

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ  
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ, ФІЗИЧНОЇ ТА КОЛОЇДНОЇ ХІМІЇ**

**ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА  
на тему «МОДИФІКАЦІЯ МЕТОДИКИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА  
КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЛІЗИНОПРИЛУ ДИГІДРАТУ В  
ГОТОВІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ»**

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу,  
групи 98Ф1Б  
напряму підготовки 22 «Охорона  
здоров'я»  
спеціальності 226 «Фармація.  
Промислова фармація»  
освітня програма «Фармація»  
Ілляшик Тетяна Олегівна  
Керівник: кандидат хімічних наук,  
доцентка Костирко Олена Олегівна  
Рецензент: кандидат фармацевтичних  
наук, доцентка Афанасенко Ольга  
Вікторівна

**Київ – 2023**



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	4
<b>ОСНОВНА ЧАСТИНА</b>	
Розділ 1 Лізиноприлу таблетки .....	5
1.1. Застосування ЛЗ з діючою речовиною лізиноприлу дигідрату	5
1.2 Контроль якості таблеток лізиноприлу	6
Розділ 2. Експериментальна частина .....	8
2.1 Показник якості «Опис» .....	8
2.2 Показник якості «Середня маса» та «Однорідність маси» .....	8
2.3 Показник якості «Втрата в масі при висушуванні».....	9
2.4 Показник якості «Розчинення».....	9
Розділ 2.6 Ідентифікація лізиноприлу.....	21
Розділ 2.6 Супровідні домішки	. 23
Розділ 3. Результати та їх обговорення <b>Ошибка! Закладка не определена.</b>	
3.1 Об'єм інжекції	<b>Ошибка!</b>
<b>Закладка не определена.1</b>	
3.2 Валідація методу ВЕРХ	31
ВИСНОВКИ .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.4</b>
ДОДАТКИ.....	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	38
SUMMARY	40

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія

ВЕТШХ - високоефективна тонкошарова хроматографія

ДФУ – Державна фармакопея України

ФСЗ – Фармакопейні стандартні зразки

СЗ- стандартний зразок

мг – міліграм

мл – мілілітр

С<sup>0</sup> – градуси Цельсія

## ВСТУП

*Актуальність теми.* Пошук нових методик ідентифікації та визначення кількісного вмісту лізиноприлу в таблетках є актуальним, оскільки постійно розширюється асортимент гіпертензивних препаратів. Препарати з діючою речовиною лізиноприлу дигідрату є невисоковартісними і мають слабковиражені побічні ефекти, тому виробники роблять акцент на випуску нових лікарських форм з лізиноприлом. Розробка нових методик контролю якості має підвищити якість продукції. А саме, запобігти наявності супровідних домішок та подовжити термін зберігання лікарських засобів. Важливим є й зменшення вартості виробництва лікарських засобів не лише для фармацевтичних компаній, але це веде до зниження ціни препарату для

*Мета і завдання дослідження.* Метод ВЕРХ для кількісного та якісного аналізу лізиноприлу описано в ДФУ [1], але мета нашого дослідження полягає у розробці менш дорогого методу ВЕРХ з високою точністю дослідження.

*Новизна та значення одержаних результатів.* Розроблена нами методика може бути використана для ідентифікації та визначення кількісного вмісту лізиноприлу в таблетках методом ВЕРХ.

*Апробація результатів дослідження.* Результати проведеної роботи були представлені на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2023».

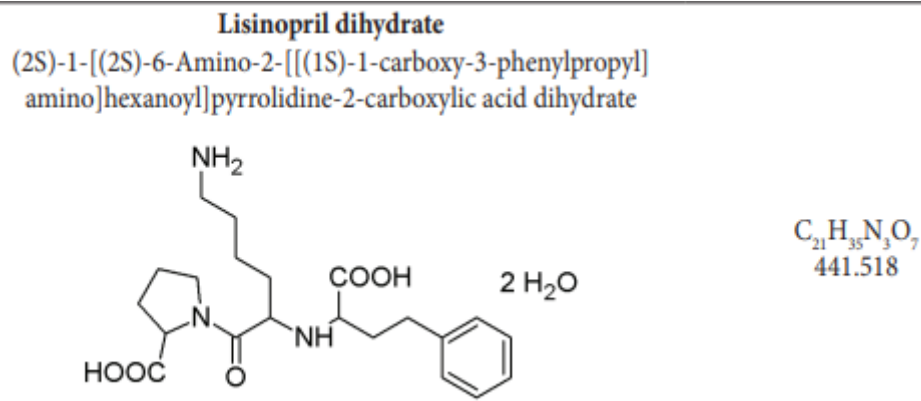
*Публікації.* Публікації відсутні.

*Структура роботи.* Загальна кількість сторінок - 41, кількість розділів -3, кількість додатків-2, кількість використаних джерел-18.

## Розділ 1 Лізиноприлу таблетки

### 1.1. Застосування лікарських засобів з діючою речовиною лізиноприлу дигідрату

Лізиноприл дигідрат - це лікарський засіб [2], який належить до групи антагоністів ангіотензин-конвертуючого ферменту (ААКФ).



**Рис.1.1.1 Лізиноприлу дигідрат**

Цей препарат застосовується для лікування артеріальної гіпертензії високого артеріального тиску (АТ), серцевої недостатності та інших захворювань. Лізиноприл дигідрат є діючою речовиною препаратів [3,4]: Лізиноприл, Ліприл, Диротон, Лоприл Босналек, Лінотор, Скоприл та ін.. Перелічені препарати відрізняються від інших препаратів цієї групи невисокою ціною, тому розробка препаратів з актианою речовиною-лізиноприлу дигідрату є актуальною на сьогодні.

Фармакодинаміка [5]. Лізиноприл діє, блокуючи ензим, який перетворює ангіотензин I в активну форму ангіотензин II. Ангіотензин II викликає стиснення судин і збільшує артеріальний тиск. Шляхом блокування цього ензиму, лізиноприл допомагає розширити судини і знизити артеріальний тиск. А саме, блокування ААКФ призводить до розширення судин, оскільки ангіотензин II вже не може викликати його стиснення. Це сприяє зниженню артеріального тиску.

Лізиноприл також може використовуватися для поліпшення функції лівого шлуночка серця після інфаркту міокарда та для запобігання подальших серцевих нападів.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) ефективно знижують артеріальний тиск за рахунок впливу на ниркову регуляцію показників АТ. Лізиноприл відноситься до групи гідрофільних інгібіторів АПФ. Препарат може мати протигіпертензивні та кардіопротективні ефекти, запобігаючи подальшим серцевим ускладненням.

Показання до застосування лізиноприлу [6]: артеріальна гіпертензія, як моно- так і комбінована терапія; інфаркт міокарда; серцева недостатність, як допоміжна терапія; постінфарктний період та діабетична нефропатія. Крім безпосереднього зниження АТ, лізиноприл зменшує альбумінурію за рахунок змін гістології й гемодинаміки гломерулярного апарату нирок. На сьогодні інгібітори АПФ є найбільш ефективними антигіпертензивними препаратами.

Деякі можливі ускладнення та побічні ефекти [7,8] лізиноприлу дигідрату включають:

- гіпотензія (низький артеріальний тиск);
- гіперкаліємія (збільшення рівня калію в крові);
- порушення функції нирок, у пацієнтів з підвищеним ризиком ниркових ускладнень;
- кашель;
- ангіоневротичний набряк (може розвиватися дуже швидко та мати раптовий характер. Цей набряк може виникати в будь-якій частині тіла, але частіше впливає на обличчя, губи, язик, горло та інші частини обличчя та шиї).

## **1.2 Контроль якості таблеток лізиноприлу**

Лізиноприлу таблетки містять лізиноприлу дигідрат. Вміст лізиноприлу безводного ( $C_{21}H_{31}N_3O_5$ ) в таблетці має бути не менше 92,5 % і не більше 105,0% від номінального вмісту.

Ідентифікацію лізиноприлу проводять методом ТШХ (2.2.27) ДФУ [1]. На хроматограмі випробовуваного розчину має основна пляма виявлятися на

одному рівні з основною плямою на хроматограмі розчину порівняння, та відповідати їй за розміром, забарвленням.

Найбільш придатним методом згідно з вимогами ДФУ для визначення масової частки лізиноприлу в таблетках є метод високоефективної рідинної хроматографії зі спектрофотометричним детектором. Ідентифікацію та кількісне визначення проводять методом ВЕРХ [9,10], рухома фаза: ацетонітрил Р- буферний розчин рН=2 Р, (200:800). Інжекція: 20 мкл. На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піка повинен відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а). За допомогою ВЕРХ також випробовують препарат на розчинення (2.9.3), при чому Q має бути не менше 85% від номінального вмісту лізиноприлу безводного. Супровідні домішки визначають по одержаних хроматограмах методом ВЕРХ (2.2.9).



## Розділ 2. Експериментальна частина

### 2.1 Показник якості «Опис»

По зовнішньому вигляду таблетки повинні відповідати вимогам ДФУ ст. "Таблетки" . Таблетки білого кольору плоско-циліндричної форми зі скошеними краями і рисою. Отже, даний зразок за показником "Опис" вимогам відповідає.

### 2.2 Показник якості «Середня маса» та «Однорідність маси»

Визначення проводять згідно ДФУ, 2.9.5. Середня маса таблетки повинна бути від 185 мг до 215 мг ( $\pm 7,5\%$ ).

**Таблиця 2.2.1 Середня маса та однорідність маси**

п	маса таблетки, мг	$m = \frac{m_n - m_{cp}}{m_{cp}} \cdot 100\%$	п	маса таблетки, мг	$m = \frac{m_n - m_{cp}}{m_{cp}} \cdot 100\%$
1	191,6	-0,56	11	198,9	0,81
2	192,2	-0,46	12	197,5	0,10
3	196,2	0,61	13	194,3	-1,52
4	196,4	0,61	14	199,5	1,12
5	198,5	1,01	15	195,6	-0,86
6	198,5	0,61	16	199,5	1,12
7	199,3	1,12	17	198,9	0,81
8	198,5	0,61	18	198,8	0,76
9	199,5	-0,56	19	197,6	0,15
10	198,5	-0,46	20	195,6	-0,86
	m= 197,3			min	-2,89
				max	1,12

Середня маса  $m_{cp} = 197,3$  мг. Отже, даний зразок за показником "Середня маса" відповідає вимогам. За показником "Однорідність маси" зразок відповідає вимогам .

### 2.3 Показник якості «Втрата в масі при висушуванні»

Випробування проводять у відповідності до вимог ДФУ 2.2.32.

Близько 1,0 г (точна наважка) препарату сушать при температурі від 100° С до 105° С до постійної маси.

**Таблиця 2.3.1 Втрата в масі при висушуванні**

№ випробування	Маса порожнього бюксу після сушки, г	Маса наважки, г	Маса бюксу з наважкою після сушки, г	Втрата в масі при висушуванні, %
1	26,9281	1,0059	27,8999	$\frac{1,0059 - (27,8999 - 26,9281)}{1,0059} 100\% = 3,39\%$
2	26,6024	1,0004	27,5694	$\frac{1,0004 - (27,5694 - 26,6024)}{1,0004} 100\% = 3,34\%$

Середнє значення втрати в масі після висушування зразка становить 3,37 %. Отже, даний зразок за показником "Втрата в масі при висушуванні" відповідає вимогам (не більше 5,0 %).

### 2.4 Показник якості «Розчинення»

Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2.9.3, 2.2.29

Для проведення розчинення використовують прилад із лопаттю.

Середовище розчинення : 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої

Об'єм середовища розчинення 900 мл

Швидкість обертання лопаті 50 об/хв.;

Температура для розчинення 37 (±0,5)°С

Для випробування в кожному із 6 судин для розчинення поміщають по одній таблетці.

Випробувані розчини. Через 30 хв. з центру кожної з судин для розчинення відбирають по 20 мл розчину, фільтрують через фільтр із розміром пор 0,45 мкм.

Приготування стандартного розчину. Близько 30,0 мг (точна наважка) СЗ лізиноприлу дигідрату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 0,1 М розчині кислоти хлористоводневої, доводять об'єм розчину 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до позначки, перемішують.

$$m_{01} = 30,8 \text{ мг}$$

$$m_{02} = 30,8 \text{ мг}$$

2 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, об'єм розчину доводять 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до позначки, перемішують та фільтрують через фільтр із розміром пор 0,45 мкм.

