

**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 ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТУ В  
ТАБЛЕТКАХ»**

Виконала: здобувач вищої освіти 5 курсу,  
групи 98Ф1Б

напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»  
освітня програма «Фармація»

Йова Валерія Геннадіївна

Керівник: кандидат хімічних наук, доцентка

Костирко Олена Олегівна

Рецензент: кандидат фармацевтичних наук, доцентка

Афанасенко Ольга Вікторівна

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
Розділ 1. Еналаприлу таблетки.....	6
1.1. Застосування ЛЗ з діючою речовиною еналаприлу малеат .....	6
1.2 Контроль якості таблеток еналаприлу .....	7
Розділ 2. Експериментальна частина .....	9
2.1 Визначення середньої маси та однорідності маси.....	9
2.2 Визначення показника «Втрата в масі при висушуванні». ....	10
2.3.1 Кількісне визначення еналаприлу малеату. ....	10
2.3.2 Обробка результатів дослідження «Кількісне визначення» .....	15
2.4 Ідентифікація еналаприлу малеату .....	17
Розділ 3. Результати та їх обговорення .....	34
3.1 Ідентифікація хімічних сполук методом ВЕРХ .....	34
3.2 Валідація .....	34
ВИСНОВКИ .....	<b>Ошибка! Закладка не определена.</b>
ДОДАТКИ .....	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	41
SUMMARY .....	43

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВЕТШХ - високоефективна тонкошарова хроматографія

ВЕРХ - високоефективна рідинна хроматографія

ДФУ – Державна фармакопея України

ФСЗ – Фармакопейні стандартні зразки

СЗ- стандартний зразок

мг – міліграм

мл – мілілітр

С<sup>0</sup> – градуси Цельсія

## ВСТУП

Актуальність пошуку нових методик ідентифікації та визначення кількісного вмісту еналаприлу малеату в твердій лікарській формі може бути обумовлена декількома факторами:

1. Розширення асортименту препаратів. З розвитком фармацевтичної промисловості з'являються нові форми випуску лікарських засобів. При цьому важливо розробляти нові методики для ідентифікації та визначення активних речовин у нових твердих лікарських формах.
2. Розробка нових методик може допомогти оптимізувати процес виробництва та контролю якості, забезпечуючи високу якість продукції.
3. Пошук нових методик дозволяє виявляти непередбачувані домішки та забезпечувати стабільність кількісного вмісту активних речовин протягом тривалого терміну зберігання.
4. Вдосконалені методики можуть призводити до зменшення витрат на виробництво та контроль якості, що є важливим фактором для фармацевтичних компаній.
5. Зміни в попиті споживачів та конкурентній обстановці можуть вимагати швидкої реакції виробників на ринку, включаючи розробку нових методик для покращення своїх продуктів

У зв'язку з цим, пошук і впровадження нових методик для ідентифікації та визначення кількісного вмісту еналаприлу малеату в твердій лікарській формі є важливим завданням для фармацевтичних досліджень та виробництва. *Актуальність теми.* Пошук нових методик ідентифікації та визначення кількісного вмісту еналаприлу малеату в твердій лікарській формі.

*Мета і завдання дослідження.* Розробити нову методику ідентифікації та визначення кількісного вмісту еналаприлу малеату в твердій лікарській формі методом ВЕРХ. Провести валідацію методики.

*Новизна та значення одержаних результатів.* Розроблена методика може бути використана для ідентифікації та визначення кількісного вмісту еналаприлу малеату в твердій лікарській формі 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 - 44, кількість розділів -3, кількість додатків-2, кількість використаних джерел-21.

## Розділ 1. Еналаприлу таблетки

### 1.1. Застосування лікарських засобів з діючою речовиною еналаприлу малеат

В Україні відзначається один із найвищих показників смертності від серцево-судинних захворювань у Європі. Відповідно до інформаційного бюлетеня ВООЗ [1], однією з 10 провідних причин смерті у світі є артеріальна гіпертензія і ця кількість із кожним роком збільшується.

Основна діюча речовина у таблетках еналаприлу - це еналаприлу малеат ( $C_{20}H_{28}N_2O_5, C_4H_4O_4$ ) [2-4].

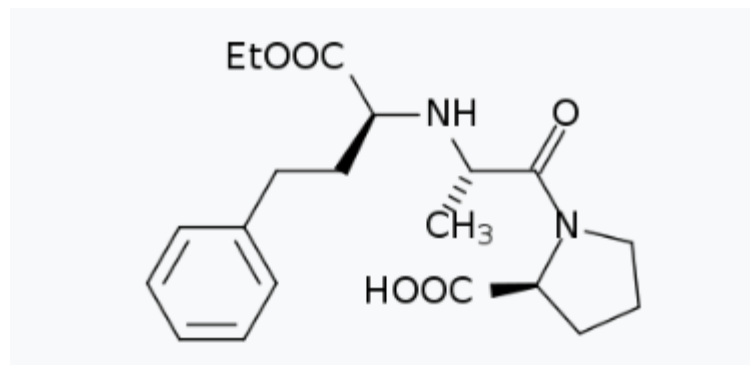


Рис.1.1.1 **Enalaprilum**

Лікарські засоби, до складу яких входить еналаприлу малеат, широко розповсюджені у фармацевтичній та медичній практиці як препарати, які ефективно застосовуються при лікуванні гіпертонічної хвороби, симптоматичної артеріальної гіпертензії [5]. Антигіпертензивні засоби знижують артеріальний тиск. Величина артеріального тиску залежить від еластичності судинної стінки, загального периферичного опору судин та роботи серця, нирок.

Еналаприл відноситься до периферичних судинорозширювальних засобів. А саме, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та антагоніст ангіотензинових II рецепторів. Лікарські засоби з діючою речовиною еналаприл малеат – інгібітори АПФ, що є проліками, оскільки фармакологічну активність проявляють тільки метаболіти еналаприл малеату,

тобто продукти біотрансформації. Малеатна сіль еналаприлу використовується для поліпшення стабільності речовини та полегшення її використання в медичних препаратах. Коли пацієнт вживає таблетки чи інші форми еналаприлу малеату, організм конвертує їх у діючу форму еналаприлу.

Як і будь-який інший медичний препарат, еналаприл малеат може викликати певні побічні ефекти [6-8]. Еналаприл може призводити до зниження артеріального тиску, особливо після першого прийому чи при зміні дози. Це може супроводжуватися відчуттям слабкості, запамороченням чи падінням. Деякі пацієнти, що приймають еналаприл, повідомляють про розвиток сухого кашлю. У деяких випадках еналаприл може впливати на функцію нирок, особливо у пацієнтів із зниженою функцією нирок або обумовленою нирковою артеріальною стенозою. Еналаприл може впливати на рівень калію в організмі, і у деяких випадках це може призвести до гіперкаліємії (підвищення рівня калію в крові). Ангіоневротичний набряк - це рідкісний, але серйозний побічний ефект, який може виникнути внаслідок прийому еналаприлу та інших препаратів цього класу. Він характеризується набряком обличчя, губ, язика та інших частин тіла

Отже, еналаприл має слабковиражені побічні ефекти та невисоку ціну, що дає перевагу над іншими препаратами цієї групи при лікуванні артеріальної гіпертензії та гіпертонічної хвороби.

## **1.2 Контроль якості таблеток еналаприлу**

Лікарський засіб має відповідати вимогам ДФУ [9], загальної статті «Таблетки». Вміст еналаприлу малеату в таблетці має бути не менше 90,0 % і не більше 110,0 % від номінального вмісту.

Ідентифікацію еналаприлу малеату роблять методом ТШХ (2.2.27). Проводять випробовування на показник «Розчинення» (2.9.3). Визначення проводять методом рідинної хроматографії (2.2.29). Q має бути не менше 70 % від номінального вмісту діючої речовини. Також визначають однорідність дозованих одиниць (2.9.40). Супровідні домішки визначають методом рідинної хроматографії з використанням рухомої фази: ацетонітрил R-

буферний розчин рН =2 Р (40:60), співвідношення компонентів при необхідності корегують. Детектування проводять спектрофотометрично за довжини хвилі 215 нм. Методом ВЕРХ також визначають кількісний вміст еналаприлу малеату в препараті. Розраховують вміст еналаприлу малеату в таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, виходячи із заявленого вмісту діючої речовини у ФСЗ еналаприлу малеату або enalapril maleate BPCRS. Монографію «Таблетки» розроблено на основі монографії Domperidone Tablets Британської Фармакопеї [10].

## Розділ 2. Експериментальна частина

Робота була виконана: на кафедрі аналітичної, фізичної та колоїдної хімії НМУ імені О.О. Богомольця; на кафедрі фізичної та колоїдної хімії КНУ імені Т.Г. Шевченка

### 2.1 Визначення середньої маси та однорідності маси

Визначення проводять згідно ДФУ, 2.9.5.

**Таблиця 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	251,0	-0,04	11	249,7	-0,56
2	250,4	-0,28	12	255,2	1,63
3	253,1	0,80	13	250,4	-0,28
4	251,0	-0,04	14	250,0	-0,44
5	252,3	0,48	15	249,5	-0,64
6	250,4	-0,28	16	250,0	-0,44
7	251,6	0,20	17	251,6	0,20
8	253,4	0,92	18	250,0	-0,44
9	250,1	-0,40	19	250,2	-0,36
10	251,0	-0,04	20	252,0	0,36

Середня маса 251,1 мг



## 2.2 Визначення показника «Втрата в масі при висушуванні»

Випробування проводять у відповідності до вимог ДФУ 2.2.32.

Близько 1000 мг (точна наважка) препарату сушать при температурі від 100° С до 105° С протягом 4 годин.

Розраховуємо втрату в масі при висушуванні:

(Маса наважки-(маса бюксу з наважкою після сушки- маса порожнього бюксу після сушки)) / маса наважки

**Таблиця 2.2.1 Втрата в масі при висушуванні**

			середнє значення
m(порожній бюкс після сушки), г	49,7152	33,3403	
наважка, г	1,0010	1,0006	
m(бюкс після сушки з наважкою), г	50,6636	34,2905	
втрата в масі при висушуванні, %	5,25	5,04	5,15

Даний зразок за показником "Втрата в масі при висушуванні" відповідає вимогам оскільки середнє значення втрати в масі при висушування не більше 7,5 %.

### 2.3.1 Кількісне визначення еналаприлу малеату

Приготування випробуваного розчину.

Близько 250 мг (точна наважка) порошку розтертих таблеток поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 40 мл буферного розчину, струшують протягом 20 хв., доводять об'єм розчину буферного розчину до позначки і перемішують, фільтрують через фільтр із розміром пор не більш 5 мкм, відкидаючи перші порції фільтрату.

$$m_1 = 251,2 \text{ мг}$$

$$m_2 = 250,7 \text{ мг}$$

Приготування розчину СЗ еналаприлу малеату.

Близько 100 мг (точна наважка) СЗ еналаприлу малеату, поміщають у мірну колбу місткістю 25 мл, розчиняють у 20 мл буферного розчину, доводять об'єм розчину буферного розчину до позначки, перемішують.

$$m_{01} = 100,4 \text{ мг}$$

$$m_{02} = 100,7 \text{ мг}$$

1,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу місткістю 20 мл, об'єм розчину доводять буферного розчину до позначки, перемішують

По 10 мкл отриманого розчину препарату і розчину СЗ еналаприлу малеату, по черзі, хроматографують на рідинному хроматографі [11-14]

Умови хроматографування:

Хроматограф рідинний	UltiMate 3000 (Dionex Thermo Scientific),
обладнаний детектором	VWD-3100
Колонка тип	WBridge® C18 5µm
довжина	150 мм
діаметр	4,6 мм
розмір часток	5,0 мкм
Температура колонки	40,0 °C
Аналітична довжина хвилі	214 нм
Швидкість рухомої фази	1,0 мл/хв
Об'єм інжектування	10,0 мкл
Рухома фаза	буферний розчин - метанол Р у співвідношенні 50:50

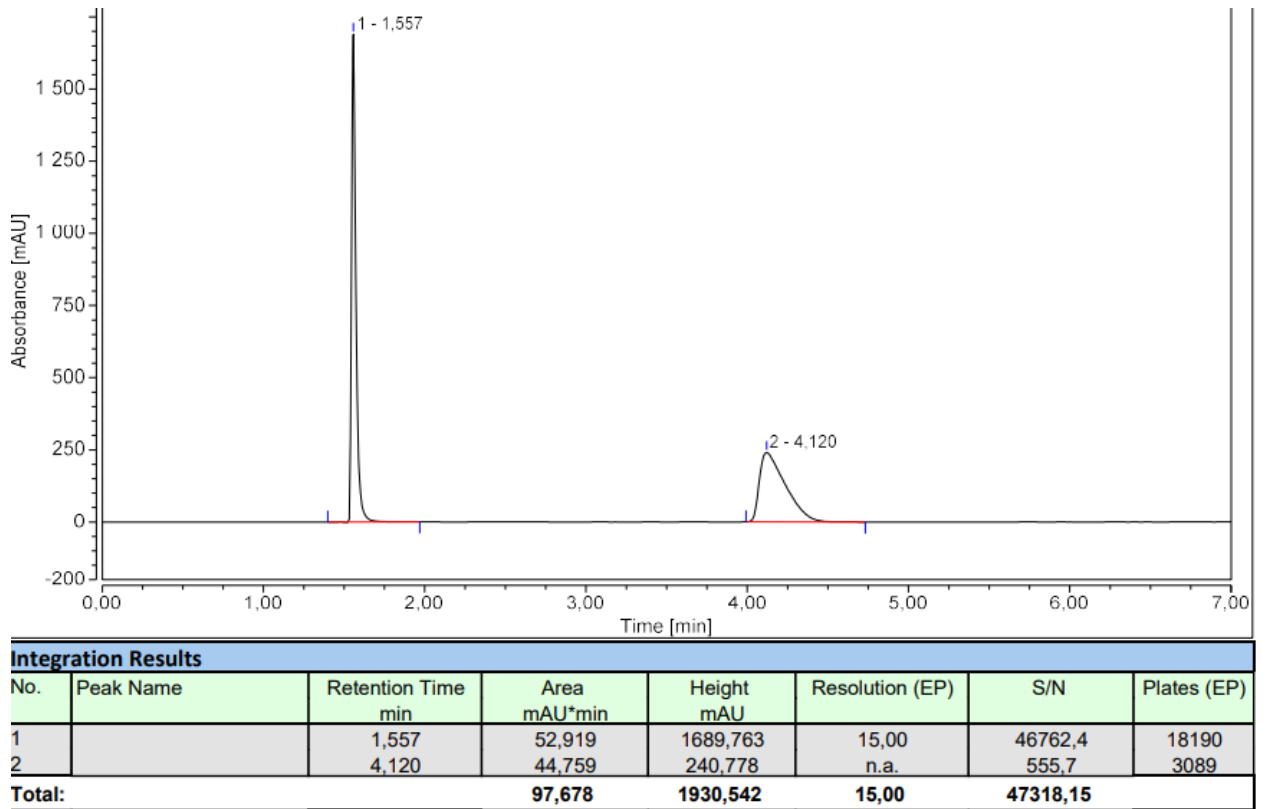


Рис. 2.3.1.1 Хроматограми стандартного розчину.

