристики лінійної залежності бісопрололу fumarату

Величина	Значення	Критерій	Висновок (відповідає або не відповідає)
$b \pm (S_b)$	$0,0053 \pm (0,0001025)$	–	
$a \pm (S_a)$	$0,1161 \pm (0,0034080)$	$ a \leq 2,6$	Відповідає
R^2	0,9998	$> 0,9997$	Відповідає
MB (мкг/мл)	0,83	–	
MKB (мкг/мл)	2,49	–	
Підпорядкування закону Бера в діапазоні концентрацій (мкг/мл)	23,04–42,12	–	

Таблиця 3. Результати аналізу модельних сумішей і їх статистична обробка для кількісного визначення периндоприлу аргініну

Модельні розчини	Вміст периндоприлу аргініну, %		Відношення знайденого до введеного, $Z_i = (Y_i/X_i) \cdot 100\%$
	введено, $X_i = (C_i/C_{rs}) \cdot 100\%$	знайдено, $Y_i = (A_i/A_{rs}) \cdot 100\%$	
M ₁	69,92	70,08	100,23
M ₂	80,05	80,06	100,01
M ₃	90,07	90,02	99,94
M ₄	95,06	95,02	99,96
M ₅	100,16	100,10	99,94
M ₆	105,03	105,12	100,09
M ₇	110,09	110,16	100,06
M ₈	119,85	120,05	100,17
M ₉	130,01	130,09	100,06
Середнє значення, Z, %			100,05
Стандартне відхилення, S _z , %			0,1
Відносний довірчий інтервал $\Delta z = t(95\%, 8) \cdot S_z = 2,3060 S_z$, %			0,23
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta z \leq \max \Delta_{As} = 1,6\%$			Виконується (0,23 < 1,60)
Систематична похибка $\delta = Z - 100 $, %			0,05
Критерій невизначеності систематичної похибки $\delta \leq \max \delta$, %			Виконується (0,05 < 0,51)
Загальний висновок про методику			Коректна

Таблиця 4. Результати аналізу модельних сумішей і їх статистична обробка для кількісного визначення біспрололу фумарату

Модельні розчини	Вміст біспрололу фумарату, %		Відношення знайденого до введеного, $Z_i = (Y_i/X_i) \cdot 100\%$
	введено, $X_i = (C_i/C_{rs}) \cdot 100\%$	знайдено, $Y_i = (A_i/A_{rs}) \cdot 100\%$	
M ₁	70,92	70,99	100,09
M ₂	81,05	81,08	100,04
M ₃	90,08	90,13	100,06
M ₄	95,03	95,07	100,04
M ₅	100,16	100,21	100,05
M ₆	105,04	105,10	100,09
M ₇	110,08	110,12	100,06
M ₈	119,80	119,89	100,08
M ₉	128,11	128,17	100,05
Середнє значення, Z, %			100,06
Стандартне відхилення, S _z , %			0,02
Відносний довірчий інтервал $\Delta z = t(95\%, 8) \cdot S_z = 2,3060 S_z$, %			0,05
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta z \leq \max \Delta_{As} = 1,6\%$			Виконується (0,05 < 1,60)
Систематична похибка $\delta = Z - 100 $, %			0,06
Критерій невизначеності систематичної похибки $\delta \leq \max \delta$, %			Виконується (0,06 < 0,51)
Загальний висновок про методику			Коректна

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 3, можна зробити висновок, що методика визначення периндоприлу аргініну характеризується досить хорошою прецизійністю, оскільки отримане значення відносного довірчого інтервалу величини Δz становить 0,23, яке є менше критичного значення для збіжності результатів (1,6 %), тобто виконується критерій незначущості систематичної похибки методики. Отримане значення систематичної похибки становить 0,05 %, що вказує на наближеність одержаних значень оптичних густин до номінальних, і є практично незначущою, тобто УФ-спектрофотометрична методика характеризується достатньою правильністю в усьому діапазоні концентрацій від 70 до 130 % [9].