По 20 мкл випробуваних розчинів і стандартних розчинів, по черзі, хроматографують на рідинному хроматографі у наступних умовах:

Хроматограф UltiMate 3000 (Dionex Thermo Scientific),

рідинний

обладнаний VWD-3100

детектором

Колонка тип LiChrospher® 100 RP-8

довжина 250 мм

діаметр 4 мм

розмір часток 5,0 мкм

Температура колонки 40 °С

Аналітична довжина 215 мм

хвили

Швидкість рухомої 1,0 мл/хв

фази

Об'єм інжектування 50 мкл

Рухома фаза

буферний розчин – метанол Р

Обробка результату.

Кількість лізиноприлу (X), що перейшла у розчин, у відсотках, обчислюють по формулі:

$$X_2 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot 2 \cdot 900 \cdot 0.9185 \cdot 100}{S_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot 50 \cdot a} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot 0.36 \cdot 0.9185}{S_0 \cdot a}$$

Де  $S_1$  – середнє значення площ піків лізиноприлу, обчислене з хроматограм випробуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків лізиноприлу, обчислене з хроматограм стандартного розчину;

$m_0$  – маса наважки СЗ лізиноприлу дигідрату, у мг;

$a$  – номінальний вміст лізиноприлу дигідрату в таблетці, мг ( $a=10$  мг)

$P$  – вміст основної речовини в СЗ лізиноприлу дигідрату, %.

0,9185- коефіцієнт перерахунку лізиноприлу дигідрату.

Приготування буферного розчину .

4,1 г калію фосфату однозаміщеного Р поміщають в мірну колбу місткістю 1000 мл, розчиняють у 900 мл води очищеної Р, встановлюють рН 2,0 за допомогою кислоти ортофосфорної Р. Доводять об'єм розчину водою очищеною Р до позначки і перемішують.

$m_{\text{калію фосфату однозаміщеного Р}} = 4,1$  г

$V_{\text{розчину}} = 1000$  мл

рН=2

Приготування рухомої фази

1,0 г натрію 1-гексан-сульфонату Р ( $C_6H_{13}NaO_3S$ ) розчиняють у 800 мл буферного розчину , додають 200 мл метанолу Р, перемішують, фільтрують та дегазують перед використанням.

$m_{\text{натрію 1-гексан-сульфонату Р}} = 1.0$  г

$V_{\text{буферного розчину}} = 800$  мл

$V_{\text{метанолу Р}} = 200$  мл

Перевірка придатності хроматографічної системи [11].

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються наступні умови:

- Ефективність хроматографічної колонки, розрахованої по піку лізиноприлу повинна бути не менше 1000 теоретичних тарілок.
- Коефіцієнт симетрії піку повинен бути не більше 2,0.
- Відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піку лізиноприлу повинне бути не більше 2,0 %.

**Таблиця 2.4.1 Визначення показника «Розчинення»**

a= 10 мг  
P= 100 %

№ визн.	Маса наважки СЗ лізиноприлу дигідрату (m <sub>01</sub> ), мг	Значення площі піка лізиноприлу, обчисленого з хроматограма стандартного розчину (S <sub>01</sub> )	Значення площ піків лізиноприлу, обчислене з хроматограм випробуваного розчину					
			1	2	3	4	5	6
1	30,8	6,831	6,841	6,928	6,763	6,987	6,936	6,741
2		6,873	6,867	6,936	6,754	7,005	6,951	6,752
3		6,867	6,884	6,964	6,785	7,019	6,958	6,756
Середнє значення площ піків								
		6,857	6,864	6,943	6,767	7,004	6,948	6,750
Кількість лізиноприлу (X), що перейшла у розчин, у відсотках								

			101,9	103,1	100,5	104,0	103,1	100,2
			5	2	1	3	9	5
RSD, %	0,33		0,32	0,27	0,24	0,23	0,16	0,12
№ визн .	Маса наважки СЗ лізиноприлу дигідрату (m <sub>02</sub> ), мг	Значення площі піка лізиноприлу, обчисленого з хроматограма стандартного розчину (S <sub>02</sub> )	Значення площ піків лізиноприлу, обчислене з хроматограм випробуваного розчину					
			1	2	3	4	5	6
1	30,8	6,816	6,841	6,928	6,763	6,987	6,936	6,741
2		6,818	6,867	6,936	6,754	7,005	6,951	6,752
3		6,854	6,884	6,964	6,785	7,019	6,958	6,756
Середнє значення площ піків								
		6,829	6,864	6,943	6,767	7,004	6,948	6,750
			Кількість лізиноприлу (X), що перейшла у розчин, у відсотках					
			102,3	103,5	100,9	104,4	103,6	100,6
			7	4	2	5	2	7
	0,31		0,32	0,27	0,24	0,23	0,16	0,12

Оскільки, хроматографічна система є придатною, даний зразок за показником "Розчинення" відповідає вимогам.

### Розділ 2.5.1 Кількісне визначення лізиноприлу

Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2.2.29.

Приготування випробуваного розчину. Близько 400 мг (точна наважка) порошку розтертих таблеток, поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 70 мл розчиннику, перемішують та обробляють ультразвуком протягом 15 хв. Доводять об'єм розчину розчинником до позначки і фільтрують через фільтр із розміром пор 0,45 мкм.

$$m_1=400,5 \text{ мг}$$

$$m_2=400,9 \text{ мг}$$

Приготування стандартного розчину.

Близько 22,0 мг (точна наважка) СЗ лізиноприлу дигідрату, що відповідає 20 мг лізиноприлу поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у розчиннику, перемішують та обробляють ультразвуком протягом 15 хв. Доводять об'єм розчину розчинником до позначки та перемішують.

$$m_{01}=22,7 \text{ мг}$$

$$m_{02}=22,4 \text{ мг}$$

Приготування розчинника.

Змішують очищену воду Р та метанол Р (80:20).

$$V_{\text{очищена вода Р}} = 1120,0 \text{ мл}$$

$$V_{\text{метанол Р}} = 280,0 \text{ мл}$$

По 10 мкл випробуваного та стандартного розчину хроматографують на рідинному хроматографі [12] в умовах:

Хроматограф	UltiMate 3000 (Dionex Thermo Scientific),
рідинний	
обладнаний	VWD-3100
детектором	
Колонка тип	LiChrospher® 100 RP-8
довжина	250 мм
діаметр	4 мм
розмір часток	5,0 мкм