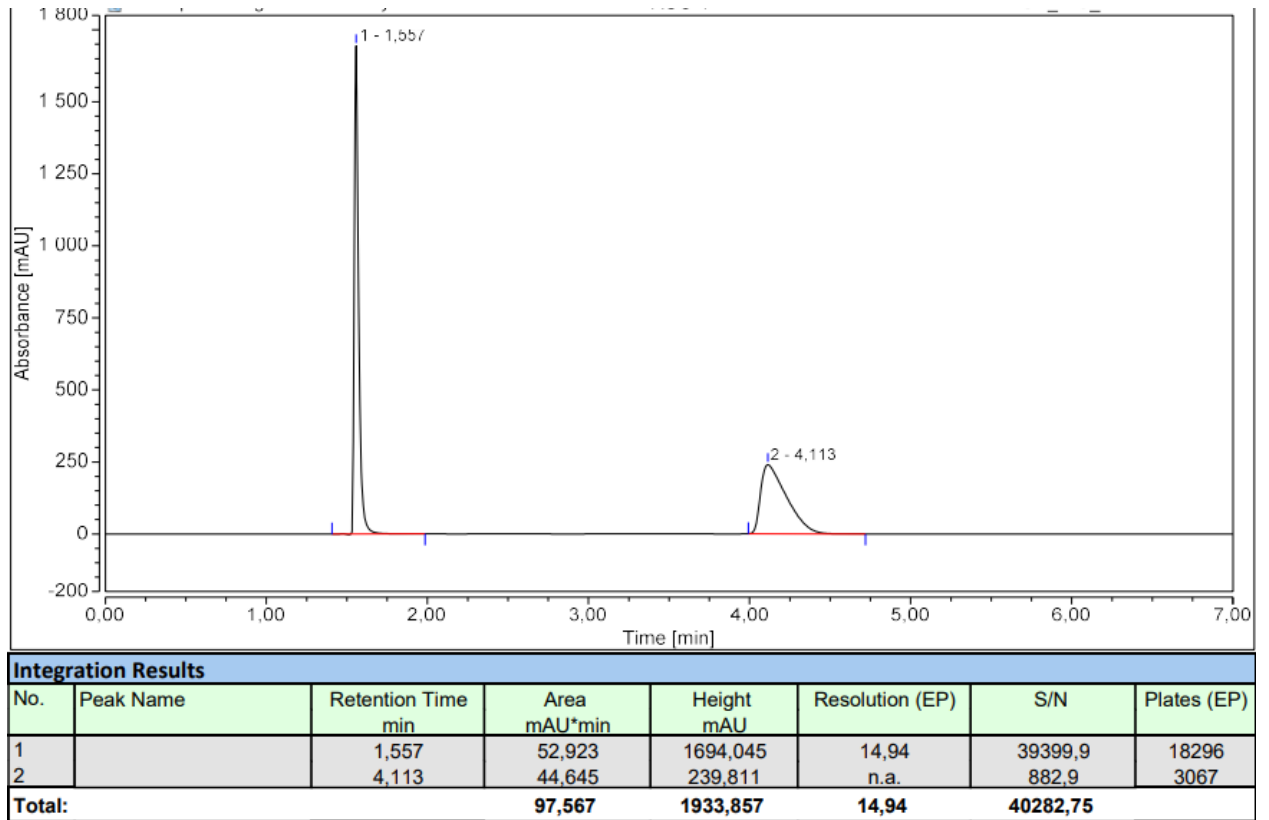
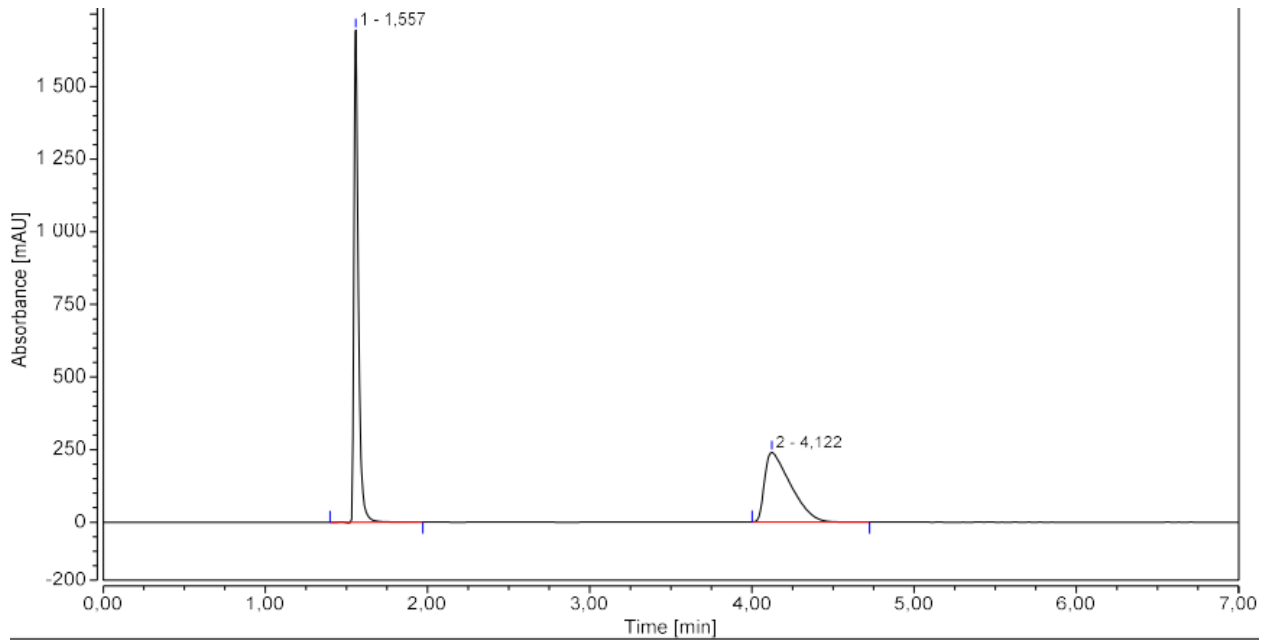
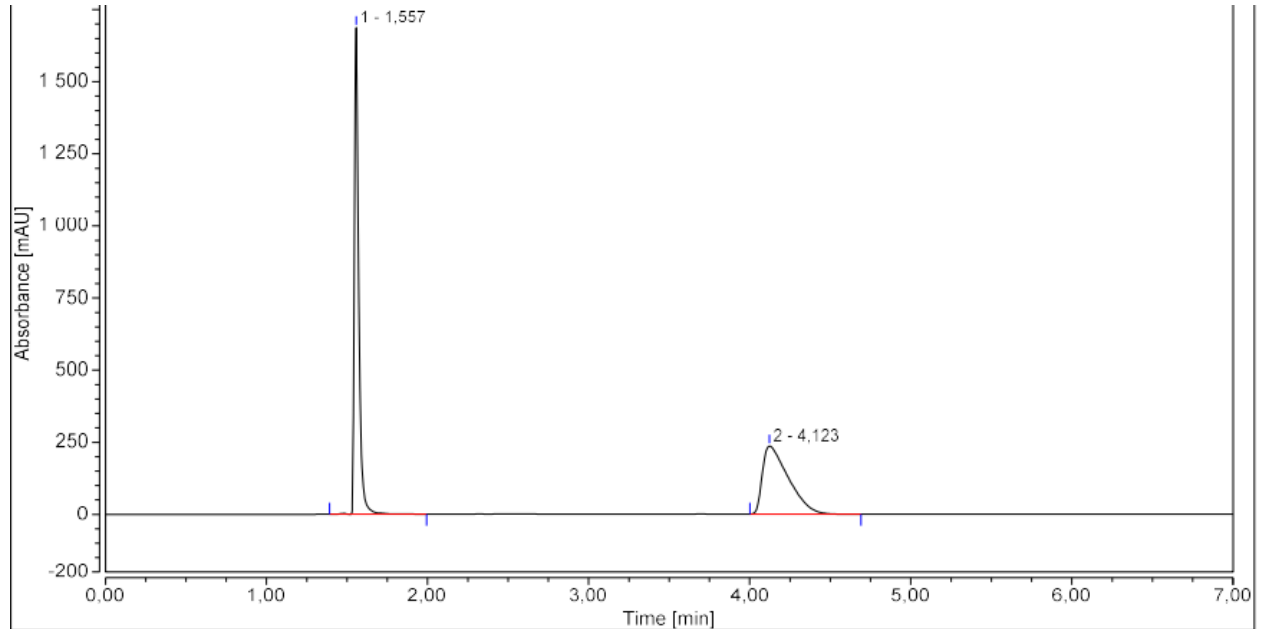


Рис. 2.3.1.2 Хроматограми стандартного розчину.



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Resolution (EP)	S/N	Plates (EP)
1		1,557	52,908	1694,345	15,00	42002,1	18314
2		4,122	44,577	239,658	n.a.	789,3	3082
<b>Total:</b>			<b>97,486</b>	<b>1934,003</b>	<b>15,00</b>	<b>42791,41</b>	

Рис. 2.3.1.3 Хроматограми стандартного розчину.



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Resolution (EP)	S/N	Plates (EP)
1		1,557	52,669	1686,456	15,02	15163,2	18643
2		4,123	44,011	236,239	n.a.	517,6	3081
<b>Total:</b>			<b>96,680</b>	<b>1922,695</b>	<b>15,02</b>	<b>15680,71</b>	

Рис. 2.3.2.1 Хроматограми випробовуваного розчину. Тест 1.

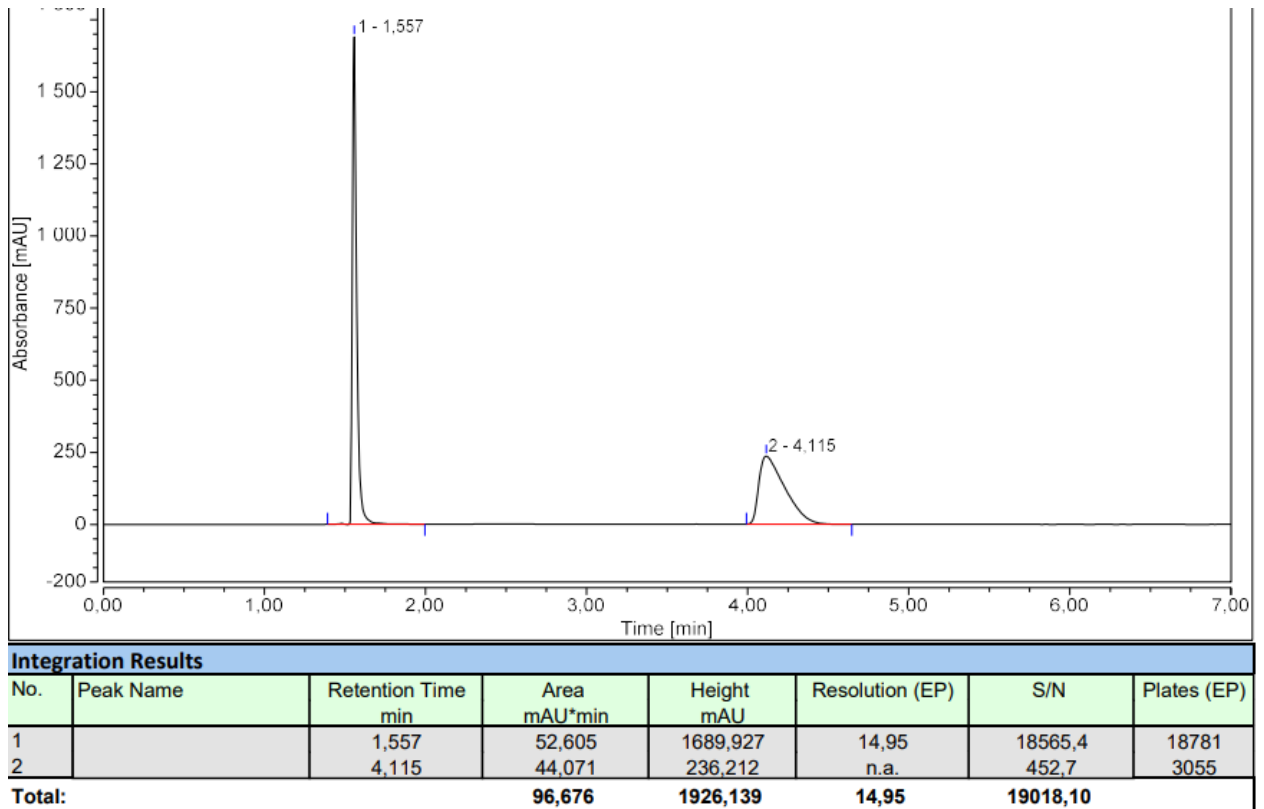


Рис. 2.3.2.2 Хроматограми випробовуваного розчину. Тест 1.