Аналізуючи дані, наведені в таблиці 4, можна зробити висновок, що методика визначення бісопрололу фумарату характеризується досить хорошою прецизійністю, адже отримане значення відносного довірчого інтервалу Δz становило 0,05, що є менше критичного значення для збіжності

результатів – 1,6 %, тому й виконується критерій незначущості систематичної похибки розробленої методики.

Внутрішньолабораторну прецизійність визначали на шести зразках однієї серії препарату, у різні дні, різними аналітиками, із використанням різного мірного посуду, а також з розрахунком значення відносного довірчого інтервалу, що повинно бути меншим максимально допустимої невизначеності результатів аналізу, відповідно $\Delta z \leq 1,6$, при $V=5$ % (табл. 5).

Як видно з отриманих результатів, вивчення внутрішньолабораторної прецизійності, величина відносного довірчого інтервалу для шести паралельних визначень однієї серії препарату задовольняє критерій прийнятності ($\leq 1,6$ %).

Робасність як валідаційна характеристика [9] вивчалась шляхом оцінки стабільності приготовлених розчинів досліджуваних АФІ впродовж проміжку часу 2 годин. Результати цього дослідження наведено в таблиці 6 і 7.

Таблиця 5. Результати перевірки внутрішньолабораторної прецизійності для методики одночасного визначення периндоприлу аргініну та бісопрололу фумарату в таблетках

№ розчину	Величина Z_i , %		
	1 дослід	2 дослід	3 дослід
1	100,04	99,92	99,85
2	99,99	100,11	100,09
3	99,97	100,01	99,98
4	100,14	100,05	100,05
5	100,05	99,94	100,07
6	100,21	100,00	99,89
Середнє Z (%)	100,07	99,95	99,99
RSD_x , %	0,09	0,07	0,10
Відносне стандартне відхилення, RSD_z (%)	0,09		
Відносний довірчий інтервал, Δz	0,08 \leq 1,6		
Критичне значення збіжності результатів Δ_{As} , %	1,6		

Таблиця 6. Результати вивчення стабільності випробовуваного розчину периндоприлу аргініну (1) та розчину ФСЗ периндоприлу аргініну (2)

№	t , хв						A сер	RSD_t , %
	0	20	40	60	90	120		
1	0,670	0,675	0,680	0,686	0,690	0,680	0,680	1,06
2	0,660	0,665	0,660	0,670	0,666	0,660	0,664	0,63

Таблиця 7. Результати вивчення стабільності випробовуваного розчину бісопрололу фумарату (1) та розчину ФСЗ бісопрололу фумарату (2)

№	t , хв						A сер	RSD_t , %
	0	20	40	60	90	120		
1	0,231	0,236	0,238	0,240	0,235	0,236	0,236	1,29
2	0,236	0,238	0,238	0,243	0,237	0,239	0,239	1,02

Як видно з представлених результатів експерименту, досліджувані розчини АФІ виявилися стабільними впродовж 2 год, що свідчить про коректність підібраних умов пробопідготовки.

Відповідно до отриманих результатів аналізу, середня похибка (δ) методу дорівнює 0,05 і 0,06 %, а стандартне відхилення (S_z) становить 0,1 і 0,02 % відповідно. Отримані результати експерименту свідчать про відповідність розробленої спектрофотометричної методики одночасного визначення периндоприлу аргініну та бісопрололу фумарату основним валідаційним характеристикам, таким як правильність і прецизійність [9].

Отже, розроблена УФ-спектрофотометрична методика одночасного визначення периндоприлу аргініну та бісопрололу фумарату в таблетках є простою за виконанням, експресною, доступною, не дороговартісною, лінійною, прецизійною, збіжною та може бути використана в лабораторіях по контролю якості ЛЗ для аналізу досліджуваних субстанцій лікарських речовин і медикаментів на їх основі.