Температура колонки 40 °С

Аналітична довжина 215 нм

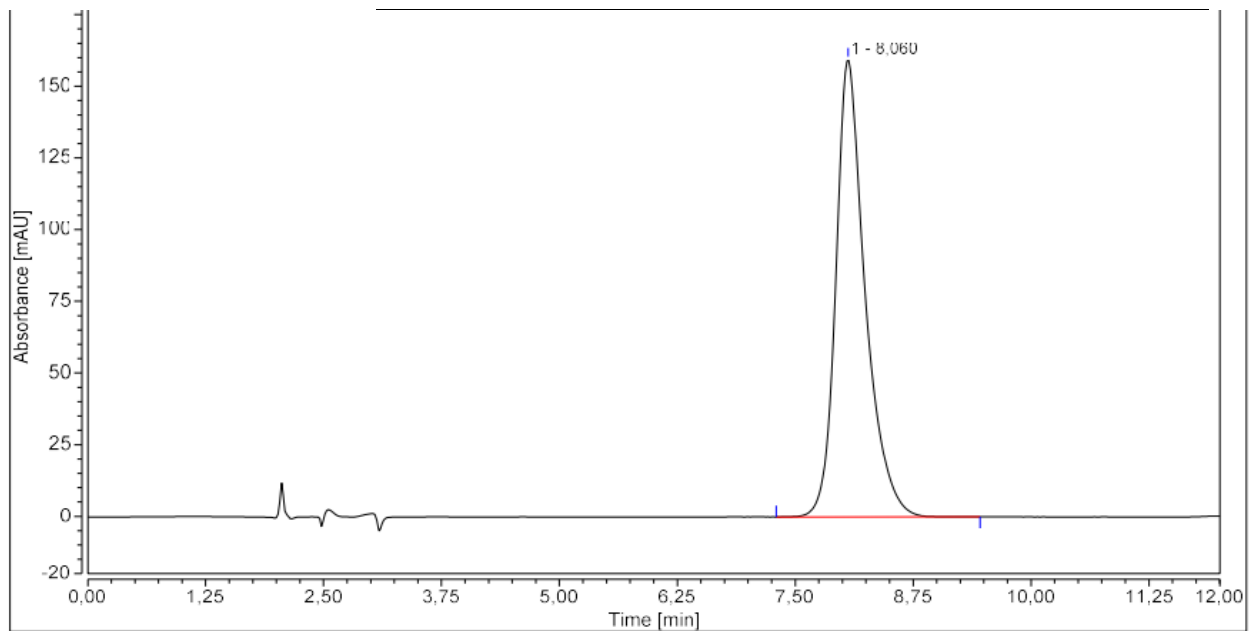
хвилі

Швидкість рухомої 1,0 мл/хв

фази

Об'єм інжектування 50 мкл

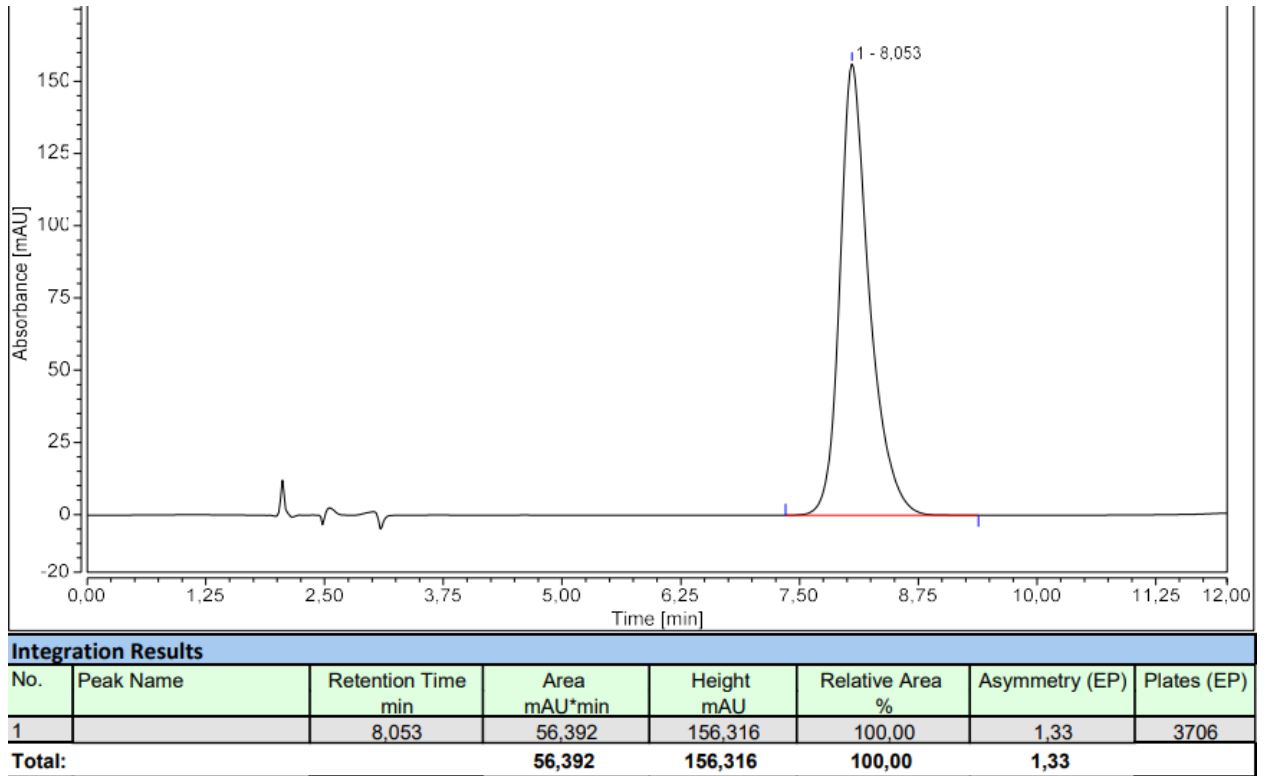
Рухома фаза буферний розчин – метанол Р



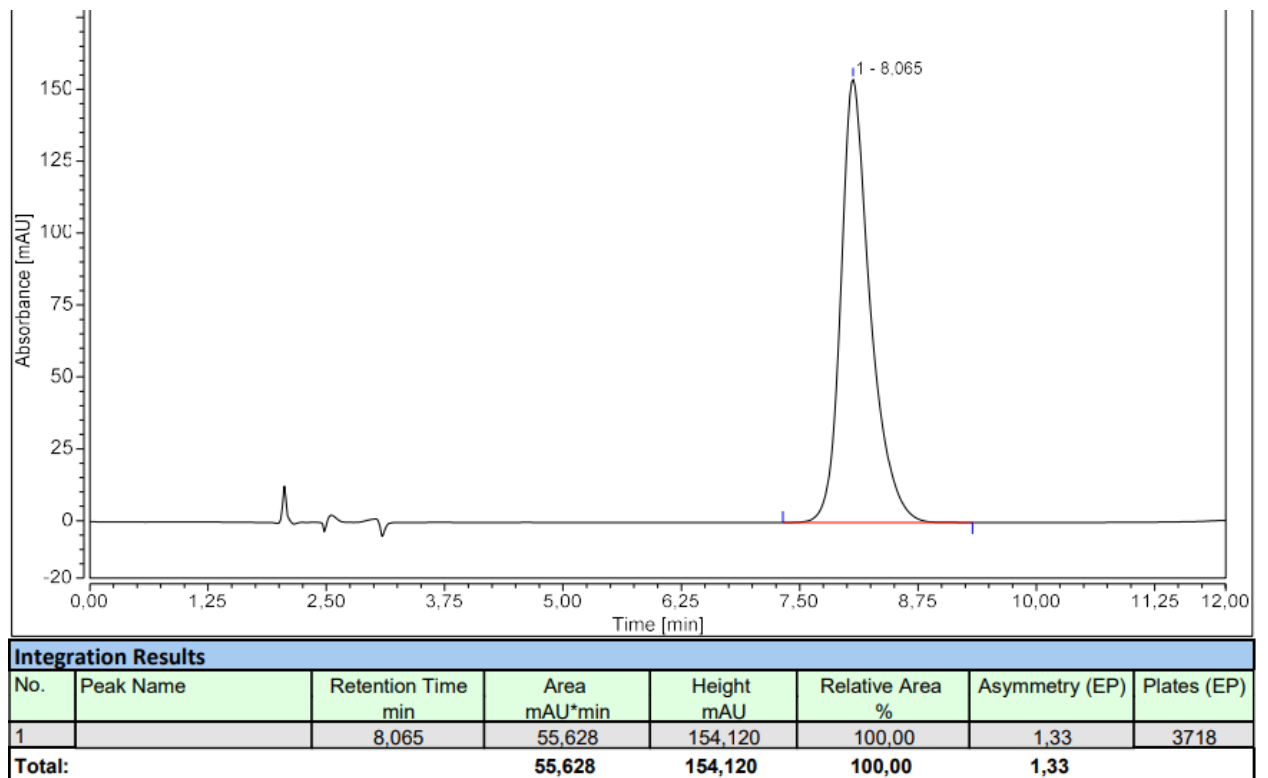
Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Relative Area %	Asymmetry (EP)	Plates (EP)
1		8,060	57,520	159,560	100,00	1,33	3724
<b>Total:</b>			<b>57,520</b>	<b>159,560</b>	<b>100,00</b>	<b>1,33</b>	

Рис. 2.5.1.1 Хроматограми стандартного розчину

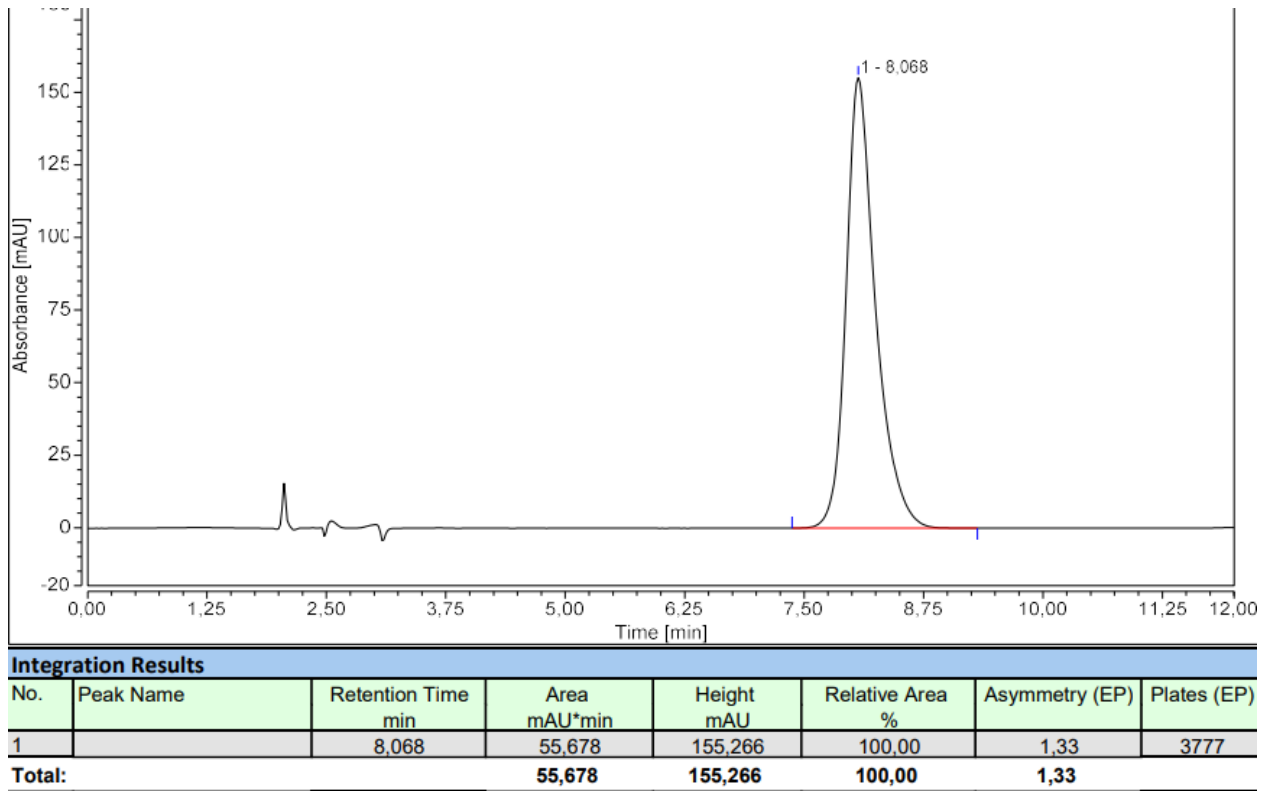




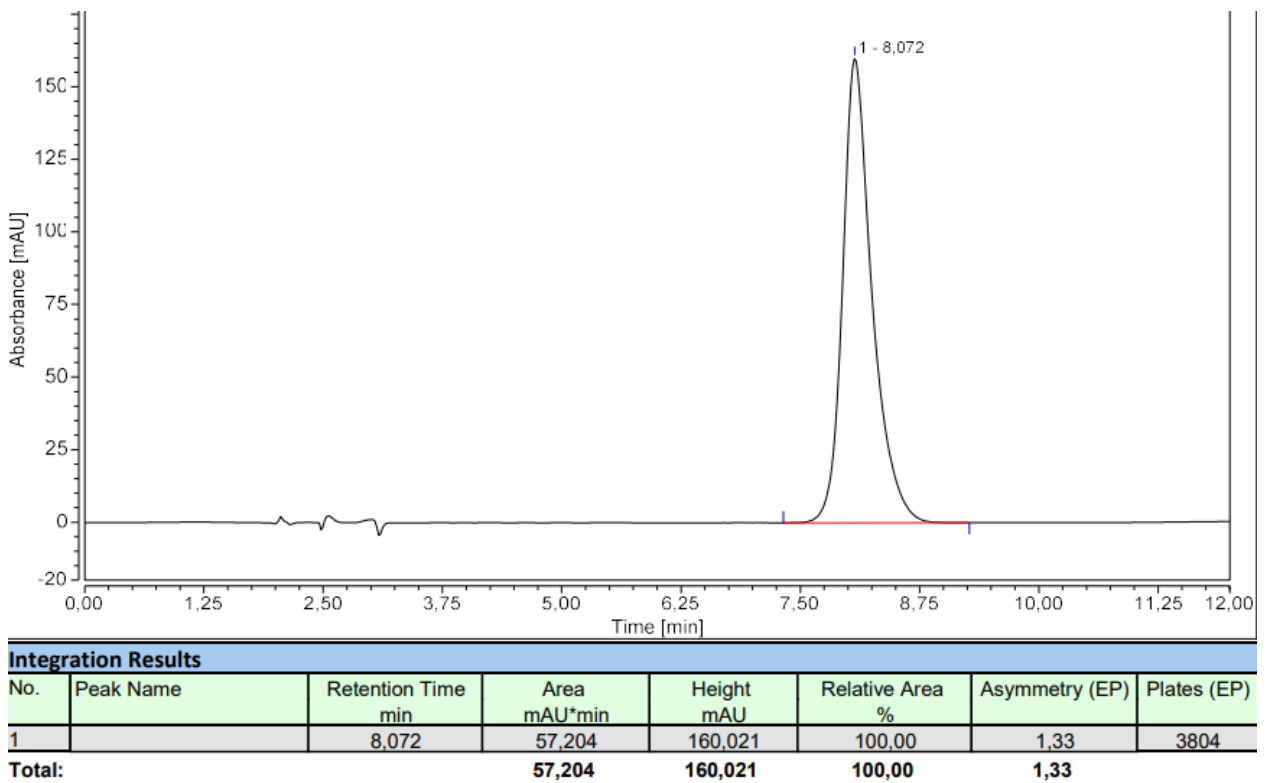
**Рис. 2.5.1.2** Хроматограми стандартного розчину



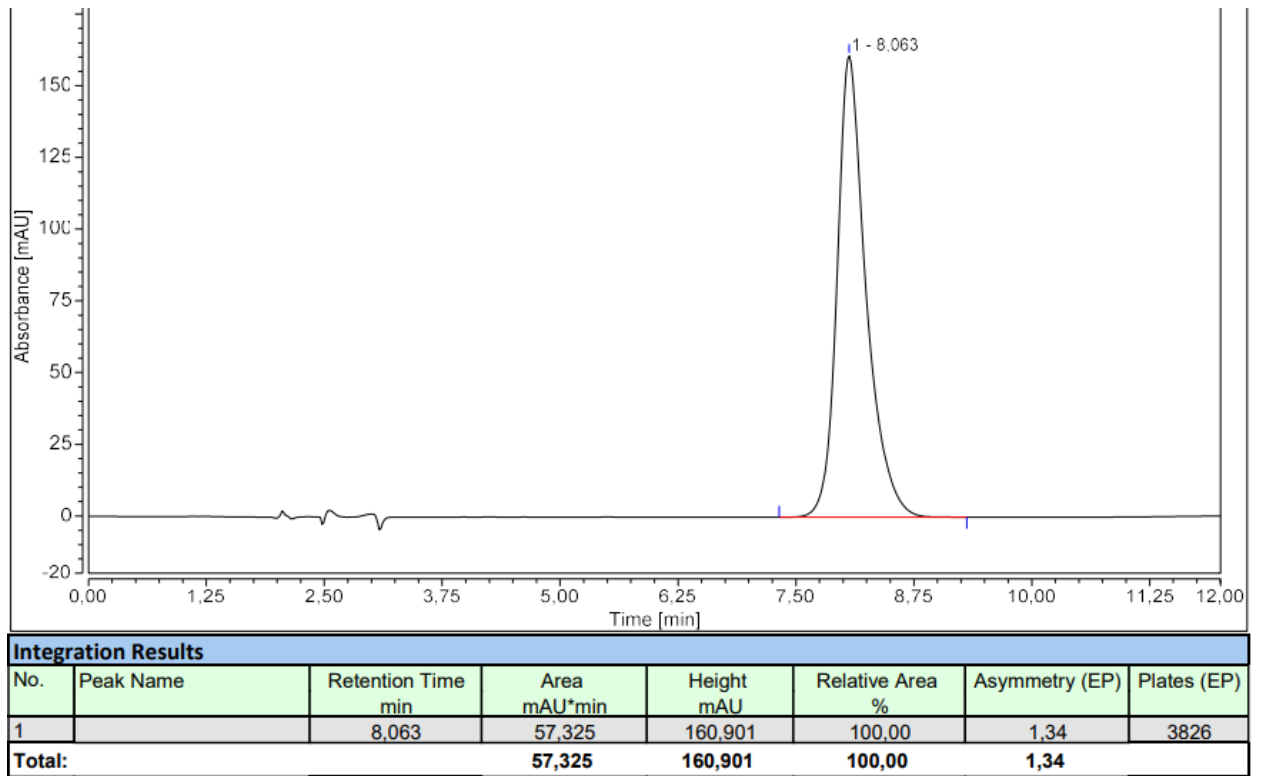
**Рис. 2.5.1.3** Хроматограми стандартного розчину