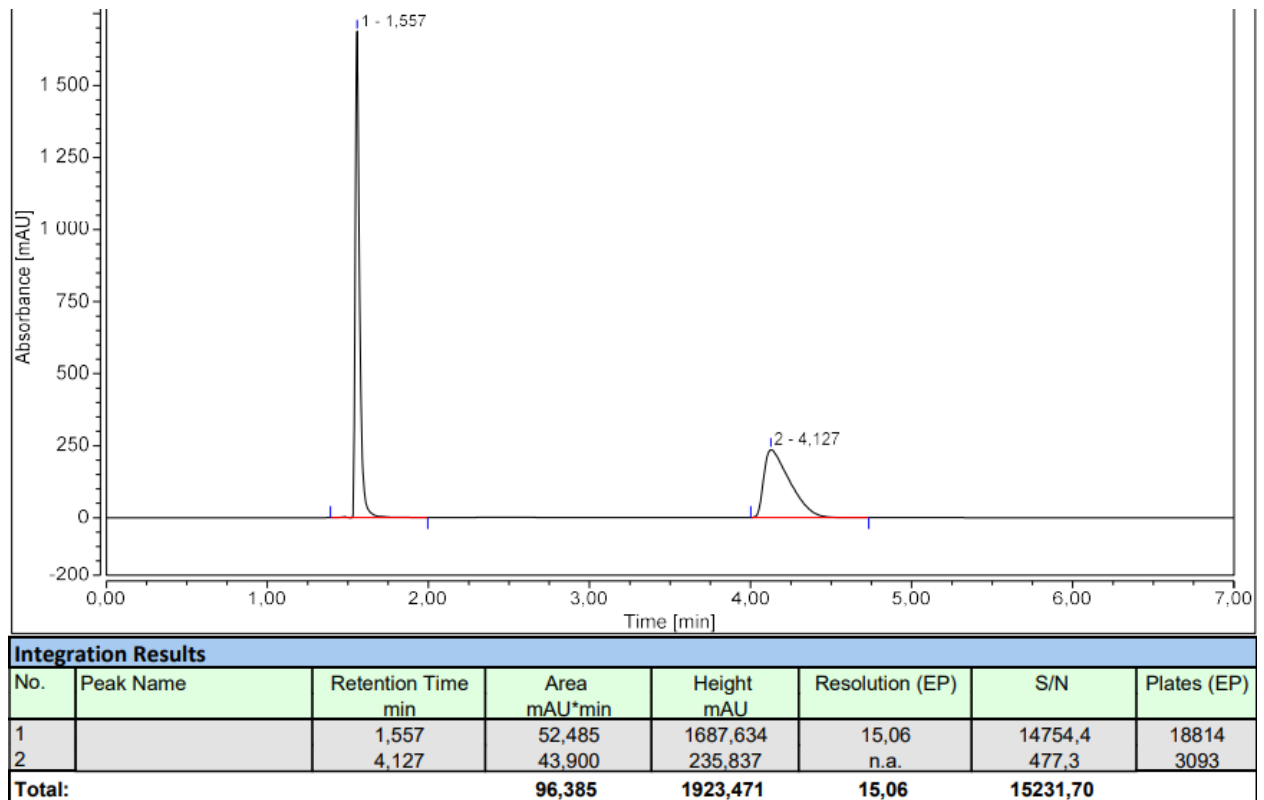


Рис. 2.3.2.3 Хроматограми випробовуваного розчину. Тест 1.

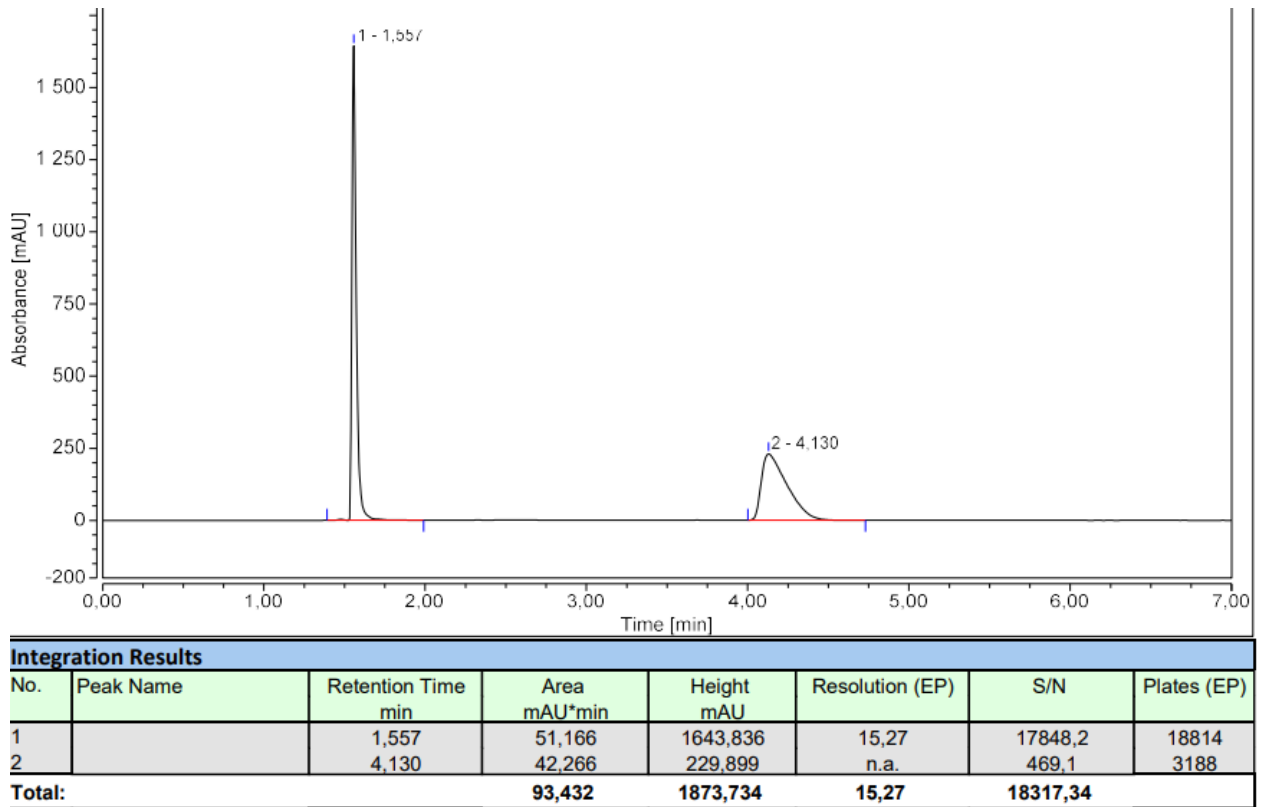


Рис. 2.3.3.1 Хроматограми випробовуваного розчину. Тест 2.

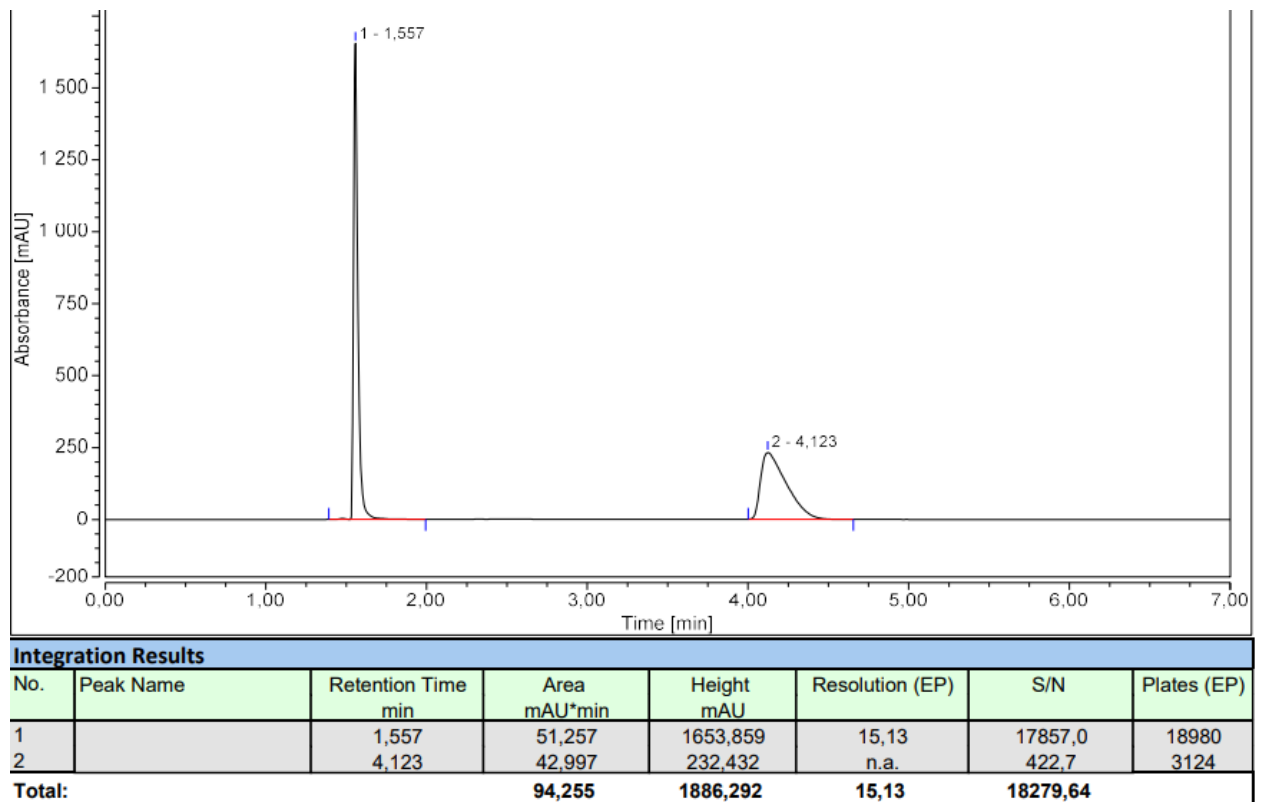
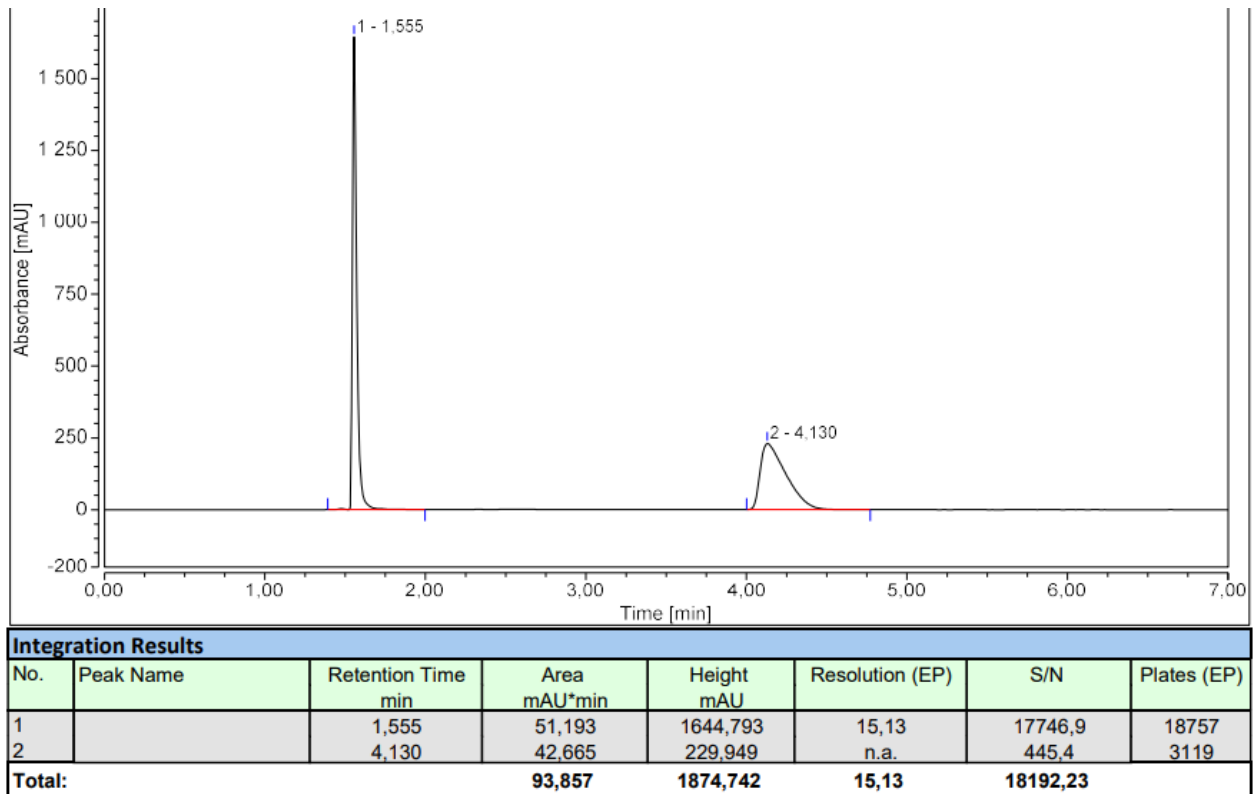


Рис. 2.3.3.2 Хроматограми випробовуваного розчину. Тест 2.