Висновки. Проведено валідацію УФ-спектрофотометричної методики одночасного визначення периндоприлу аргініну та бісопрололу фумарату в таблетках за основними валідаційними ха-

рактеристиками: специфічність, лінійність, діапазон застосування, правильність, прецизійність, робасність.

Встановлено, що УФ-спектрофотометрична методика є лінійною (МВ для периндоприлу аргініну 0,98 мкг/мл, МКВ – 2,96 мкг/мл; МВ для бісопрололу фумарату – 0,82, МКВ – 2,49), що відповідає критеріям прийнятності.

Значення відносного довірчого інтервалу величини Δz становить для периндоприлу аргініну 0,23 та для бісопрололу фумарату – 0,05, яке є менше критичного значення, а отже методика є збіжною (1,6 %).

Систематична похибка для периндоприлу аргініну становить 0,05 %, для бісопрололу фумарату – 0,06 %, що вказує на правильність розробленої методики.

Джерела фінансування. Власні кошти автора.

Внесок автора:

Н. О. Зарівна – проведення експерименту, спостереження, розрахунок валідаційних параметрів і написання статті.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваль С. М., Снігурська І. О. Сучасна стратегія лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень у світлі нових європейських рекомендацій 2018 року *Раціональна фармакотерапія*. 2019. №1, 2 (50–51). С. 11–18.
2. Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine / U. Gottwald-Hostalek et al. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2017. No. 6. P. 9–18.
3. Stability-Indicating RP-HPLC and CE Methods for Simultaneous Determination of Bisoprolol and Perindopril in Pharmaceutical Formulation: A Comparative Study / S. A. Hassan et al. *J. Chromatogr Sci*. 2020. No. 58 (8). P. 747–758.
4. Eguchi K., Hoshida S., Kario K. Effects of Celiprolol and Bisoprolol on Blood Pressure, Vascular Stiffness, and Baroreflex Sensitivity *American Journal of Hypertension*. 2015. No. 7 (28). P. 858–867.
5. Pinto I. C., Martins D. Prevalence and risk factors of arterial hypertension: A literature review. *Journal of*

- Cardiovascular Medicine and Therapeutics*. 2017. No. 1 (2). P. 1–7.
6. European Pharmacopoeia (2022) European Pharmacopoeia 11st edn. – URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-11th-edition>
7. British Pharmacopoeia (2009) The British Pharmacopoeia Secretariat, London. Vol. 1. P. 10952. – URL: <http://www.vek-com.ru/78022.html>
8. Клим В. В., Зарівна Н. О. Підбір оптимальних умов пробопідготовки при розробці спектрофотометричної методики одночасного визначення периндоприлу аргініну та бісопрололу фумарату в таблетках *Медична та клінічна хімія*. 2024. Т. 26. № 1, С. 119–123.
9. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство „Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство „Український науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2015. Т.1 1128 с.

REFERENCES

1. Koval S, Snihurska I. Suchasna stratehiya likuvannya arterial'noyi hipertenziiyi ta profilaktyky yiyi uskladnen' u svitli novykh yevropeys'kykh rekomendatsiy 2018 roku [A modern strategy for the treatment of arterial hypertension and the prevention of its complications in the light of the new European recommendations of 2018]. *Rational pharmacotherapy*. 2019; 1-2(50-51):11-18. Ukrainian.

2. Gottwald-Hostalek U, Sun N, Barho C, Hildemann S. Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 2017; 6:9-18.
3. Hassan SA, Nashat NW, Elghobashy MR, Abbas SS, Moustafa AA. Stability-Indicating RP-HPLC and CE Methods for Simultaneous Determination of Bisoprolol and

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Perindopril in Pharmaceutical Formulation: A Comparative Study. *J Chromatogr Sci.* 2020; 58 (8):747-758.

4. Eguchi K, Hoshida S, Kario K. Effects of Celiprolol and Bisoprolol on Blood Pressure, Vascular Stiffness, and Baroreflex Sensitivity. *American Journal of Hypertension*, 2015; 7(28):858–867.