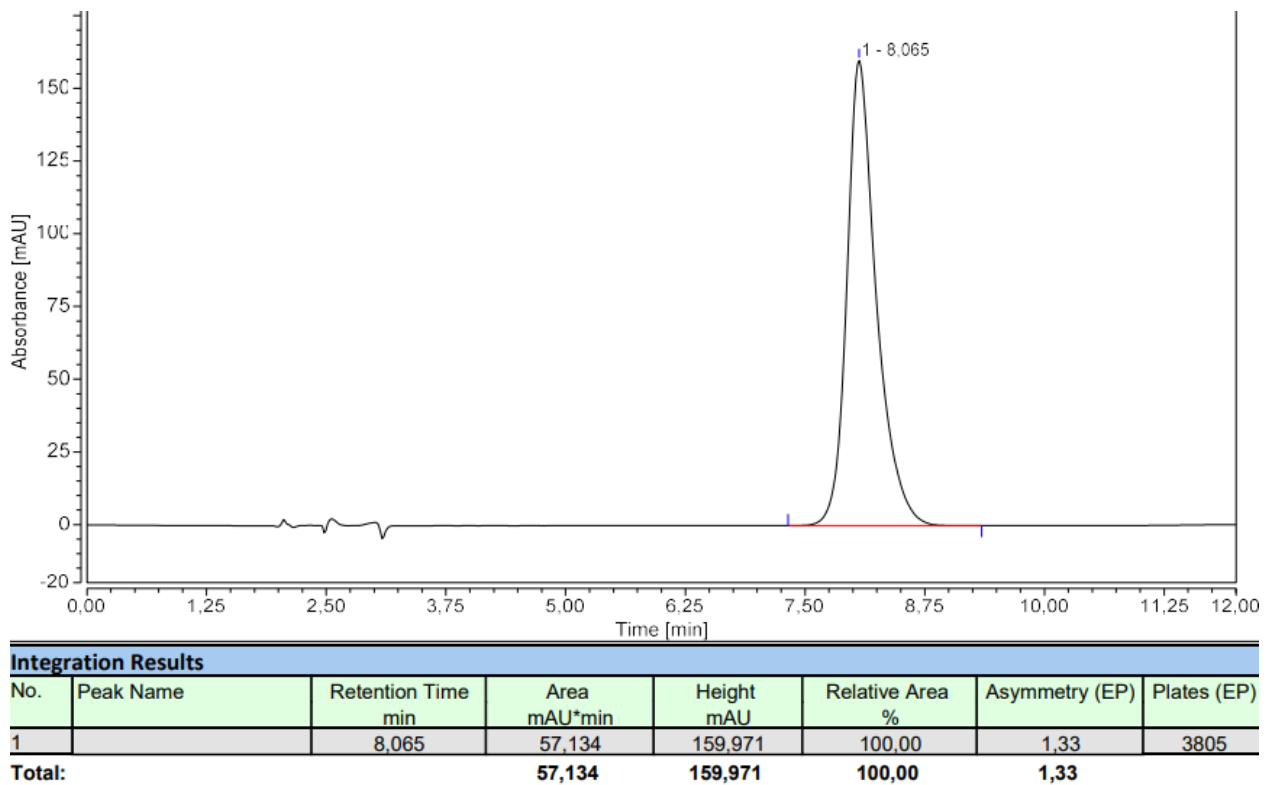
**Рис. 2.5.2.1** Хроматограми випробовуваного розчину



**Рис. 2.5.2.2** Хроматограми випробовуваного розчину



**Рис. 2.5.2.3** Хроматограми випробовуваного розчину



**Рис. 2.5.2.4** Хроматограми випробовуваного розчину

## Розділ 2.5.2 Обробка результатів «Кількісне визначення лізиноприлу»

Вміст лізиноприлу (X), в одній таблетці, в мг, обчислюють по формулі [13,14]:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot 100 \cdot 0.9185 \cdot b}{S_0 \cdot 100 \cdot 100 \cdot m} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot 0.9185 \cdot b}{S_0 \cdot 100 \cdot m}$$

Де  $S_1$  – середнє значення площ піків лізиноприлу, обчислене з хроматограм випробуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піків лізиноприлу, обчислене з хроматограм стандартного розчину;

$m_0$  – маса наважки СЗ лізиноприлу дигідрату, у мг;

$m$  - маса наважки розтертих таблеток, у мг;

$b$  - середня маса таблеток, у мг;

$P$  – вміст основної речовини в СЗ лізиноприлу дигідрату, %.

0,9185- коефіцієнт перерахунку лізиноприлу дигідрату

#### Таблиця 2.5.2.1 Вміст лізиноприлу в одній таблетці

b=	197,3	мг
P=	100	%
F =	0,9185	

	СЗ лізиноприлу дигідрату	Препарат	
		Наважка, мг	
	$m_{01}$	$m_1$	$m_2$
	22,7	400,5	400,9
	Площа піків		
№ визн.	$S_{01}$	$S_1$	$S_2$
1	57,520	55,716	57,204
2	56,392	55,639	57,325

3	55,628	55,678	57,134
	Середнє значення площ піків		
	56,513	55,678	57,221
	Вміст лізиноприлу (X) в одній таблетці в міліграмах		
		10,12	10,39
RSD, %	1,68	0,07	0,17
	СЗ лізиноприлу дигідрату	Препарат	
	Наважка, мг		
	m <sub>02</sub>	m <sub>1</sub>	m <sub>2</sub>
	22,4	400,5	400,9
	Площа піків		
№ визн.	S <sub>02</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>
1	55,336	55,716	57,204
2	55,166	55,639	57,325
3	55,171	55,678	57,134
	Середнє значення площ піків		
	55,224	55,678	57,221
	Вміст лізиноприлу (X) в одній таблетці в міліграмах		
		10,22	10,49
RSD, %	0,18		
Вміст лізиноприлу (X) в одній таблетці в міліграмах			10,31

Оскільки вміст лізиноприлу в одній таблетці становить 10.31 мг, що відповідає вимогам, 9,5-10,5 мг, можна зробити висновок, що даний зразок за показником "Кількісне визначення Лізиноприлу" відповідає вимогам.

## Розділ 2.6 Ідентифікація лізиноприлу

Відповідно до вимог ДФУ 2.2.27 на хроматограмі випробуваного розчину, отриманого в тесті "Кількісне визначення" час утримування піку лізиноприлу повинен відповідати часу утримування піку лізиноприлу на хроматограмі стандартного розчину [15].

**Таблиця 2.6 Результати ВЕРХ для розчинів лізиноприлу**

	час утримування піку лізиноприлу на хроматограмі стандартного розчину	час утримування піку лізиноприлу на хроматограмі випробуваного розчину	
1	8,060	8,068	8,072
2	8,053	8,073	8,063
3	8,065	8,068	8,065
	Середнє значення часу утримування піку лізиноприлу		
	8,059	8,070	8,067

Відносний час утримування	1,00	1,00
Точність, з якою час утримування піку лізиноприлу на хроматограмі випробуваного розчину відповідає часу утримування	0,14	0,10

піку лізиноприлу  
на хроматограмі  
стандартного  
розчину

	час утримування піку лізиноприлу на хроматограмі стандартного розчину	час утримування піку лізиноприлу на хроматограмі випробуваного розчину	
1	8,057	8,068	8,072
2	8,062	8,073	8,063
3	8,063	8,068	8,065
	Середнє значення часу утримування піку лізиноприлу		
	8,061	8,070	8,067

Відносний час  
утримування

1,00

1,00

Точність, з якою  
час утримування  
піку лізиноприлу  
на хроматограмі  
випробуваного  
розчину  
відповідає часу  
утримування  
піку лізиноприлу  
на хроматограмі  
стандартного  
розчину

0,11

0,07

Аналізуючи результати отримані методом ВЕРХ для розчинів порівняння та випробуваного розчину лізиноприлу можна зробити висновок, час утримування піку лізиноприлу відповідає часу утримування піку лізиноприлу

на хроматограмі стандартного розчину, отже, даний зразок за показником "Ідентифікація" відповідає вимогам.

## Розділ 2.6 Супровідні домішки

Приготування розчинника. Змішують очищену воду Р та метанол Р у співвідношенні 80:20.

$$V_{\text{очищена вода Р}} = 1120,0 \text{ мл}$$

$$V_{\text{метанол Р}} = 280,0 \text{ мл}$$

Приготування випробуваного розчину

До наважки порошку розтертих 20 таблеток ГЛЗ, еквівалентної 20 мг лізиноприлу безводному, додають 65 мл розчинника, витримують в ультразвуковій бані протягом 5 хв, доводять до об'єму 100,0 мл розчинником, витримують в ультразвуковій бані протягом 10 хвилин, забезпечуючи, щоб температура розчину не перевищувала кімнатну, і фільтрують через мембранний фільтр із розміром пор 0,45 мкм.

$$m_1 = 400,4 \text{ мг}$$

Розчин порівняння (а)

1 мл випробуваного розчину доводять розчинником до об'єму 100,0 мл.

Приготування 0,002 % розчину лізиноприлу дікетопіперазину

Близько 2,0 мг (точна наважка) лізиноприлу дікетопіперазину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у розчиннику, перемішують та обробляють ультразвуком протягом 15 хв. Доводять об'єм розчину розчинником до позначки та перемішують.

$$m_{\text{лізиноприлу дікетопіперазину}} = 2,11 \text{ мг}$$

Розчин порівняння (b)

Готують 0,022 % розчин лізиноприлу дигідрату (lisinopril dihydrate) та 0,0002 % лізиноприлу дікетопіперазину (lisinopril diketopiperazine) в розчиннику.

Близько 22,0 мг (точна наважка) лізиноприлу дигідрату поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у розчиннику, перемішують та обробляють



ультразвуком протягом 15 хв, додають 10 мл 0,002 % розчину лізиноприлу дикетопіперазину , доводять об'єм розчину розчинником до позначки та перемішують.

$$m_{\text{лізиноприлу дигідрату}} = 22,2 \text{ мг}$$

По 50 мкл випробуваних розчинів і розчинів порівняння, по черзі, хроматографують на рідинному хроматографі в наступних умовах.

Хроматограф	UltiMate 3000 (Dionex Thermo Scientific),
рідинний	
обладнаний	VWD-3100
детектором	
Колонка тип	LiChrospher® 100 RP-8
довжина	250 мм
діаметр	4 мм
розмір часток	5,0 мкм
Температура колонки	40 °С
Аналітична довжина	215 мм
хвили	
Швидкість рухомої фази	1,0 мл/хв
Об'єм інжектування	50 мкл
Рухома фаза	буферний розчин – метанол Р

Порядок виходу піків: розчин порівняння (b): лізиноприл, лізиноприлу дикетопіперазин

Перевірка придатності хроматографічної системи: розчин порівняння (b):

- ступінь розділення: не менше 5,0 між піками лізиноприлу та лізиноприлу дикетопіперазину.

Нормування:

- лізиноприлу дикетопіперазину: на хроматограмі випробуваного розчину площа піка лізиноприлу дикетопіперазину не має перевищувати 1,5 площі піка на хроматограмі розчину (а) (1,5 %);
- будь-яка інша домішка: на хроматограмі випробуваного розчину площа піка будь-якої іншої домішки не має перевищувати 0,3 площі в 0,3 площі на хроматограмі розчину (а) (0,3 %);
- сума будь-яких інших домішок: на хроматограмі випробуваного розчину сума площ піків будь-яких інших домішок не має перевищувати 0,6 площі основного піка на хроматограмі розчину (а) (0,6 %);
- сума домішок: не більше 2 %.

Приготування буферного розчину. 4,1 г калію фосфату однозаміщеного Р поміщають в мірну колбу місткістю 1000 мл, розчиняють у 900 мл води очищеної Р, встановлюють рН 2.0 за допомогою кислоти ортофосфатної Р. Доводять об'єм розчину водою очищеною Р до позначки і перемішують.