**Рис. 2.3.3.3 Хроматограми випробовуваного розчину. Тест 2.**

### 2.3.2 Обробка результатів дослідження «Кількісне визначення»

Вміст еналаприлу малеату ( $X_3$ ) в одній таблетці в міліграмах обчислюють за формулою:

$$X_3 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot 1.50 \cdot b}{S_0 \cdot 20 \cdot 100 \cdot 25 \cdot m} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot b}{S_0 \cdot m \cdot 1000}$$

де  $S_1$  – середнє значення площі піка еналаприлу, обчисленого з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площі піка еналаприлу, обчисленого з хроматограм розчину СЗ еналаприлу малеату;

$m_0$  – маса наважки СЗ еналаприлу малеату, мг;

$m$  – маса наважки препарату, мг;

$b$  – середня маса таблетки, мг;

$P$  – вміст основної речовини в СЗ еналаприлу малеату, %.

Результати аналізу вважаються достовірними, якщо виконуються вимоги тесту "Перевірка придатності хроматографічної системи" [15].

Перевірка придатності хроматографічної системи

Хроматографічна система вважається придатною, якщо виконуються наступні умови:

Ефективність хроматографічної колонки, розрахованої по піку еналаприлу повинна бути не менше 1000 теоретичних тарілок.

Коефіцієнт розділення піків, розрахований для еналаприлу і кислоти малеїнової повинен бути не менше 2,0.

Відносне стандартне відхилення, розраховане для площі піка еналаприлу з 3 паралельних хроматограм, повинне бути не більше 2,0 %.

**Таблиця 2.3.2.1 Вміст еналаприлу малеату**

R= 100 %  
b= 251,1 мг

	СЗ еналаприлу малеату		Препарат	
	Наважка, мг			
	m <sub>0</sub>	m <sub>1</sub>	m <sub>2</sub>	
	100,4	251,2	250,7	
	Площа піку			
№ визн.	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>	
1	44,759	44,011	42,266	
2	44,645	44,071	42,997	
3	44,577	43,900	42,665	
4	43,815	44,043	43,092	
5	44,629	43,872	42,953	
Середня площа піку				
	44,485	43,979	42,795	
Вміст еналаприлу малеату (X <sub>3</sub> ) в 1 таблетці, мг				



		9,92	
			9,67
RSD, %	0,86	0,20	0,78
	СЗ еналаприлу малеату	Препарат	
	Наважка, мг		
	m <sub>0</sub>	m <sub>1</sub>	m <sub>2</sub>
	100,7	251,2	250,7
	Площа піку		
№ визн.	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>
1		44,011	42,266
2	44,901	44,071	42,997
3	44,915	43,900	42,665
4	44,940	44,043	43,092
5	44,969	43,872	42,953
	Середня площа піку		
	44,931	43,979	42,795
		Вміст еналаприлу малеату (X <sub>3</sub> ) в 1 таблетці, мг	
RSD, %	0,07	9,85	9,61

Оскільки вміст еналаприлу малеату (X<sub>3</sub>) в 1 таблетці становить 9,76 мг, відповідно до вимог діапазон вмісту – від 9,5 мг до 10,5 мг, можна зробити висновки, що даний зразок за показником "Кількісне визначення" відповідає вимогам.

#### 2.4 Ідентифікація еналаприлу малеату

Для визначення еналаприлу малеату досліджують хроматограми випробуваного розчину та стандартного, отриманого при кількісному визначенні, часи утримання піків кислоти на хроматограмі малеїнової та еналаприлу повинні збігатися з часами піків кислоти малеїнової та еналаприлу на хроматограмі розчину стандартного зразка (СЗ) еналаприлу малеату.

**Таблиця 2.4.1 Ідентифікація еналаприлу малеату**

	Час утримування піку еналаприлу на хроматограмі стандартного розчину	Час утримування піку еналаприлу на хроматограмі випробуваного розчину	
1	4,120	4,123	4,130
2	4,113	4,115	4,123
3	4,122	4,127	4,130
4	4,112	4,120	4,120
5	4,118	4,125	4,132
	Середнє значення часу утримування піку еналаприлу		
	4,117	4,122	4,127
RSD, %	0,11		
Відносний час утримування		1,00	1,00
Точність, з якою час утримування піку еналаприлу на хроматограмі випробуваного розчину відповідає часу утримування піку еналаприлу на хроматограмі стандартного розчину		0,12	0,24
	Час утримування піку еналаприлу на хроматограмі стандартного розчину	Час утримування піку еналаприлу на хроматограмі	

		випробуваного розчину	
1		4,123	4,130
2	4,120	4,115	4,123
3	4,113	4,127	4,130
4	4,120	4,120	4,120
5	4,115	4,125	4,132
Середнє значення часу утримування піку еналаприлу			
	4,117	4,122	4,127
RSD, %	0,09		
Відносний час утримування		1,00	1,00
		0,12*	0,24*

\*Точність, з якою час утримування піку еналаприлу на хроматограмі випробуваного розчину відповідає часу утримування піку еналаприлу на хроматограмі стандартного розчину

	Час утримування піку кислоти малеїнової на хроматограмі стандартного розчину	Час утримування піку кислоти малеїнової на хроматограмі випробуваного розчину	
1	1,557	1,557	1,557
2	1,557	1,557	1,557
3	1,557	1,557	1,555
4	1,557	1,557	1,555
5	1,557	1,557	1,555

Середнє значення часу утримування піку кислоти малеїнової			
	1,557	1,557	1,556
RSD, %	0,00		
Відносний час утримування		1,00	1,00
		0,00*	-0,06*
Час утримування піку кислоти малеїнової на хроматограмі стандартного розчину	Час утримування піку кислоти малеїнової на хроматограмі випробуваного розчину		
1		1,557	1,557
2	1,555	1,557	1,557
3	1,557	1,557	1,555
4	1,557	1,557	1,555
5	1,555	1,557	1,555
Середнє значення часу утримування піку кислоти малеїнової			
	1,556	1,557	1,556
RSD, %	0,07		
Відносний час утримування		1,00	1,00
		0,06**	0,00**

\*Точність, з якою час утримування піку кислоти малеїнової на хроматограмі випробуваного розчину відповідає часу утримування піку кислоти малеїнової на хроматограмі стандартного розчину

\*\*Точність, з якою час утримування піку кислоти малеїнової на хроматограмі випробуваного розчину відповідає часу утримування піку кислоти малеїнової на хроматограмі стандартного розчину.

За результатами розрахунків можна зробити висновки, що даний зразок за показником "Ідентифікація" відповідає вимогам.

## 2.5 Визначення супровідних домішок

Визначення проводять відповідно до вимог ДФУ 2.2.29.

Приготування випробуваного розчину.

Наважку порошку розтертих таблеток, що еквівалентна 50 мг еналаприлу малеату, поміщають в мірну колбу місткістю 50 мл, додають 35 мл буферного розчину рН 2,0 Р, збовтують протягом 15 хвилин, доводять об'єм розчину буферним розчином рН 2,0 Р до позначки та перемішують. Отриманий розчин центрифугують та фільтрують крізь мембранний фільтр 0,45 мкм.

$$m_1 = 1250,7 \text{ мг}$$

$$V = 50 \text{ мл}$$

Приготування розчину порівняння 1.

1 мл випробуваного розчину поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, об'єм розчину доводять до позначки буферним розчином рН 2,0 Р і перемішують.

2 мл отриманого розчину поміщають в мірну колбу місткістю 10 мл, об'єм розчину доводять до позначки буферним розчином рН 2,0 Р і перемішують.

Отриманий розчин фільтрують крізь мембранний фільтр 0,45 мкм.

Приготування 0,01 % розчину еналаприлату.

Близько 10 мг (точна наважка) СЗ еналаприлату поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 60 мл буферного розчину рН 2,0 Р, доводять об'єм розчину буферним розчином рН 2,0 Р до позначки, перемішують.

$$m_{\text{СЗ еналаприлату}} = 10,0 \text{ мг}$$

$$V = 100,0 \text{ мл}$$

Приготування розчину порівняння 2.

3 мл 0,01 % розчину еналаприлату поміщають в мірну колбу місткістю 20 мл, об'єм розчину доводять буферним розчином рН 2,0 Р до позначки, перемішують. Отриманий розчин фільтрують крізь мембранний фільтр 0,45 мкм.

Приготування 0,01 % розчину еналаприлу дікетопіперазину.

Близько 10 мг (точна наважка) СЗ еналаприлу дікетопіперазину поміщають в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняють у 60 мл буферного розчину рН 2,0 Р, доводять об'єм розчину буферним розчином рН 2,0 Р до позначки, перемішують.

$$m_{\text{СЗ еналаприлу дікетопіперазину}} = 10,0 \text{ мг}$$

$$V = 100,0 \text{ мл}$$

Приготування розчину порівняння 3.

1 мл 0,01 % розчину еналаприлу дікетопіперазину поміщають в мірну колбу місткістю 20 мл, об'єм розчину доводять буферним розчином рН 2,0 Р до позначки, перемішують. Отриманий розчин фільтрують крізь мембранний фільтр 0,45 мкм.

Приготування розчину порівняння 4.

1 мл 0,01 % розчину еналаприлату та 1 мл 0,01 % розчину еналаприлу дікетопіперазину поміщають в мірну колбу місткістю 20 мл, об'єм розчину доводять випробуваним розчином до позначки, перемішують. Отриманий розчин фільтрують крізь мембранний фільтр 0,45 мкм.

Приготування буферного розчину рН 2,0 Р

136 мг калію фосфорнокислого одно заміщеного Р розчиняють у 800 мл води Р, встановлюють рН (2.2.3.)  $2,0 \pm 0,1$  кислотою ортофосфорною Р. Отриманий розчин переносять у мірну колбу місткістю 1000 мл, доводять об'єм розчину водою Р до позначки і перемішують.

$$m_{\text{калію фосфорнокислого одно заміщеного Р}} = 272,1 \text{ мг}$$

$$V_{\text{буферного розчину}} = 2000,0 \text{ мл}$$

$$\text{рН} = 2,00$$

Приготування рухомої фази. До 500 мл метанолу Р (кваліфікація «для ВЕРХ») додають 500 мл буферного розчину рН 2,0 Р і перемішують. За необхідністю співвідношення компонентів корегують для досягнення виконання вимог тесту “Перевірка придатності хроматографічної системи”. Перед застосуванням розчин фільтрують через фільтр із розміром пор не більше 0,45 мкм.

$V_{\text{буферного розчину рН 2,0 Р}} = 1000,0 \text{ мл}$

$V_{\text{метанолу Р}} = 1000,0 \text{ мл}$

Перевірка придатності хроматографічної системи.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо на хроматограмі розчину порівняння 4:

- коефіцієнт розділення піків, розрахований для еналаприлату та еналаприлу дікетопіперазину становить не менше 3,0.
- коефіцієнт розділення піків, розрахований для еналаприлу дікетопіперазину та еналаприлу становить не менше 2,0.

Процедура. По 20 мкл випробуваного розчину та розчинів порівняння 1-4 хроматографують на рідинному хроматографі зі спектрофотометричним детектором, одержуючи не менше 5 паралельних хроматограм, у наступних умовах:

Хроматограф UltiMate 3000 (Dionex Thermo Scientific),

рідинний

обладнаний

детектором

Колонка тип

довжина

діаметр

розмір часток

Температура

колонки

---

VWD-3100

---

WBridge® C18 5µm

---

150 мм

---

4,6 мм

---

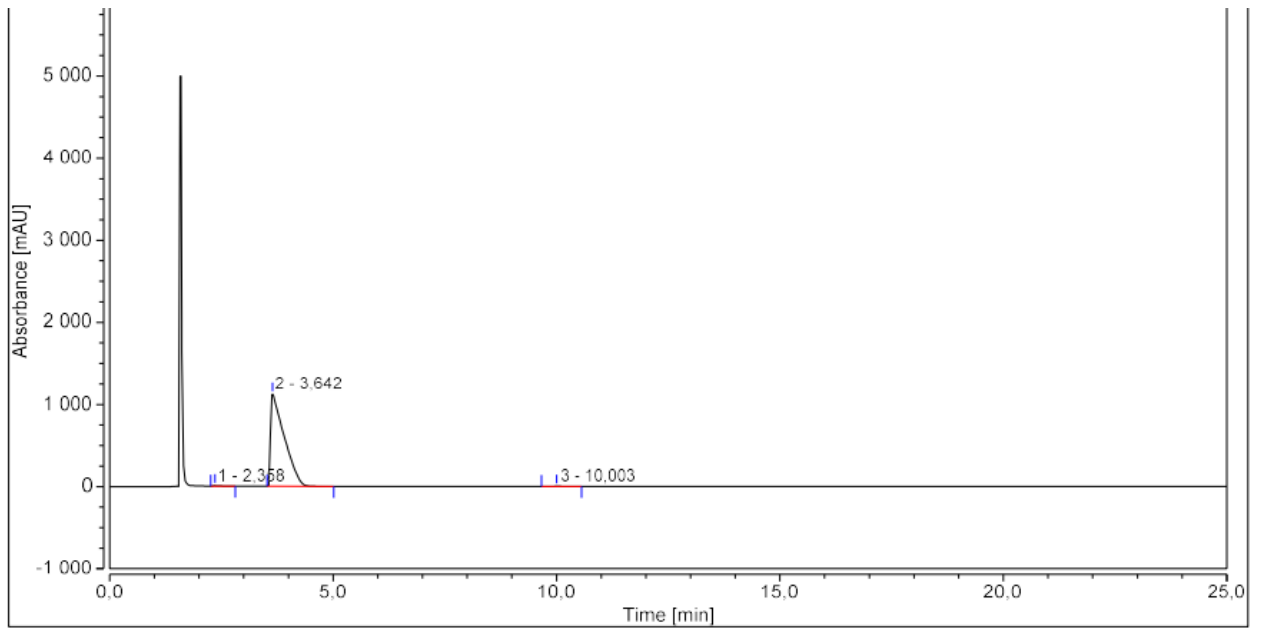
5,0 мкм

---

40,0 °C

---

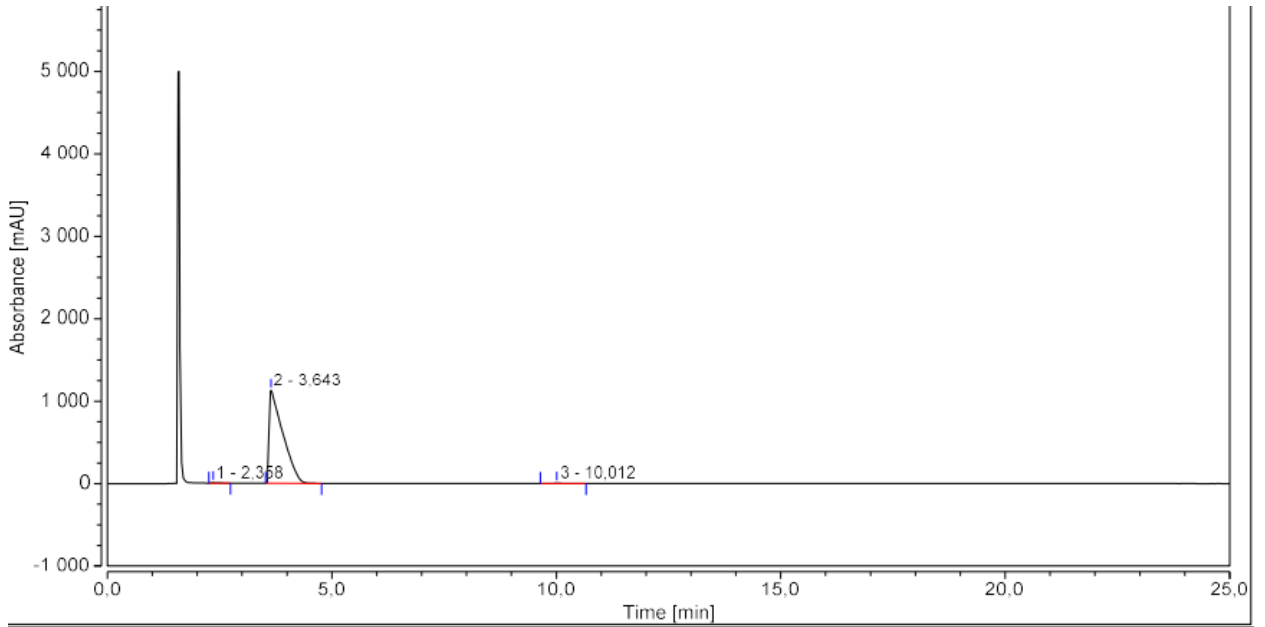
Аналітична довжина хвилі	214 нм
Швидкість рухомої фази	1,0 мл/хв
Об'єм інжектування	20,0 мкл
Рухома фаза	буферний розчин рН 2,0 Р- метанол Р у співвідношенні 50:50



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Resolution (EP)	S/N	Plates (EP)
1		2,358	0,619	4,892	3,67	10,4	5147
2		3,642	398,283	1124,171	10,64	3441,2	652
3		10,003	1,143	3,199	n.a.	9,8	4050
<b>Total:</b>			<b>400,044</b>	<b>1132,262</b>	<b>14,31</b>	<b>3461,35</b>	

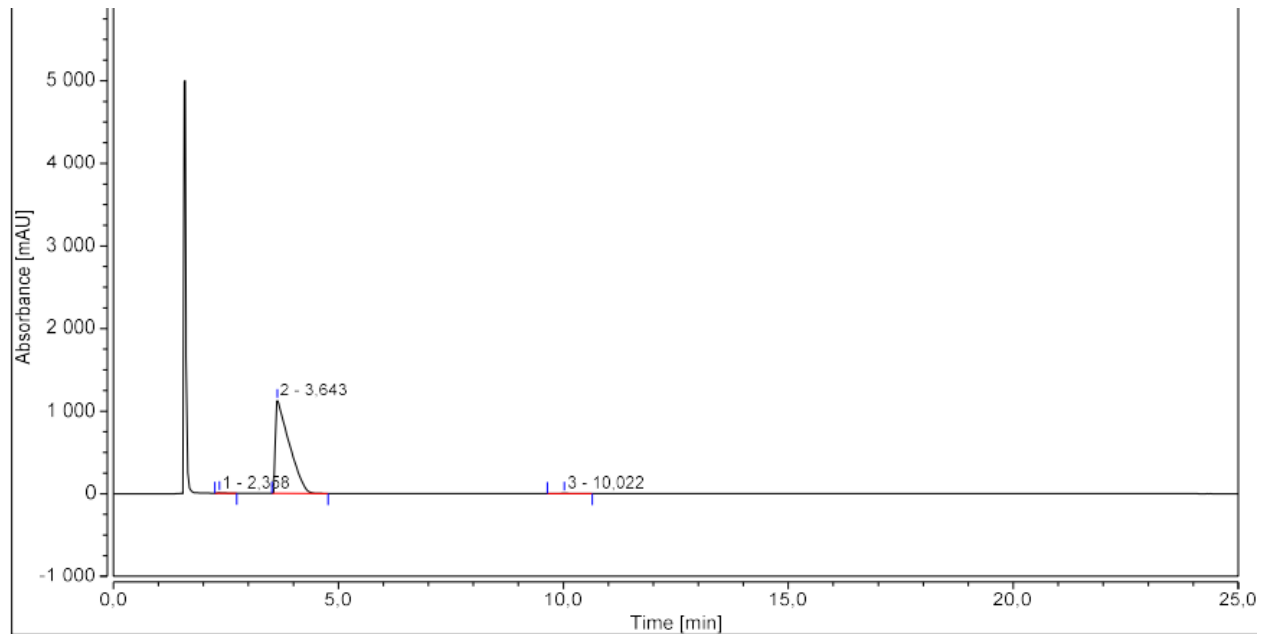
Рис. 2.5.1.1 Хроматограми випробовуваного розчину





Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Resolution (EP)	S/N	Plates (EP)
1		2,358	0,625	4,945	3,68	12,0	5157
2		3,643	398,400	1125,226	10,52	2893,2	655
3		10,012	1,167	3,205	n.a.	8,2	3858
<b>Total:</b>			<b>400,192</b>	<b>1133,376</b>	<b>14,19</b>	<b>2913,48</b>	

Рис. 2.5.1.2 Хроматограми випробовуваного розчину



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Resolution (EP)	S/N	Plates (EP)
1		2,358	0,602	4,958	3,68	10,3	5327
2		3,643	398,270	1124,470	10,34	3531,7	653
3		10,022	1,122	3,069	n.a.	9,6	3608
<b>Total:</b>			<b>399,994</b>	<b>1132,497</b>	<b>14,02</b>	<b>3551,70</b>	