5. Pinto IC, Martins D. Prevalence and risk factors of arterial hypertension: A literature review. *Journal of Cardiovascular Medicine and Therapeutics*, 2017; 1(2): 1-7.

6. European Pharmacopoeia. (11st edn.). 2022. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>

7. British Pharmacopoeia. The British Pharmacopoeia Secretariat. London, 2009. Vol. 1. P. 10952. URL: [http://](http://www.vek-com.ru/78022.html)

www.vek-com.ru/78022.html

8. Klym VV, Zarivna NO. Pidbir optimal'nykh umov probopidhotovky pry rozrobttsi spektrofotometrychnoyi metodyky odnochasnoho vyznachennya peryndoprylu arhininu ta bisoprololu fumaratu v tabletkakh [Selection of optimal sample preparation conditions in the development of a spectrophotometric technique for the simultaneous determination of perindopril arginine and bisoprolol fumarate in tablets]. *Medical and Clinical Chemistry*. 2020; 26(1):119-123. Ukrainian.

9. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy; v 3 t. [State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 vol.]. State Enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality Medicines. 2015. Ukrainian.

N. O. Zarivna

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

STUDY OF VALIDATION CHARACTERISTICS OF THE UV SPECTROPHOTOMETRIC TECHNIQUE FOR THE SIMULTANEOUS DETERMINATION OF PERINDOPRIL ARGININE AND BISOPROLOL FUMARATE IN TABLETS

SUMMARY. Hypertension is the most common disease of the cardiovascular system. Analyzing recommendations for its treatment, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors are often prescribed, among which a fixed combination of perindopril arginine and bisoprolol fumarate is suggested. The currently existing analytical methods for determining this combination of active pharmaceutical ingredients (APIs) are quite labor-intensive, non-selective and require the use of expensive equipment and appropriate reagents, so it was decided to develop a new method for quantifying the studied APIs, which will be express, accurate, selective and will comply with the principles of "green" chemistry.

The aim – to validate the UV spectrophotometric technique for the simultaneous determination of perindopril arginine and bisoprolol fumarate tablets.

Material and Methods. Spectrophotometer "Shimadzu UV1800" using the UVProbe 2.62 software package, quartz cuvettes (1 cm), tablets "Prestylol" 5 mg/10 mg, pharmacopoeia standard samples (PSS): perindopril arginine, bisoprolol fumarate ("SigmaAldrich", $\geq 98\%$, high-performance liquid chromatography), methanol P ("Honeywell Riedel Haen™", 99.9 %)), methods of mathematical statistics.

Results. Validation was carried out according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SFU) according to the main validation characteristics: linearity, correctness, convergence, precision and robustness. The technique turned out to be linear (MB for perindopril arginine 0.98 $\mu\text{g/ml}$, MCV – 2.96 $\mu\text{g/ml}$; MB for bisoprolol fumarate – 0.82, MCV – 2.49), which meets the acceptance criteria. The value of the relative confidence interval of the value Δz is 0.23 for perindopril arginine and 0.05 for bisoprolol fumarate, which is less than the critical value (1.6 %), and therefore the technique is convergent. The systematic error for perindopril arginine is 0.05%, for bisoprolol fumarate – 0.06 %, which is less than critical and indicates the correctness of the developed technique.

Conclusions. As a result of the validation of the proposed method of quantification, the main validation characteristics have been studied and it has been established that the proposed method for quantifying the investigational substances of medicinal substances is linear, convergent, correct, precise, stable and can be used by laboratories for quality control of medicinal products for the analysis of investigational substances of medicinal substances and drugs based on them.

KEY WORDS: perindopril arginine; bisoprolol fumarate; tablets; spectrophotometry; validation; validation characteristics.

Отримано 02.02.2025

Електронна адреса для листування: zarivna@tdmu.edu.ua