$m$  калію фосфату однозаміщеного Р = 8,2040 г

$v$  розчину = 2000,0 мл

рН = 2,00

Приготування рухомої фази. 1,0 г натрію 1-гексан-сульфонату Р ( $C_6H_{13}NaO_3S$ ) розчиняють у 800 мл буферного розчину, додають 200 мл метанолу Р, перемішують, фільтрують та дегазують перед використанням.

$m$  натрію 1-гексан-сульфонату Р = 2,0011 г

$V$  буферного розчину = 1600,0 мл

$V$  метанолу = 400,0 мл

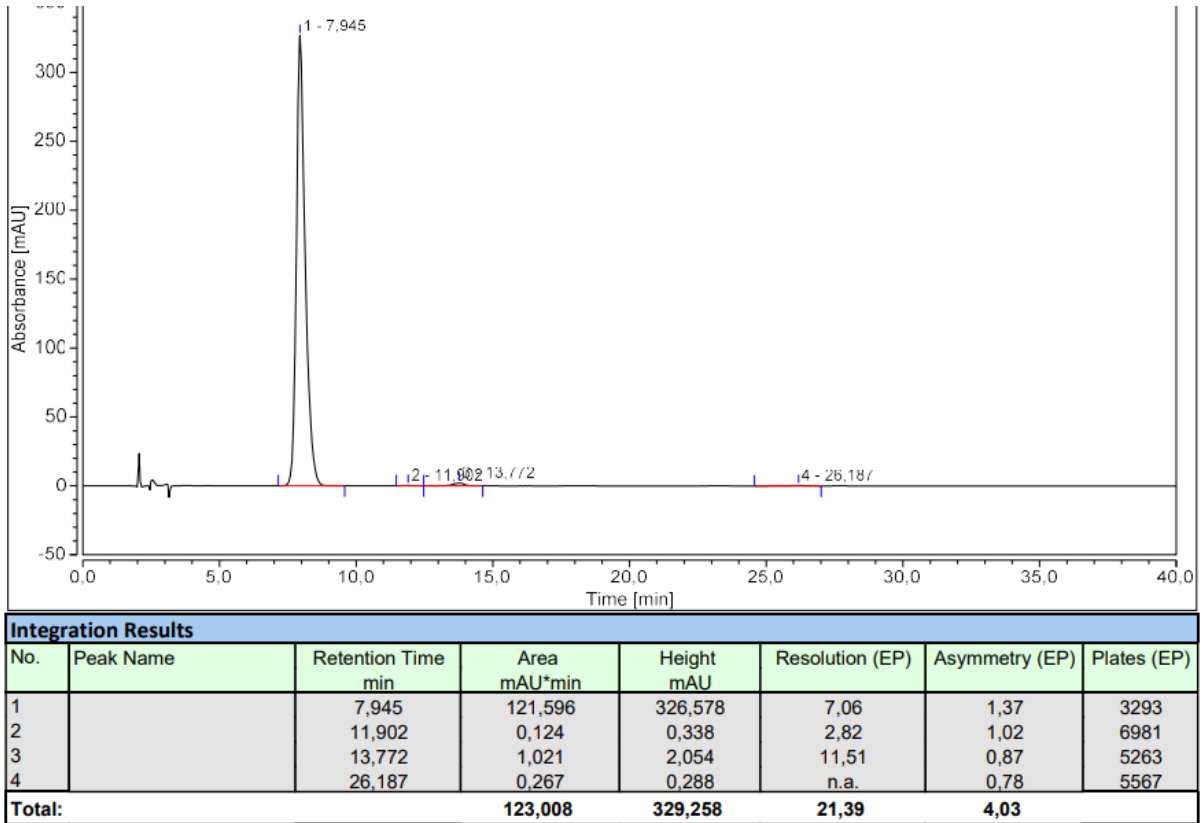


Рис. 2.6.1.1 Хроматограми розчину порівняння (b)

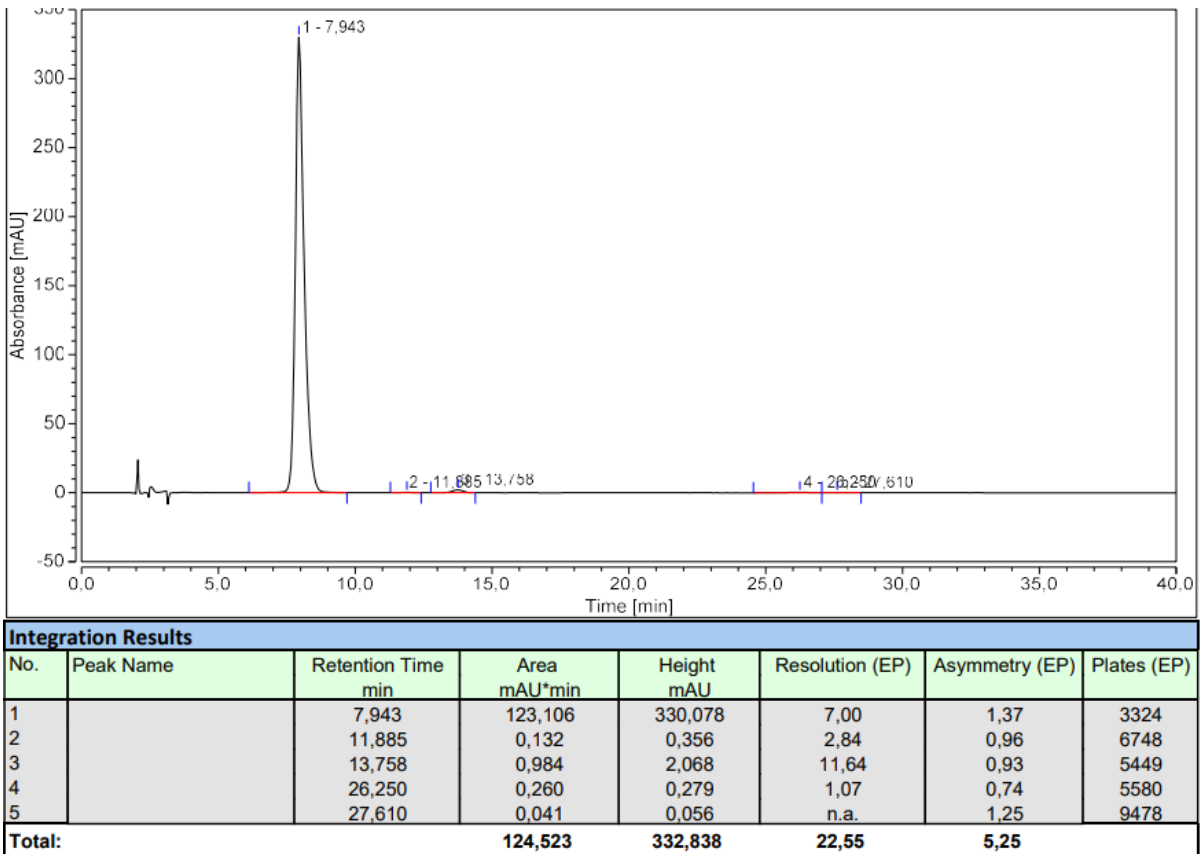


Рис. 2.6.1.2 Хроматограми розчину порівняння (b)

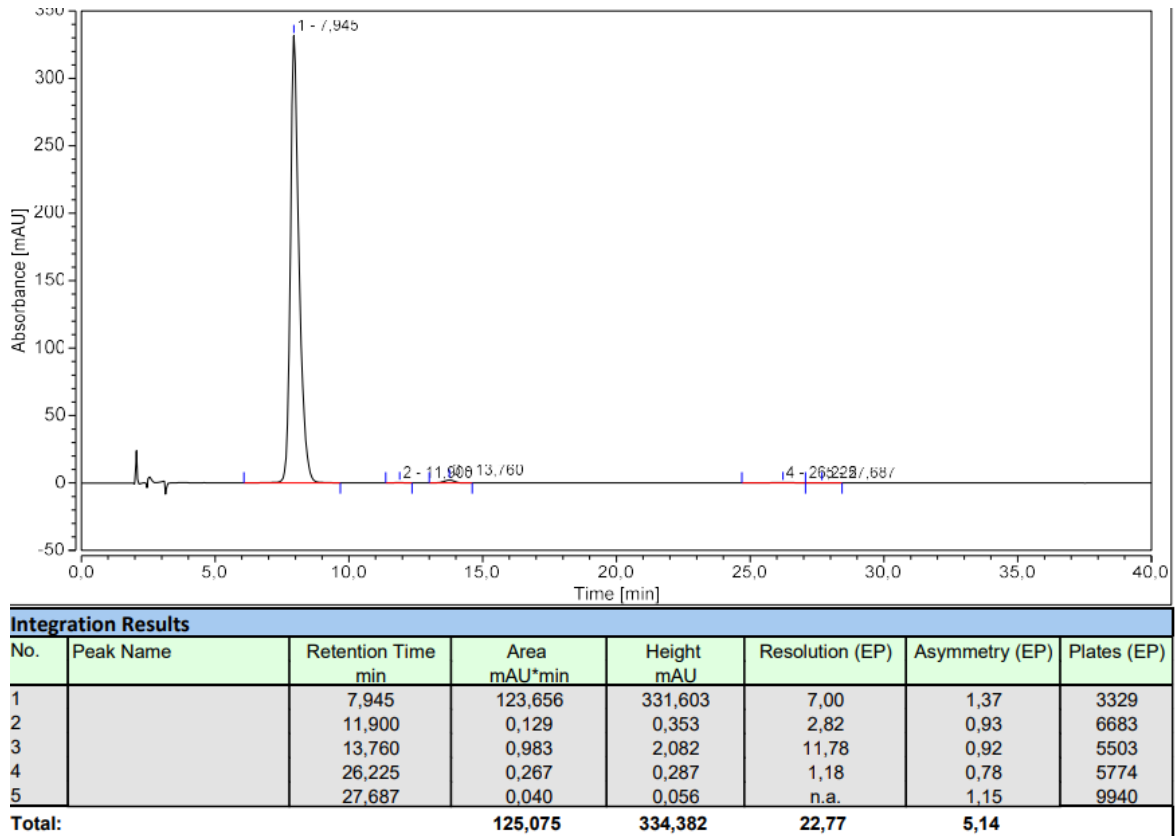


Рис. 2.6.1.3 Хроматограми розчину порівняння (b)

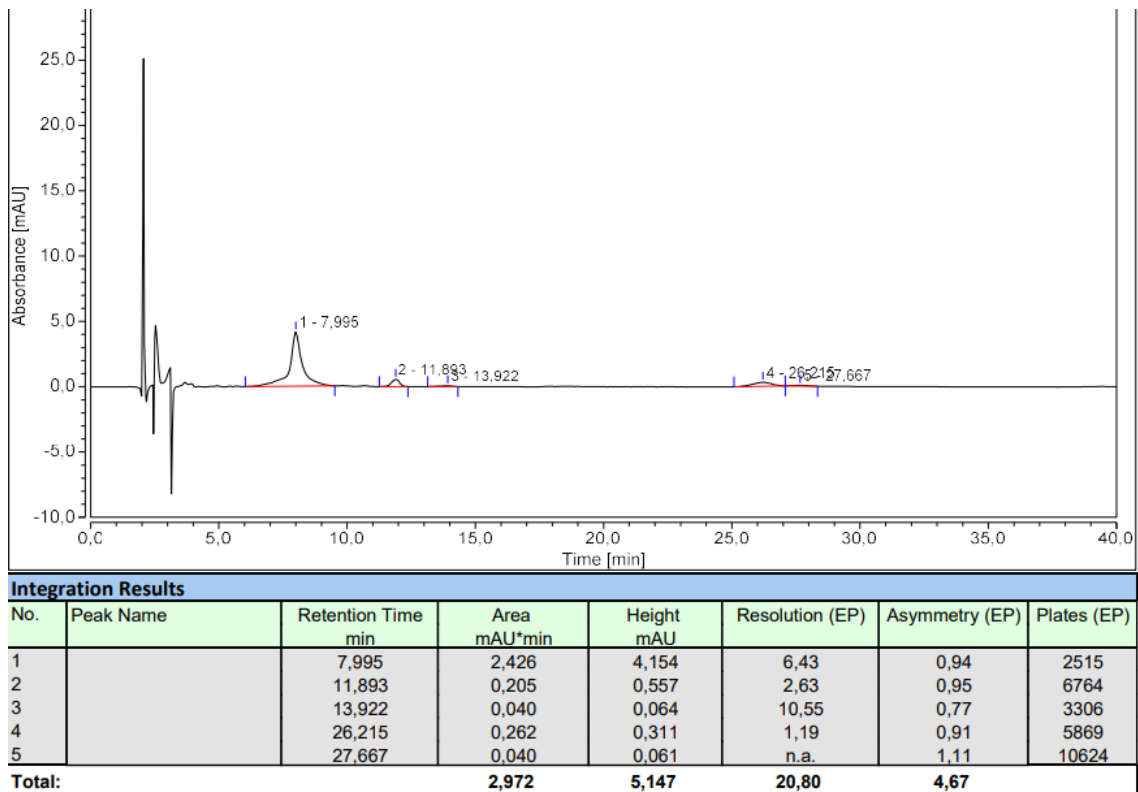


Рис. 2.6.2.1 Хроматограми розчину порівняння (a)