Рис. 2.5.1.3 Хроматограми випробовуваного розчину

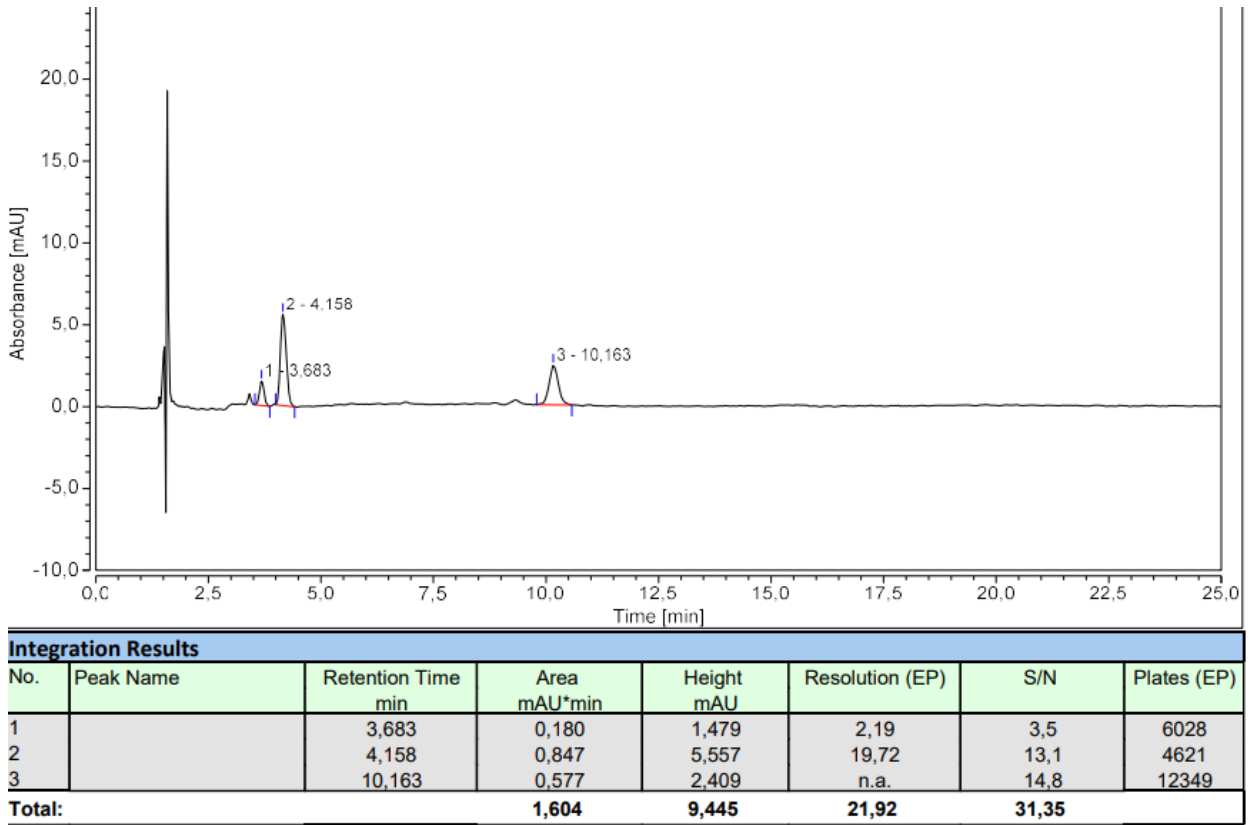


Рис. 2.5.2.1 Хроматограми розчину порівняння 1

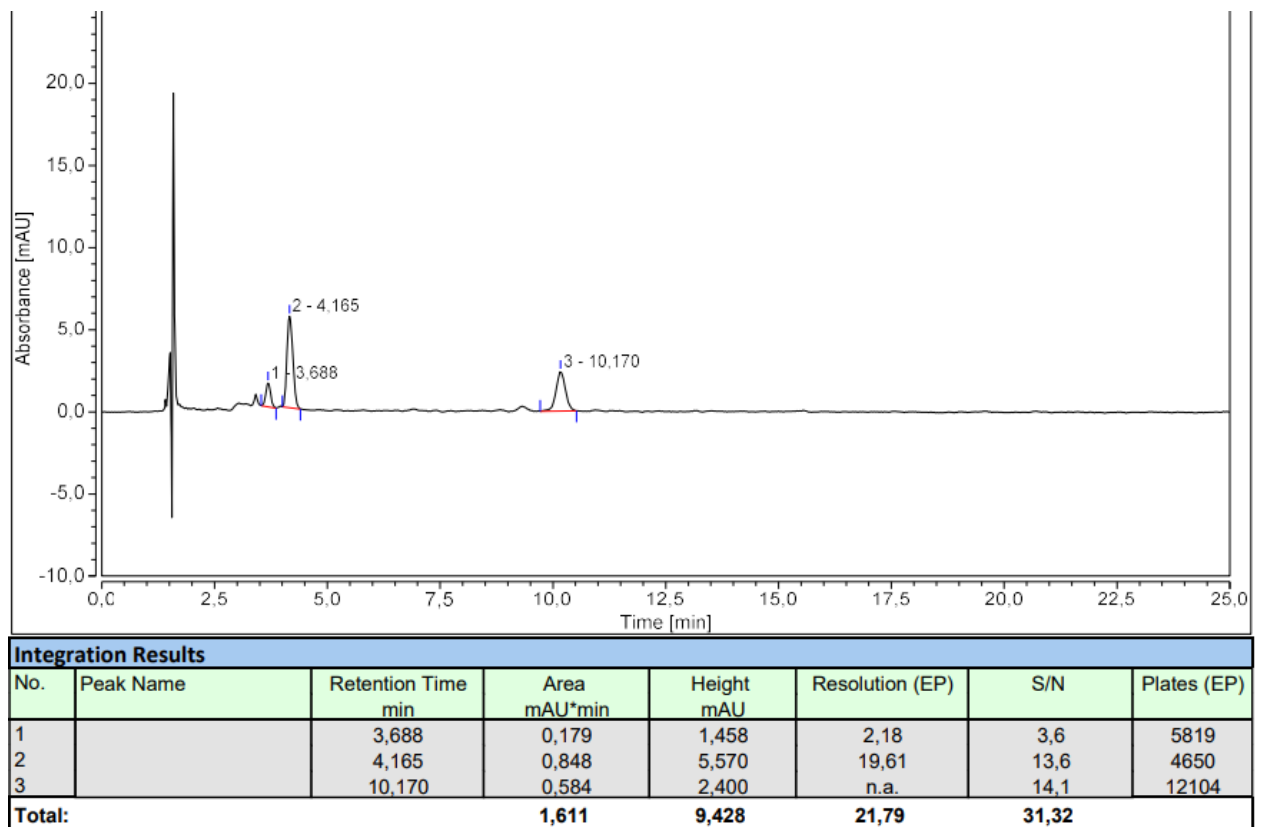


Рис. 2.5.2.2 Хроматограми розчину порівняння 1

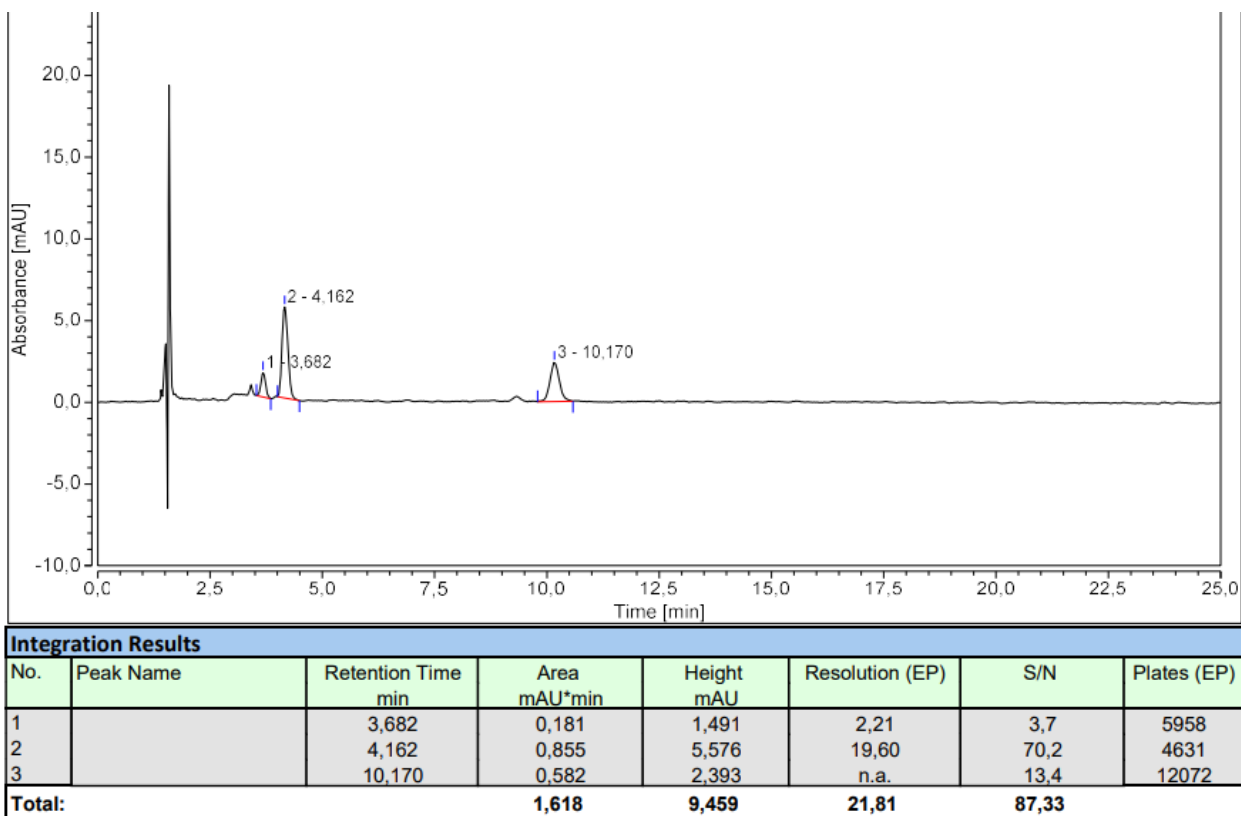


Рис. 2.5.2.3 Хроматограми розчину порівняння 1

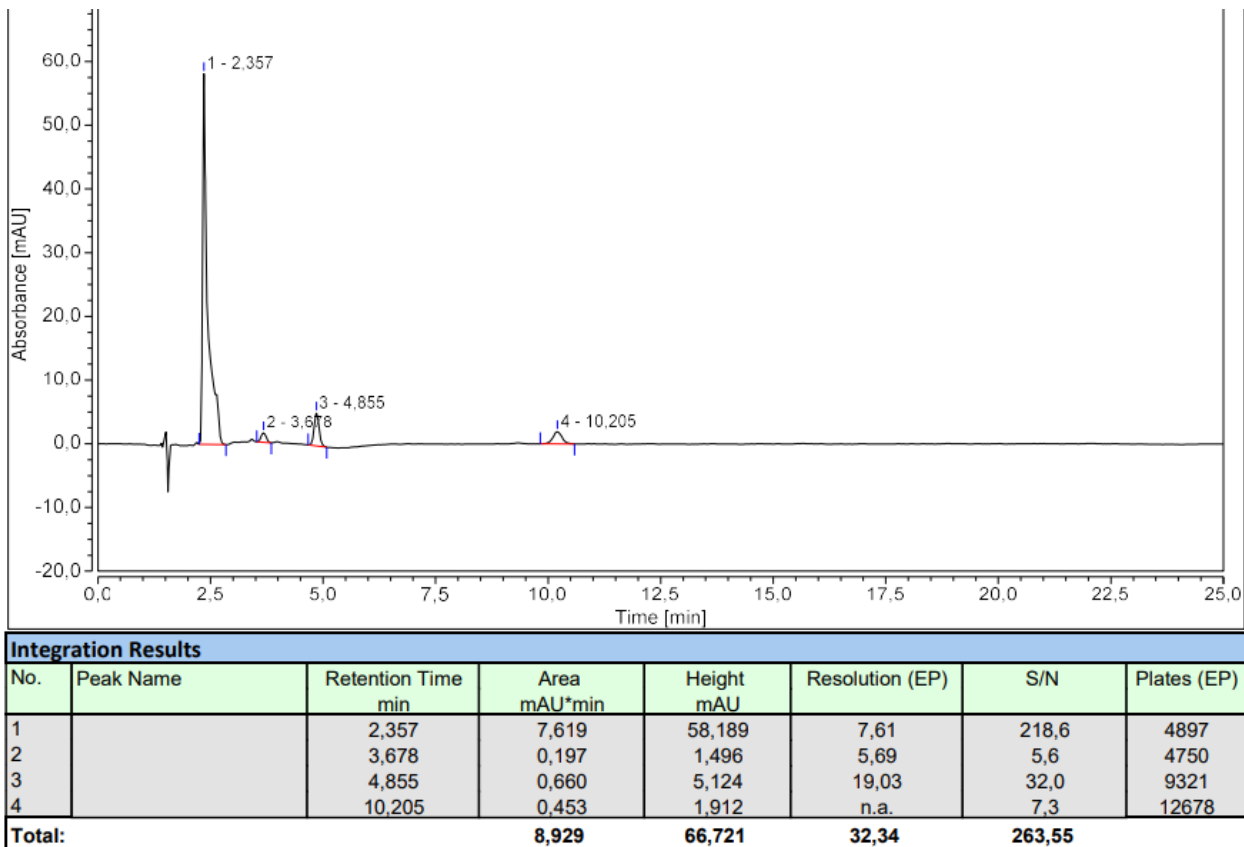
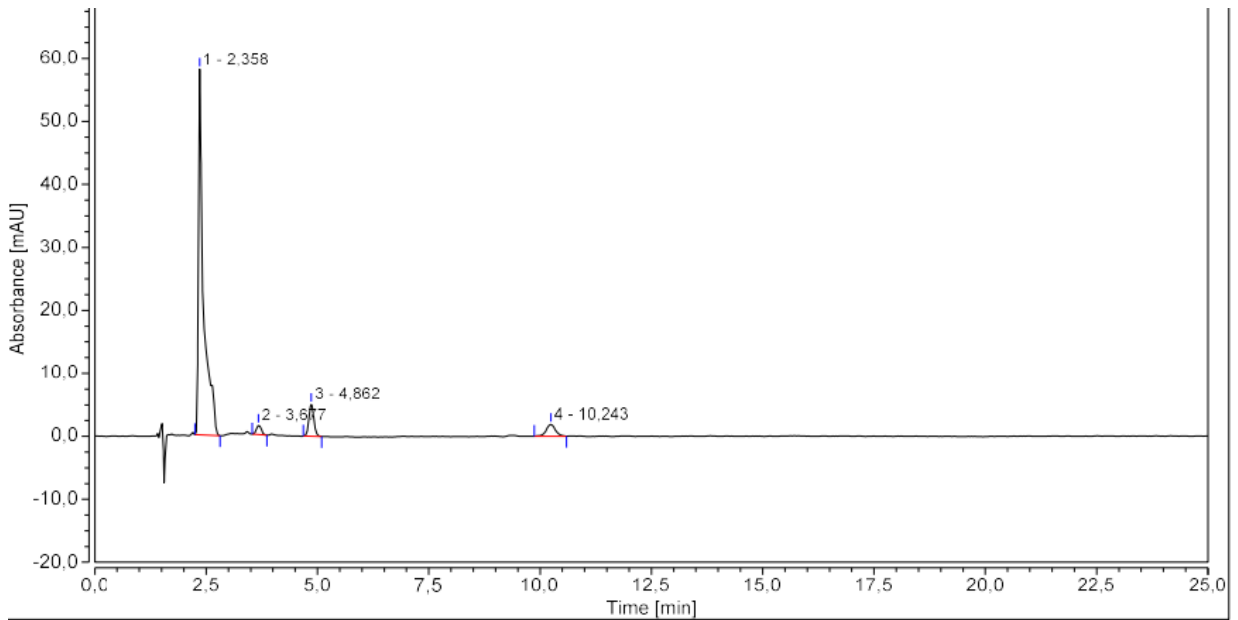
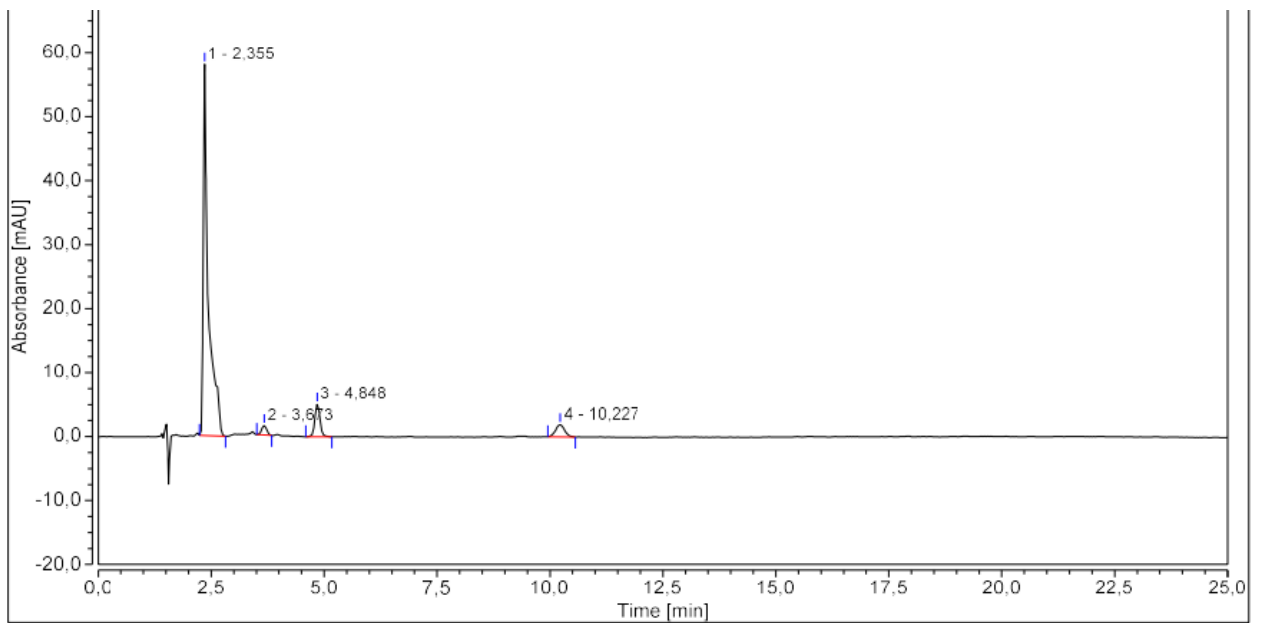


Рис. 2.5.3.1 Хроматограми розчину порівняння 2



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Resolution (EP)	S/N	Plates (EP)
1		2,358	7,600	58,052	7,71	230,9	4903
2		3,677	0,191	1,471	5,78	5,9	4982
3		4,862	0,657	5,066	18,98	45,2	9179
4		10,243	0,450	1,868	n.a.	17,4	12549
<b>Total:</b>			<b>8,898</b>	<b>66,457</b>	<b>32,46</b>	<b>299,32</b>	

Рис. 2.5.3.2 Хроматограми розчину порівняння 2



Integration Results							
No.	Peak Name	Retention Time min	Area mAU*min	Height mAU	Resolution (EP)	S/N	Plates (EP)
1		2,355	7,611	58,058	7,67	223,0	4848
2		3,673	0,192	1,490	5,71	5,7	4924
3		4,848	0,679	5,120	18,96	43,0	9087
4		10,227	0,442	1,909	n.a.	18,9	12530
<b>Total:</b>			<b>8,924</b>	<b>66,577</b>	<b>32,34</b>	<b>290,62</b>	