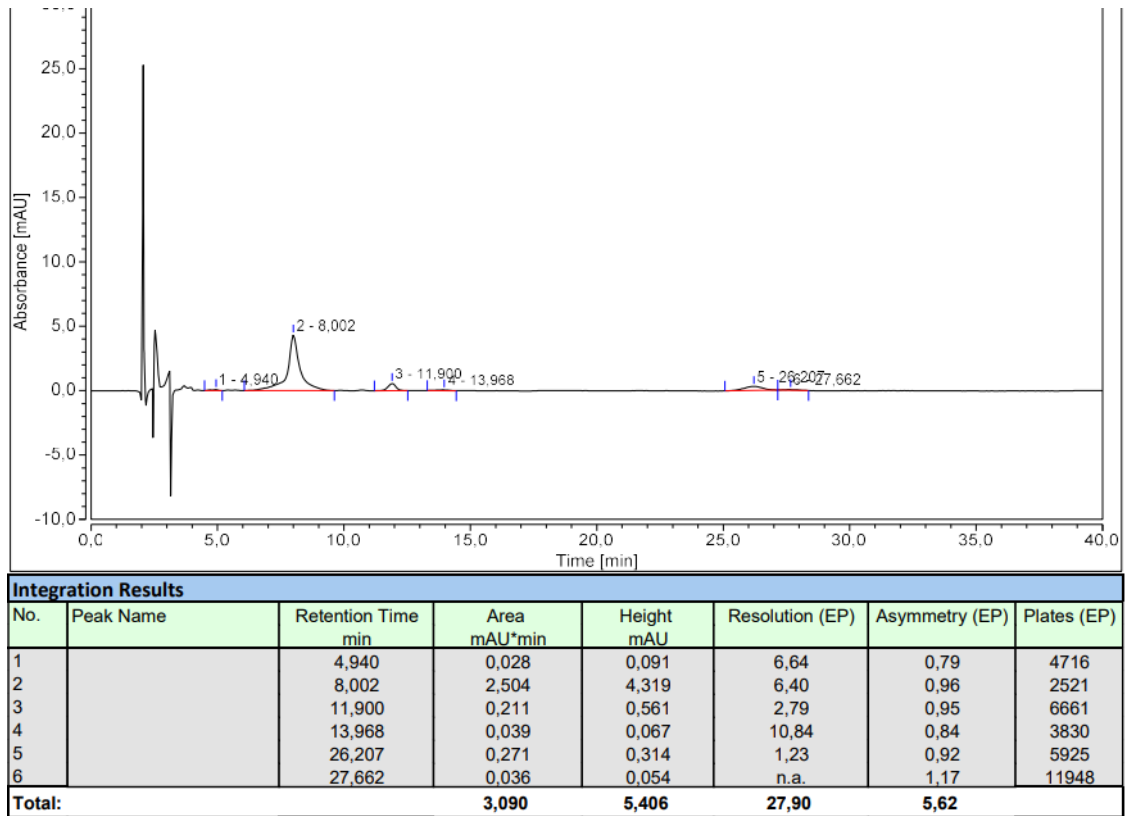


Рис. 2.6.2.2 Хроматограми розчину порівняння (а)

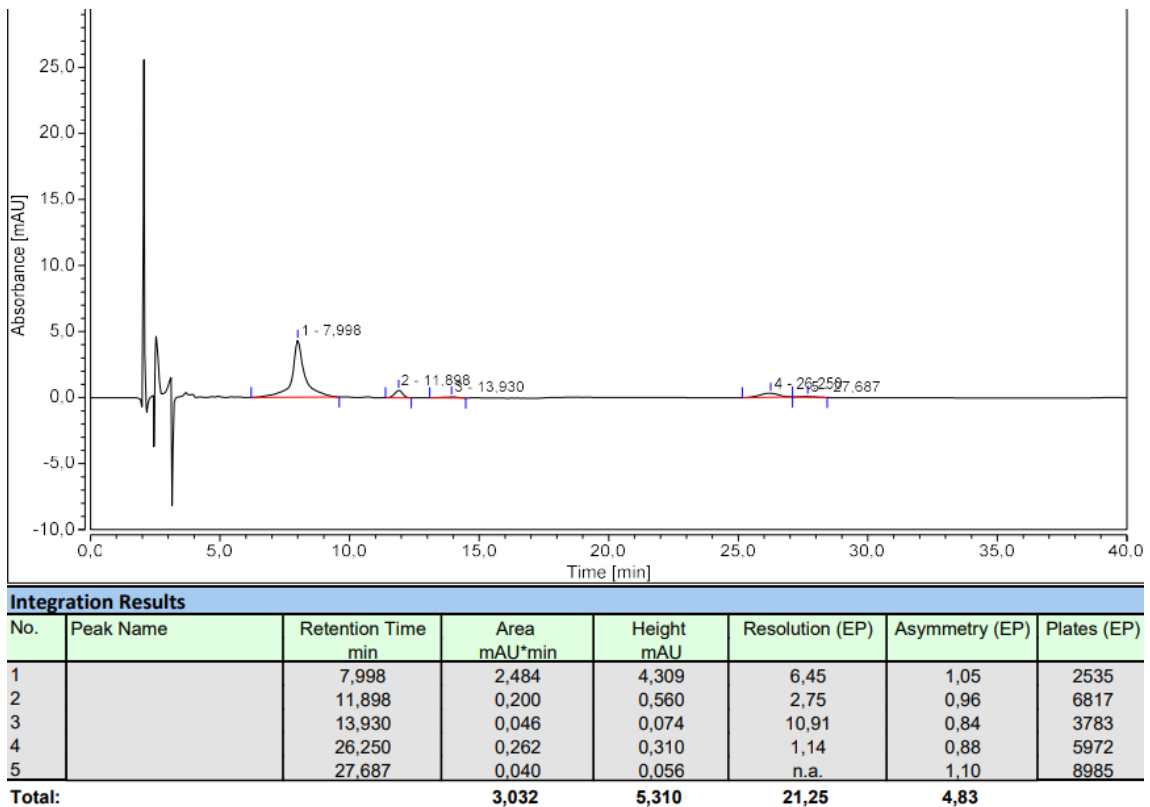


Рис. 2.6.2.3 Хроматограми розчину порівняння (а)

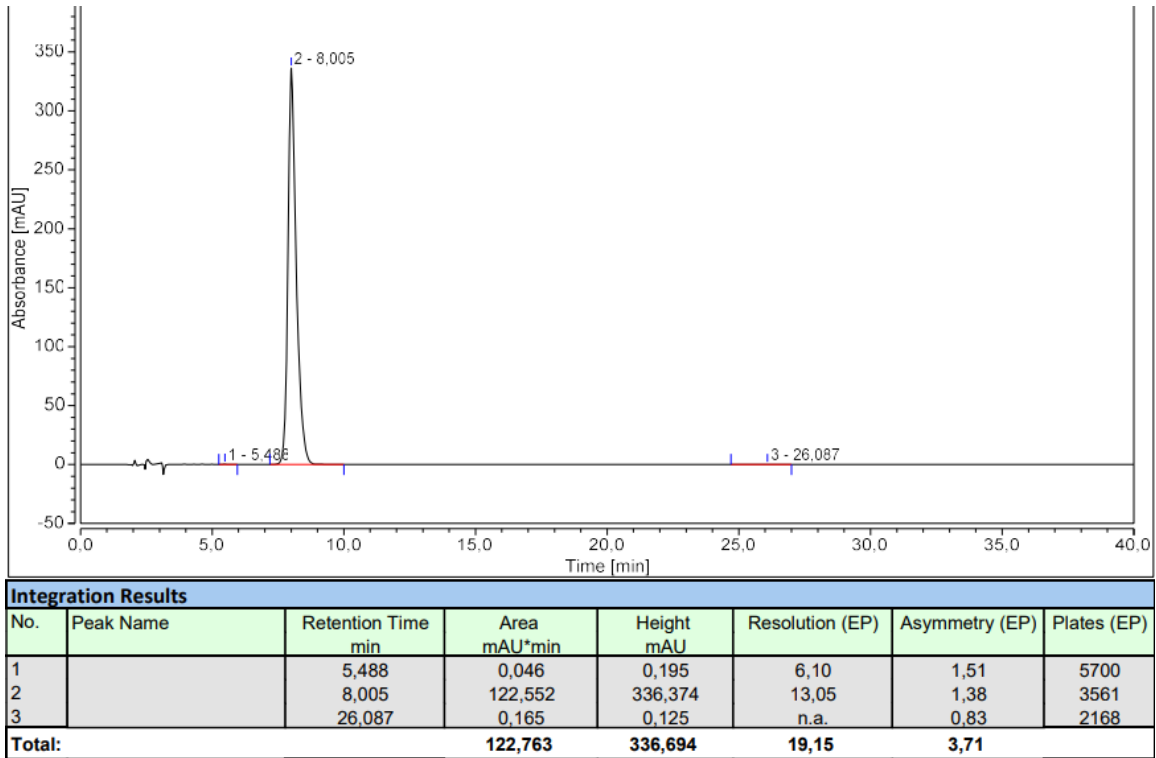


Рис. 2.6.2.3 Хроматограми розчину порівняння (а)

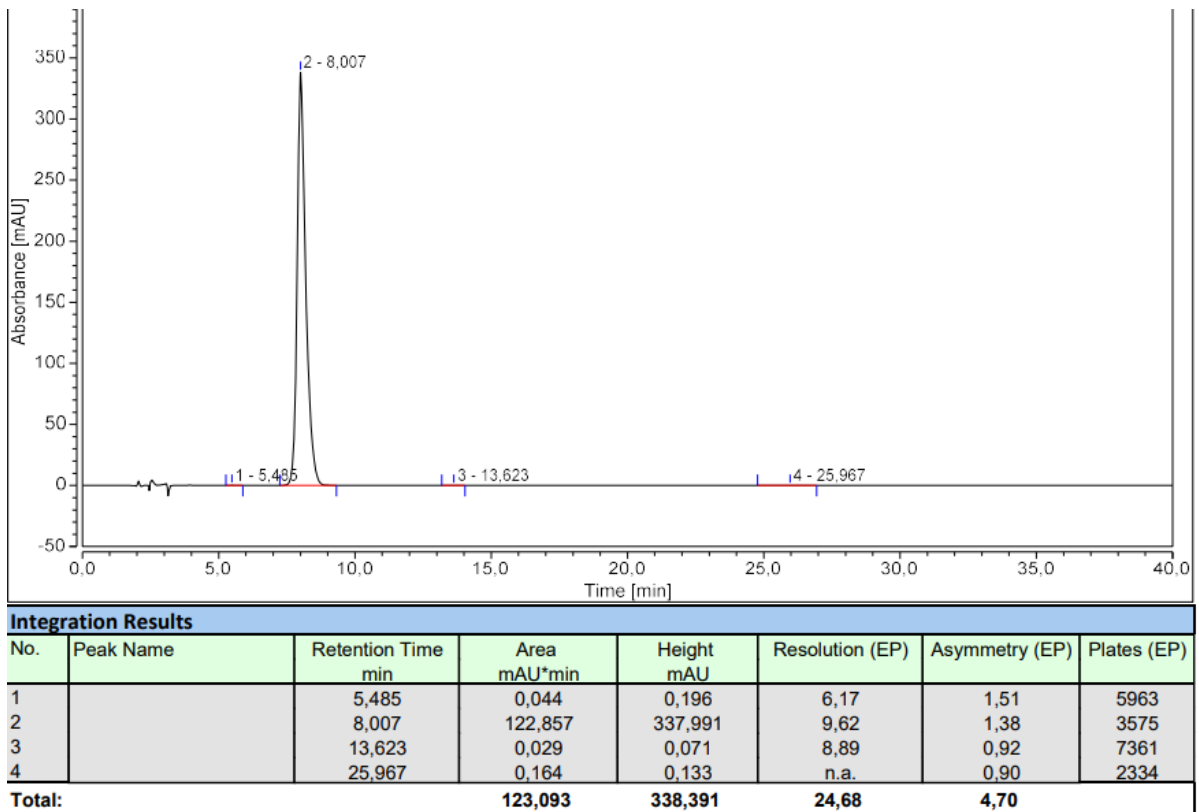


Рис. 2.6.3.4 Хроматограми випробовуваного розчину

Таблиця 2.6.1 Обробка результатів методу ВЕРХ

№ ви зн.	Площа основн ого піка на хромато грамі розчин у порівн яння (а)	Площа піку лізинопр илу дикетопі перазину на хроматог рамі випробув ального розчину	Площа піку домішки на хроматог рамі випробув ального розчину	Площа піку домішки на хроматог рамі випробув ального розчину	Площа піку домішки на хроматог рамі випробув ального розчину	Площа піку домішки на хроматог рамі випробув ального розчину	Сум а пло щ пів домі шок
1	1,314			0,049		0,107	
2	1,346	0,031	0,027	0,046		0,101	
3	1,406	0,033	0,028	0,047	0,032	0,109	
	Середн є значен ня площ						
	1,355	0,032	0,028	0,047	0,032	0,106	0,21 3
1 *	2,033						
2*	0,407						
3*	0,813						
2 %	2,710						

1\* - 1,5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а)

2\*- 0,3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а)

3\* - 0,6 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а)

Аналізуючи результати хроматографічного аналізу можна зробити висновок, даний зразок за показником "Супровідні домішки" відповідає вимогам.

### **Розділ 3. Результати та їх обговорення**

#### **3.1 Об'єм інжекції**

Вибір об'єму інжекції (ін'єкційного об'єму) [15] визначається декількома факторами, і його вплив на результати аналізу може залежати від конкретних умов дослідження. При виборі об'єму інжекції необхідно:

визначити оптимальний об'єм інжекції, який забезпечить вимірювання сигналу в межах лінійного діапазону детектор;

якщо концентрація зразка велика, менший об'єм інжекції може бути достатнім для забезпечення точних результатів;

великий об'єм інжекції може впливати на роздільну здатність, особливо при високих концентраціях аналіту;

якщо зразок нестабільний, менший об'єм ін'єкції може допомогти зменшити вплив взаємодії з розчинником чи іншими факторами;

більший об'єм ін'єкції може збільшити час аналізу, але може також підвищити сигнал і поліпшити детектабельність.

В ДФУ об'єм інжекції для методу ВЕРХ становить 20 мкл. Щоб визначити оптимальний об'єм ін'єкції, нами було проведено пробні інжекції з різними об'ємами та оцінено їх вплив на чутливість та роздільну здатність хроматографічної системи. Найвища чутливість методу та висока роздільна здатність нами були зафіксовані при об'ємі інжектування 50 мкл.

#### **3.2 Валідація методу ВЕРХ**

Оскільки нами було змінено склад рухомої фази для ідентифікації та кількісного складу таблеток лізиноприлу методом ВЕРХ, необхідно експериментальним шляхом довести придатність методики та відповідність вимогам статті «Таблетки» ДФУ. Тобто провести валідацію методики [16-18].



Оскільки фармакопейний метод аналізу може бути замінений альтернативним за умови, що отримані результати будуть еквівалентними.

Дослідження специфічності. Для підтвердження специфічності розробленої методики ВЕРХ нами було порівняно отримані хроматограми для випробовуваного розчину лізиноприлу, розчинів порівняння та стандартного розчину. Час утримування піку лізиноприлу відповідає часу утримування піку лізиноприлу див. рис. 2.5.2. на хроматограмі стандартного розчину див. рис. 2.5.1. На основі проведеного аналізу результатів дослідження можна зробити висновок, що цей метод є специфічним. Крім того, отримані нами результати дослідження кількісного вмісту лізиноприлу відповідають наведеній масі основної речовини в інструкції до медичного застосування, дана методика може вважатись специфічною.

Дослідження збіжності. Для підтвердження точності методики нами було проведено ряд хроматографічних досліджень див. рис. 2.5.2.1- 2.5.2.4, без зміни умов вимірювань на різних рівнях концентрації.

Дослідження лінійності. Провели калібрування зразка у різних концентраціях для визначення лінійного діапазону та коефіцієнта кореляції.

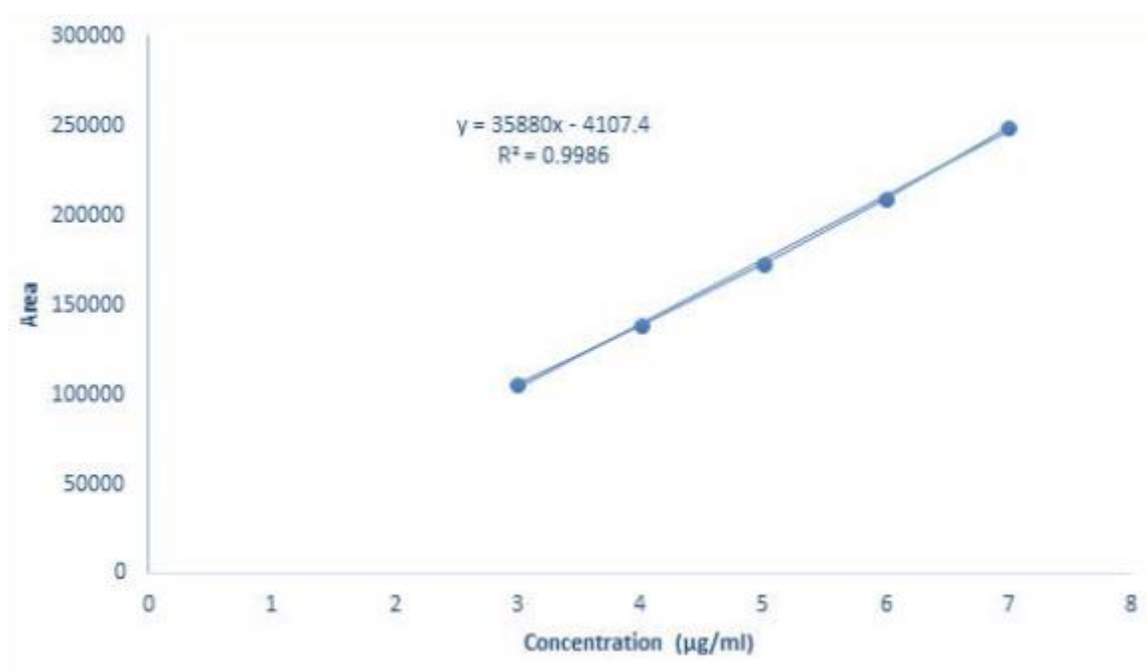


Рис. 3.2.1 Залежність площі піку від концентрації лізиноприлу в зразку

Рівняння лінійної функції  $y = 35880x + 4107.4$

$R^2 = 0,9986$  коефіцієнт кореляції відповідає вимогам ДФУ

Дослідження робочого діапазону

Визначили робочий діапазон для нових умов аналізу (див. табл. 2.5.2.1).

Дослідили точність, з якою час утримування піку лізиноприлу на хроматограмі випробуваного розчину відповідає часу утримування піку лізиноприлу на хроматограмі стандартного розчину

Дослідження робочої стабільності

Визначили стабільність результатів аналізу протягом тривалого періоду для нових умов (див. рис. 2.5.2.1- 2.5.2.4,).

Отже, запропонована в нашій роботі методика відповідає вимогам ДФУ і задовольняє всім розрахунковим критеріям.

## ВИСНОВКИ

1. Проведено літературний пошук по застосуванню лізіноприлу, його фармакологічним властивостям та механізму дії, метаболізму, зроблено аналіз отриманої інформації.
2. Проведено контроль якості таблеток з діючою речовиною лізіноприлу дегідрату відповідно до вимог ДФУ. На основі отриманих результатів дослідження можна зробити висновок, що досліджуваний нами ЛЗ повністю відповідає вимогам ДФУ.
3. На основі отриманих результатів при проведенні інжекції з різними об'ємами інжекції, досліджуючи їх вплив на чутливість та роздільну здатність хроматографічної системи, можна зробити висновок, що найкраща чутливість методу та висока роздільна здатність системи спостерігається при об'ємі інжектування 50 мкл (в ДФУ 20 мкл).
4. Для ідентифікації та кількісного визначення лізіноприлу в таблетках методом ВЕРХ запропоновано новий склад рухомої фази. На відміну від фармакопейного методу нами було використано рухому фазу для ВЕРХ складу: буферний розчин рН=2 Р - метанол Р у співвідношенні 800:200. Запропонований нами склад рухомої фази здешевлює метод ВЕРХ вдвічі.
5. Розроблена в нашій роботі методика валідована за деякими показниками: «специфічність», «правильність», «лінійність», «робочий діапазон», «робоча стабільність».
5. Запропанована нами методика може бути використана для ідентифікації та кількісного визначення лізіноприлу в твердих лікарських формах методом ВЕРХ.
6. Результати проведеної нами роботи були представлені на Всеукраїнській науково-практичній конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2023» (Додаток 2).

## ДОДАТКИ

## Додаток 1. Витяг з Державної Фармакопеї України

Лізиноприлу таблетки

## ЛІЗИНОПРИЛУ ТАБЛЕТКИ

## Lisinopriili tabulettae

## LISINOPRIL TABLETS

Лізиноприлу таблетки містять лізиноприлу дигідрат.

Лікарський засіб має відповідати вимогам загальної статті «Таблетки» та наведеним нижче вимогам.

Вміст лізиноприлу безводного ( $C_{21}H_{26}N_2O_5$ ) в таблетці. Не менше 92.5 % і не більше 105.0 % від номінального вмісту.

## ІДЕНТИФІКАЦІЯ

А. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

Випробовуваний розчин. До навочки порошку таблеток, еквівалентної 10 мг лізиноприлу безводного, додають 2 мл води Р, струшують, додають 8 мл метанолу Р.

Розчин порівняння. Готують розчин ФСЗ лізиноприлу дигідрату або lisinopriil dihydrate ВРСRS у суміші вода Р – метанол Р (20:80) з концентрацією 1.1 мг/мл лізиноприлу дигідрату.

Пластика: ТШХ-пластика із шаром силкагелю GF<sub>254</sub> Р. Перед використанням пластинку промивають метанолом Р і сушать на повітрі.

Рухома фаза: оцтова кислота льодяна Р – бутанол Р – етилацетат Р – вода Р (25:25:25:25).

Нанесення: 20 мкл.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 15 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі.

Виявлення: пластинку обприскують розчином 2 г/л нізгідрину Р в етанолі Р і нагрівають при температурі 105 °С протягом 10 хв; переглядають при денному світлі.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявитися основна пляма на рівні основної плями на хроматограмі розчину порівняння, відповідна їй за розміром і забарвленням.

В. Переглядають хроматограми, одержані при кількісному визначенні.

Результати: на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піка має відповідати часу утримування основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а).

## ВИПРОБУВАННЯ

Розчинення (2.9.3).

Середовище розчинення: 0.1 М розчин хлористоводневої кислоти; 900 мл.

Обладнання: прилад 2, швидкість обертання – 50 об/хв.

Час розчинення: 30 хв.

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29) в умовах, описаних у випробуванні «Супровідні домішки».

Випробовуваний розчин. Використовують фільтрат або готують розведенням аликвоти фільтрату 0.1 М розчином хлористоводневої кислоти до одержання розчину з очікуваною концентрацією лізиноприлу безводного, близькою до концентрації розчину порівняння.

Розчин порівняння. Готують розчин ФСЗ лізиноприлу дигідрату в 0.1 М розчині хлористоводневої кислоти з підхожою концентрацією лізиноприлу безводного.

Нормування: не менше 85 % (Q) від номінального вмісту  $C_{21}H_{26}N_2O_5$ .