Рис. 2.5.3.3 Хроматограми розчину порівняння 2

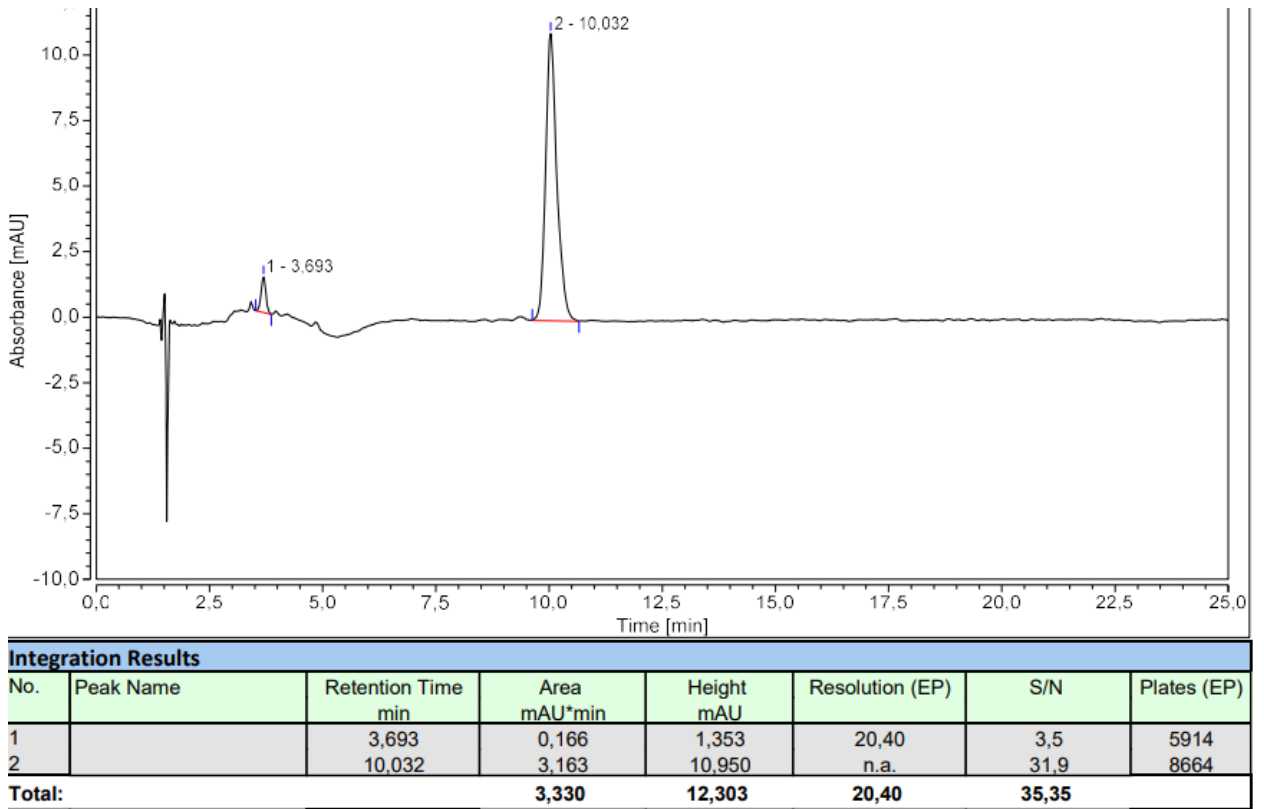


Рис. 2.5.4.1 Хроматограми розчину порівняння 3

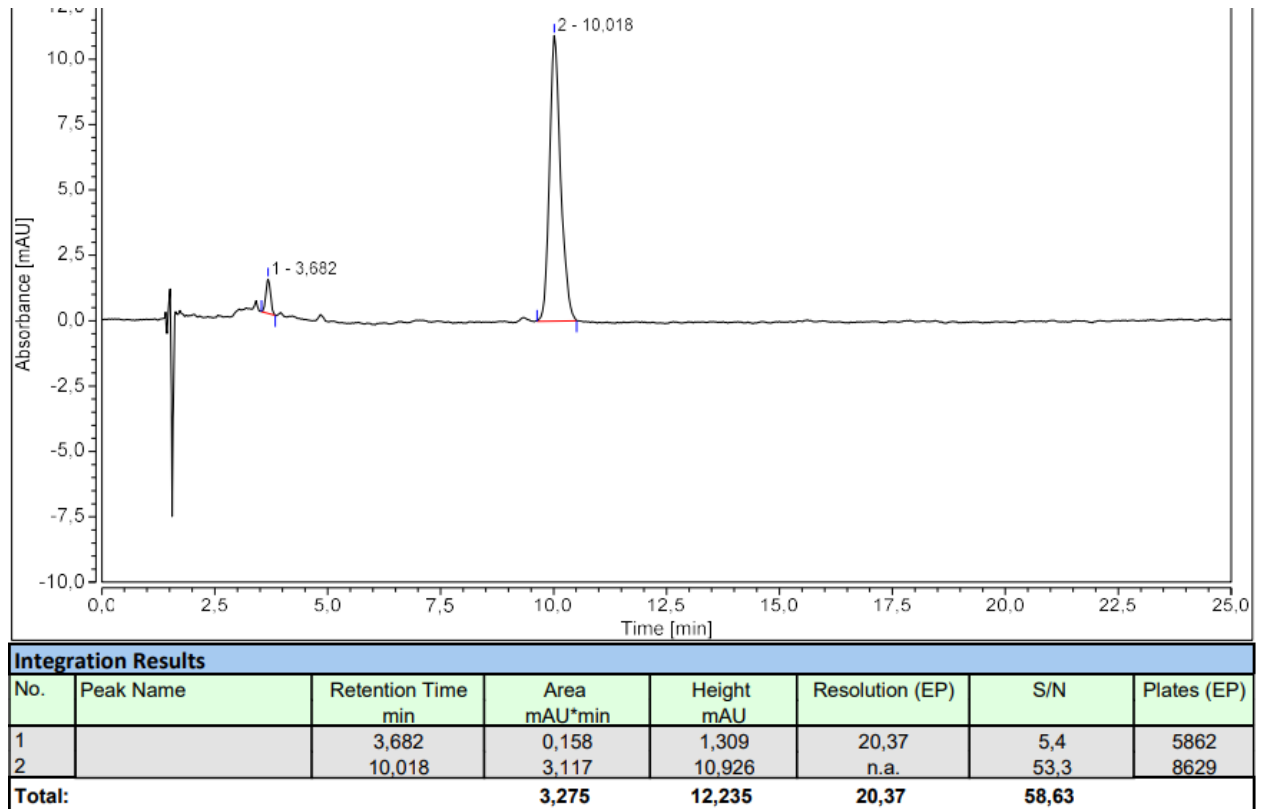


Рис. 2.5.4.2 Хроматограми розчину порівняння 3

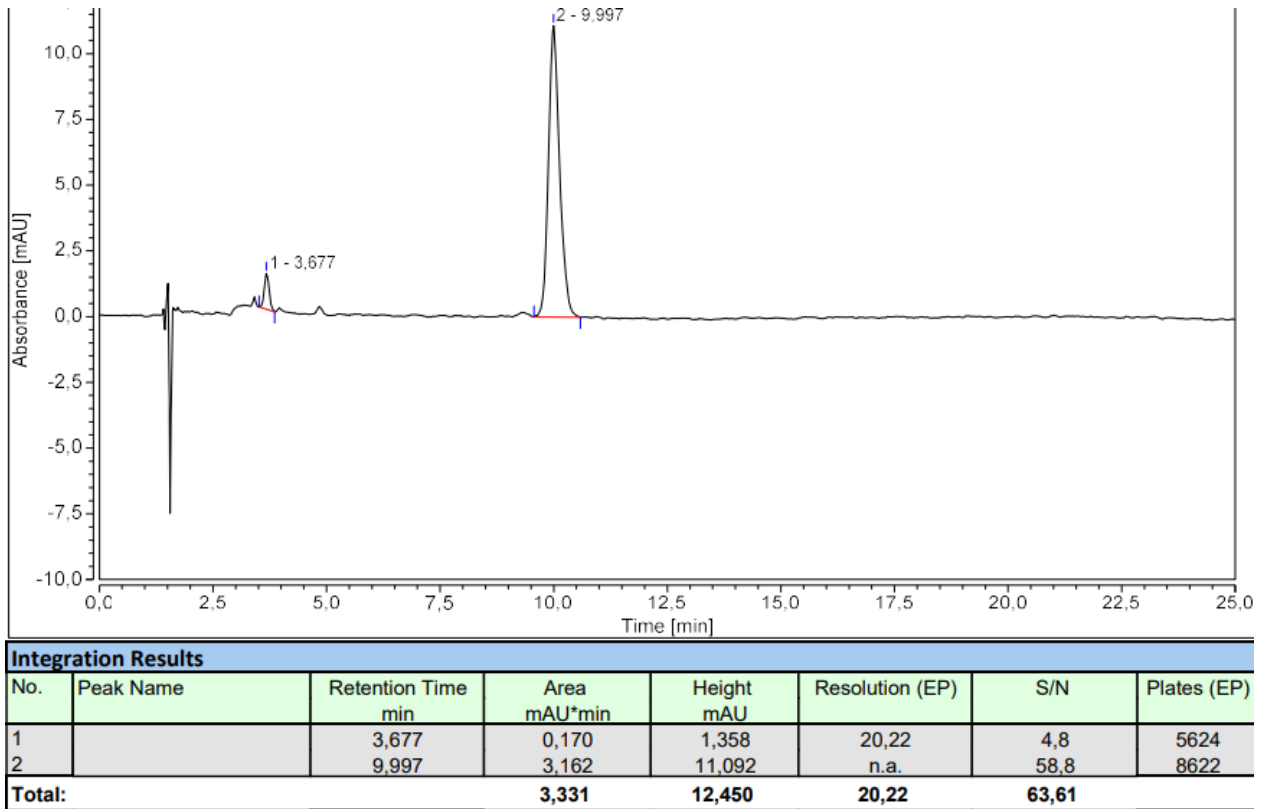


Рис. 2.5.4.3 Хроматограми розчину порівняння 3

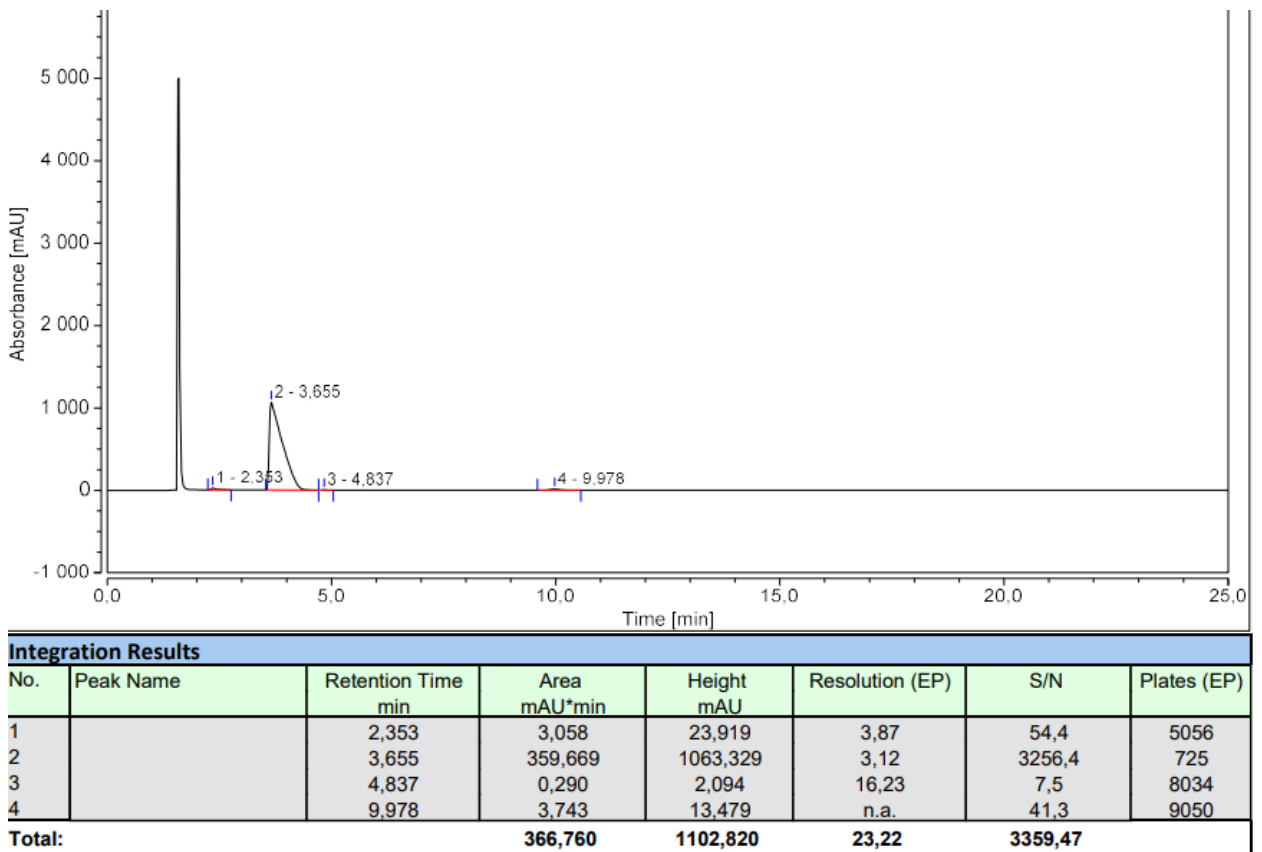


Рис. 2.5.5.1 Хроматограми розчину порівняння 4

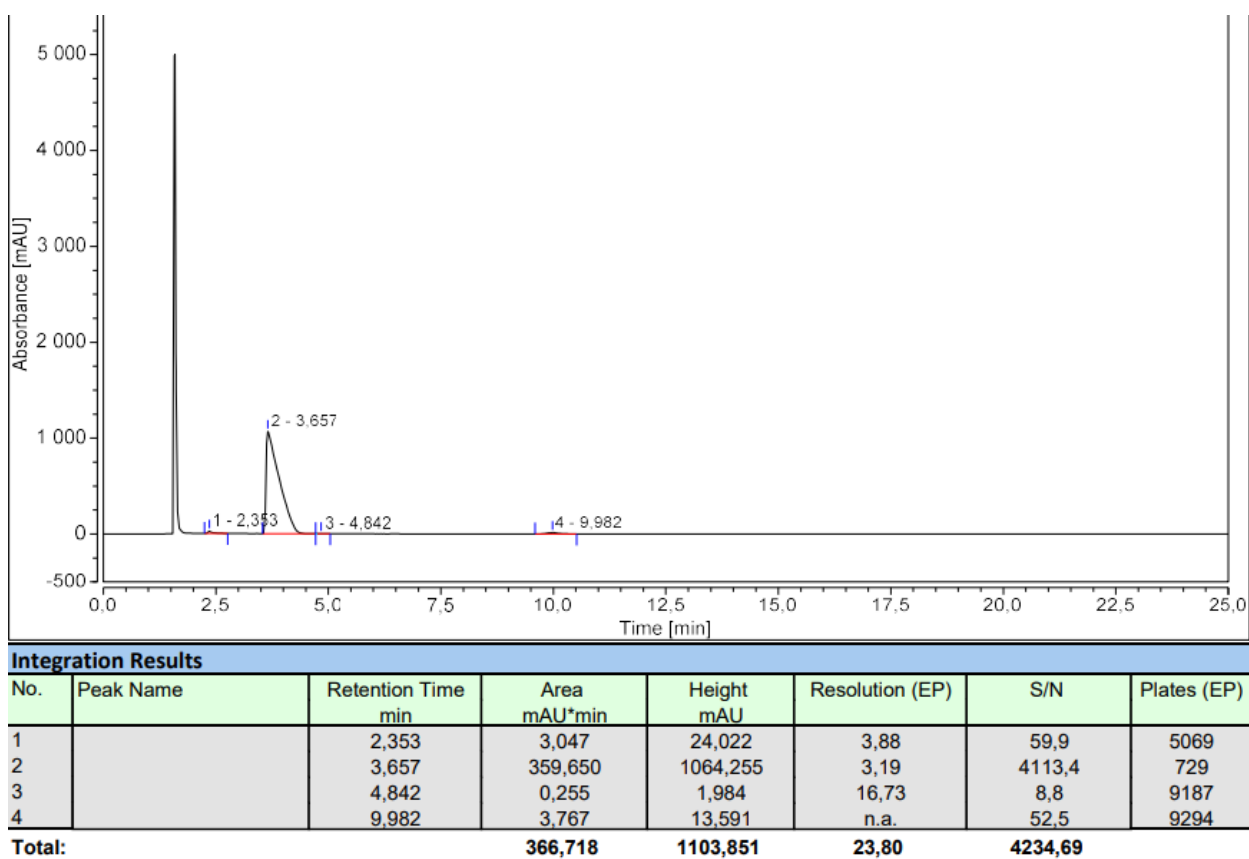


Рис. 2.5.5.2 Хроматограми розчину порівняння 4

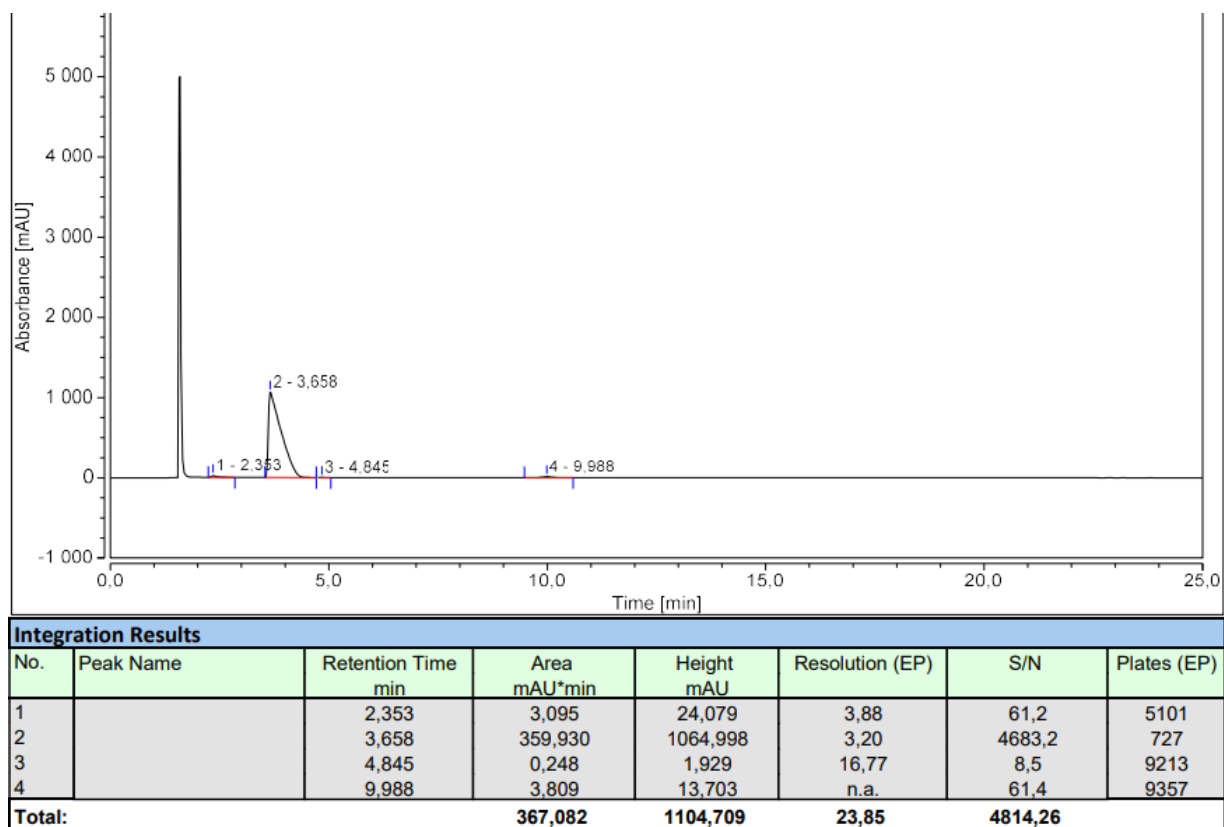


Рис. 2.5.5.3 Хроматограми розчину порівняння 4

Вимоги. На хроматограмі випробуваного розчину: площа піку еналаприлату не повинна перевищувати площу піку еналаприлату на хроматограмі розчину порівняння 2 (не більше 1,5 %); площа піку еналаприлу дікетопіперазину не повинна перевищувати площу піку еналаприлу дікетопіперазину на хроматограмі розчину порівняння 3 (не більше 0,5 %); площа будь-якого додаткового піку (за виключенням піку малеїнової кислота та системних піків) не повинна перевищувати в 1,5 рази площу піку еналаприлу на хроматограмі розчину порівняння 1 (не більше 0,3 %); сума площ додаткових піків (за виключенням піку малеїнової кислота та системних піків) не повинна перевищувати в 5 разів площу піку еналаприлу на хроматограмі розчину порівняння 1 (не більше 1,0 %).

Результати аналізу вважаються достовірними, якщо виконуються вимоги тесту "Перевірка придатності хроматографічної системи" [8].

**Таблиця 2.5.1 Результати аналізу хроматограм**

	Площа піку еналаприлу на хроматограмі розчину порівняння 1	Площа піку еналаприлату на хроматограмі розчину порівняння 2	Площа піку еналаприлу дікетопіперазину на хроматограмі розчину порівняння 3
1	0,847	7,619	3,163
2	0,848	7,600	3,117
3	0,855	7,611	3,162
4	0,899	7,614	3,132
5	0,845	7,625	3,142
Середнє значення площ піків			
	0,859	7,614	3,143



1,5 площі піку еналаприлу на хроматограмі розчину порівняння 1	1,289
5 площ піку еналаприлу на хроматограмі розчину порівняння 1	4,295

Площа еналаприлу дікетопіперазину на хроматограмі випробуванного розчину	Площа еналаприлату на хроматограмі випробуванного розчину
1,143	0,619
1,167	0,625
1,122	0,602
1,179	0,620
1,139	0,612
Середнє значення площ піків	
1,150	0,616

Результати аналізу вважаються достовірними, оскільки виконуються вимоги тесту "Перевірка придатності хроматографічної системи." Можна зробити висновок, що даний зразок за показником "Супровідні домішки" відповідає вимогам.