Однорічність дозованих одиниць (2.9.40). Витримують вимоги.

Супровідні домішки. Рідинна хроматографія (2.2.29).

Випробовуваний розчин. До навочки порошку таблеток, еквівалентної 20 мг лізиноприлу безводного, додають суміш метанол Р – вода Р (1:4), витримують в ультразвуковій бані протягом 5 хв, доводять сумішню метанол Р – вода Р (1:4) до об'єму 100.0 мл, витримують в ультразвуковій бані протягом 10 хв, забезпечуючи, щоб температура розчину не перевищувала кімнатну, і фільтрують крізь мембранний фільтр із діаметром пор 0.45 мкм.

Розчин порівняння (а). Готують розчин з концентрацією 0.003 мг/мл lisinopriil diketopiperazine ВРСRS у суміші метанол Р – вода Р (1:4).

Розчин порівняння (b). 1.0 мл випробовуваного розчину доводять сумішню метанол Р – вода Р (1:4) до об'єму 100.0 мл.

Розчин порівняння (c). 1.0 мл розчину порівняння (b) доводять сумішню метанол Р – вода Р (1:4) до об'єму 10.0 мл.

Розчин порівняння (d). Готують розчин, що містить 0.22 мг/мл ФСЗ лізиноприлу дигідрату або lisinopriil dihydrate ВРСRS і 0.002 мг/мл lisinopriil diketopiperazine ВРСRS у суміші метанол Р – вода Р (1:4).

Колонка:

– розмір: 0.20 м × 4.6 мм;

– рухома фаза: силкагель для хроматографії октил-силісільний Р (10 мкм);

– температура: 40 °С.

### Лозартану таблетки, вкриті оболонкою

**Рухлива фаза:** ацетонітрил *P* – розчин 4.08 г/л калію дигідрофосфату безводного *P*, рН якого попередньо доведено до 2.0 фосфорою кислотою *P*, що містить 1.25 г/л натрію гексансульфонату *P*, (200:800).

**Швидкість рухомої фази:** 1.0 мл/хв.

**Детектування:** спектрофотометрично за довжини хвилі 215 нм.

**Інжекція:** 20 мкл.

**Придатність хроматографічної системи:**

- **ступінь розділення:** не менше 5.0 між піками лізиноприлу та лізиноприлу дикетопіперазину на хроматограмі розчину порівняння (d);
- **в'їтшення «сигнал/шум»:** не менше 10 для піка лізиноприлу на хроматограмі розчину порівняння (c).

**Нормування:**

- **лізиноприлу дикетопіперазин:** на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка лізиноприлу дикетопіперазину не має перевищувати площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (a) (1.5 %);
- **будь-яка інша домішка:** на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка будь-якої іншої домішки не має перевищувати 0.3 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.3 %);
- **сума будь-яких інших домішок:** на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ піків будь-яких інших домішок не має перевищувати 0.6 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (0.6 %);
- **сума домішок:** не більше 2.0 %;
- **не враховують:** піки, площа яких не перевищує площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (c) (0.1 %).

### КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Рідина хроматографія (2.2.29) в умовах, описаних у випробуванні «Супровідні домішки».

**Випробовуваний розчин.** До 10 таблеток додають суміш метанол *P* – вода *P* (1:4), витримують в ультразвуковій бані протягом 5 хв, доводять сумішню метанол *P* – вода *P* (1:4) до підходячого об'єму, витримують в ультразвуковій бані протягом 10 хв, забезпечуючи, щоб температура розчину не перевищувала кімнатну, і фільтрують крізь мембранний фільтр із діаметром пор 0.45 мкм. Аліквоту фільтрату розводять сумішню метанол *P* – вода *P* (1:4) до одержання розчину з концентрацією 0.2 мг/мл лізиноприлу безводного.

**Розчин порівняння (a).** Готують розчин з концентрацією 0.22 мг/мл ФСЗ лізиноприлу дигідрату або lisinopril dihydrate BPCRS у суміші метанол *P* – вода *P* (1:4).

**Розчин порівняння (b).** Готують, як зазначено у розділі «Супровідні домішки» для розчину порівняння (d).

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (b).

– **ступінь розділення:** не менше 5.0 між піками лізиноприлу та лізиноприлу дикетопіперазину.

Розраховують вміст  $C_{21}H_{31}N_3O_5$  в таблетці виходячи із заявленого вмісту  $C_{21}H_{31}N_3O_5$  у ФСЗ лізиноприлу дигідрату або lisinopril dihydrate BPCRS.

### ДОМІШКИ

Домішки, що нормуються цією монографією включають домішки C і D, які описані в монографії Lisinopril Dihydrate Європейської Фармакопеї.

*Монографію розроблено на основі монографії Lisinopril Tablets Британської Фармакопеї.*

## ЛОЗАРТАНУ ТАБЛЕТКИ, ВКРИТІ ОБОЛОНКОЮ

### Lozartani tabulettae obductae

#### LOSARTAN TABLETS COATED

Лозартану таблетки, вкриті оболонкою, містять лозартан калію.

*Лікарський засіб має відповідати вимогам загальної статті «Таблетки» та наведеним нижче вимогам.*

**Вміст лозартану калію** ( $C_{22}H_{22}ClKN_3O$ ). Не менше 95.0 % і не більше 105.0 % від номінального вмісту

#### ІДЕНТИФІКАЦІЯ

**A.** Абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області (2.2.24).

**Підготування зразка:** навіжку порошку таблеток, еквівалентну 0.1 г лозартану калію, струшують з 25 мл ацетону *P* протягом 15 хв і фільтрують. Фільтрат упарюють насухо в потоці азоту *P*.

**Відповідність:** спектру ФСЗ лозартану калію.

**B.** Навіжку порошку таблеток, еквівалентну 0.2 г лозартану калію, струшують з 5 мл води *P* і фільтрують крізь мембранний фільтр із діаметром пор 0.45 мкм 1.0 мл фільтрату дає реакцію (b) на калій (2.3.1).

## Додаток 2.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Діюче вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2014.
2. <https://compendium.com.ua/uk/>
3. Фармацевтична хімія: Підручник. Ред. П.О. Безуглий. – Вінниця: Нова Книга, 2008 – 560с.
4. Фармацевтична хімія : підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. іфармац. ф-тів вищ. мед. для студентів вищ. фармац. навч. закл. III-IVрівніакредитації / за заг. ред. проф. П. О. Безуглого. – 3-тє вид., випр., доопр. – Вінниця: Нова Книга, 2017. – 456 с.
5. Фармакологія : підручник для студ. мед. ф-тів / Чекман І. С., Горчакова Н. О., Казак Л. І. [та ін.] ; за ред. проф. І. С. Чекмана. – Вид. 4-те. – Вінниця : Нова Книга, 2017. – 784 с. ISBN 978-966-382-603-5
6. Фармакологія з основами патології / Колесник Ю.М.,Чекман І.С., Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Нагорна О.О., Бухтіярова Н.В., Моргунцова С.А., Зайченко Г.В. : підручник. Вінниця: Нова книга, 2021. – 572 с.
7. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих навчальних закладів медичної освіти/Беленічев І.Ф., Горчакова Н.О., Бухтіярова Н.В, Самура Т.А., Бухтіярова Т.А., Нагорна О.О., Моргунцова С.А., Єгоров А.А., Риженко О.В., Тихоновський О.В. Запоріжський державний медичний Університет. Вінниця: Нова книга, 2021. – 360 с.
8. Фармакологія. Підручник для медичних і стоматологічного факультетів Вищих медичних навчальних закладів освіти. І.С.Чекман, В.М.Бобирьов, В.В.Кресюн, В.В.Годован, Н.О.Горчакова, Л.І.Казак, Т.В.Кава, Г.Ю.Островська Т.А.Петрова, Л.М.Рябушко Вінниця: Нова книга, 2020. – 472
9. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. /П. О. Безуглий [та ін.] ; за заг. ред. В. А. Георгіянци. – Харків : НФаУ : Золотісторінки, 2013. – 552 с.

10. Довідник еквівалентності лікарських засобів Rx index Спеціалізоване медичне видання / за ред І.А. Зупанця, В.П. Черних 4 вид. Перероблене К.: Фармацевт практик- 2020. – 2033 с.
11. Буссі Хуан. (2007). Високопродуктивна рідинна хроматографія. [PDF]. Отримано з: [fing.edu.uv](http://fing.edu.uv).
12. Вікіпедія. (2019). Високоефективна рідинна хроматографія. Відновлено з: [en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org)
13. Кларк Джим. (2007). Високоефективна рідинна хроматографія. Отримано з: [chemguide.co.uk](http://chemguide.co.uk)
14. Матвій Баркович. (05 грудня 2019 р.). Високоефективна рідинна хроматографія. Хімія LibreTexts. Відновлено з: [chem.libretexts.org](http://chem.libretexts.org)
15. Г.П. Томас. (15 квітня 2013 р.). Високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) - методи, переваги та застосування. Отримано з: [azom.com](http://azom.com)
16. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е видання. Харків : РІРЕГ, 2001. С.58 – 67. Доповнення 1. 2004. С. 2 – 4.
17. Георгіянц В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянц. О.А. Євтіфєєва. *Фармацевтичний часопис*. 2007. №2. С.13 – 18.
18. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1662/validaciya-analitichnix-metodik-i-viprobuvan>



## SUMMARY

**Tatyana Illyashyk**

**Topic:** “Modification of the method of identification and quantitation of lisinopril dehydrate in finished medicinal form”

**Department of analytical, physical and colloid chemistry**

**Scientific supervisor:** Olena Kostyrko

**Keywords:** lisinopril dehydrate, method of high-performance liquid chromatography (HPLC), spectrophotometric detector

**Introduction.** Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors effectively lower blood pressure (BP) by affecting renal regulation of BP. Lisinopril belongs to the group of hydrophilic ACE inhibitors. Indications for the use of lisinopril: arterial hypertension, both mono- and combined therapy; myocardial infarction; heart failure as adjunctive therapy; postinfarction period and diabetic nephropathy. In addition to a direct decrease in blood pressure, lisinopril reduces albuminuria due to changes in the histology and hemodynamics of the glomerular apparatus of the kidneys. Today, ACE inhibitors are the most effective antihypertensive drugs.

**Materials and methods.** The object of the study was tablets with the active ingredient lisinopril dihydrate. For the experimental determination of lisinopril dihydrate, the following was carried out: identification by the method of thin-layer chromatography, dissolution test. Lisinopril dihydrate and accompanying impurities were identified and quantified by high-performance liquid chromatography.

**Results.** For full quality control, we made the following definitions: the "Description" indicator of the DFU, Art. "Pills"; "Average mass" and "Mass homogeneity" of DFU (2.9.5); "Decomposition" of the SFU (2.9.1); "Loss in mass during drying" DFU (2.2.32); "Dissolution" of the SFU (2.9.3). According to the requirements of DFU (2.2.29) for the identification and quantification of lisinopril dihydrate in tablets, there is a method of high-performance liquid chromatography (HPLC). Mobile phase: acetonitrile R-solution of 4.08 g/l potassium dihydrogen phosphate anhydrous R, the pH of which was previously adjusted to 2.0 with

phosphoric acid R containing 1.25 g/l sodium hexanesulfonate R, (200:800). In our work, we replaced acetonitrile with methanol. In the HPLC method, the retention time of the peak of the tested solution was compared with the peaks on the chromatograms of the reference solutions. On the chromatogram of the tested solution obtained in the "Quantitative determination" test, the average retention time of the lisinopril peak is 8.067 min, the result corresponds to the average retention time of the lisinopril peak on the chromatogram of the standard solution - 8.061 min. The peak area of lisinopril dihydrate was measured on the chromatograms of the tested solutions and reference solutions to calculate the content of lisinopril dihydrate in the preparation. According to calculations, the content of lisinopril dihydrate in one tablet is 10.31 mg.

Thin-layer chromatography (TLC) was used to identify lisinopril dihydrate. On the TLC of DFU (2.2.27) of the tested solution, a main spot is detected at the level of the main spot on the chromatogram of the comparison solution of SZ lisinopril dihydrate corresponding to it in size and color.

According to the obtained data, it can be concluded that the drug meets the requirements of the Federal Drug Administration.

**Conclusion.** Complete quality control of tablets with the active ingredient lisinopril dihydrate was carried out. Using the HPLC method, lisinopril dihydrate was identified and quantified, and the presence and content of excipients were determined. The HPLC method was modified and validated