## Розділ 3. Результати та їх обговорення

### 3.1 Ідентифікація хімічних сполук методом ВЕРХ

Середній час утримування піку (Retention Time, RT) на високоефективній рідинній хроматографії [16,17] є одним з основних параметрів, які використовуються для ідентифікації та характеристики хімічних сполук у зразку. Цей параметр визначає час, який зразок затримується в колонці хроматографа під час проходження через неї. Основні питання, які можуть бути розглянуті за допомогою середнього часу утримування піку:

1. Аналізуючи зразок, середній час утримування може бути порівняний зі стандартами для ідентифікації конкретних сполук. Унікальний RT може служити як "відбиток пальця" для розпізнавання певної речовини в аналізі.
2. Наявність додаткових піків або непропорційність між різними піками може вказувати на можливі домішки чи інші сполуки в зразку [18]. Тобто, можна оцінити чистоту зразка.
3. Середній час утримування може змінюватися в залежності від умов хроматографії, таких як склад рухомої фази, температура колонки та інші параметри. Контроль за цим параметром допомагає у вдосконаленні та стабілізації умов аналізу. Отже, середній час утримування піку є важливим параметром для характеристики та ідентифікації речовин у хроматограмі. Він може бути використаний для забезпечення якості та надійності аналітичного методу на ВЕРХ.

### 3.2 Валідація

Якщо в методі високоефективної рідинної хроматографії була змінена рухома фаза, то необхідно провести деякі методи валідації [19, 20], щоб забезпечити надійність та точність отриманих результатів в нових умовах.

1. Лінійність. Провести калібрування зразків у різних концентраціях для визначення лінійного діапазону та коефіцієнта кореляції.

2. Точність (Precision). Визначити внутрішню та міжлабораторну точність за допомогою повторних вимірювань. Визначити відтворюваність результатів за допомогою повторних вимірювань на різних рівнях концентрації.
3. Чутливість. Визначити межу виявлення та межу кількісного визначення для нових умов.
4. Специфічність. Визначити, чи нова рухома фаза впливає на специфічність аналізу, тобто чи спостерігається виникнення непотрібних піків чи зміни відносної ретенції.
5. Робочий діапазон. Визначити робочий діапазон для нових умов аналізу.
6. Робоча стабільність. Визначити стабільність результатів аналізу протягом тривалого періоду для нових умов.

Ці етапи валідації важливі для переконання в тому, що зміни в методі не впливають на точність та достовірність результатів. Валідація методу є важливим етапом у розробці аналітичного методу, щоб переконатися у його надійності, точності та повторюваності.

#### **Дослідження специфічності**

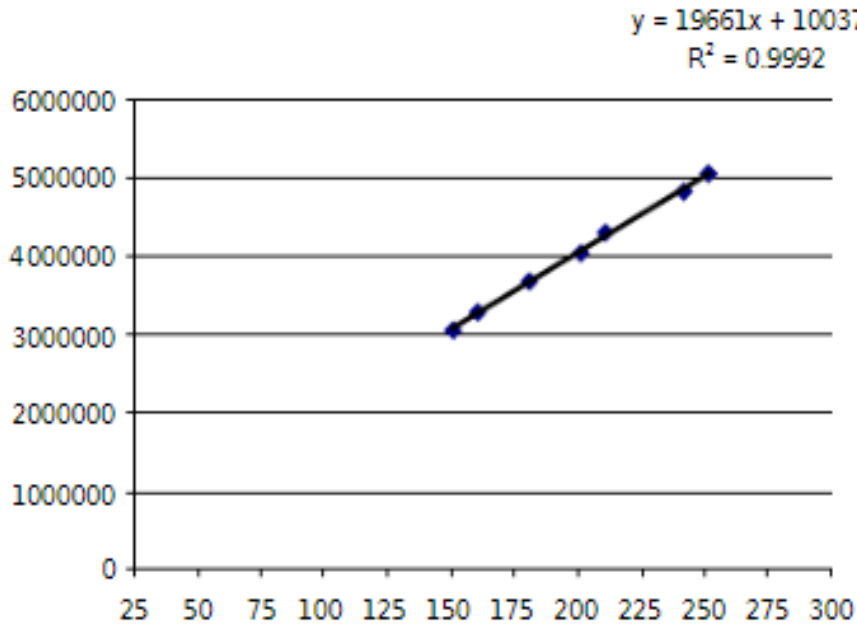
Специфічність – це здатність визначення еналаприл малеату (див.табл. 2.3.2.1) у присутності супровідних домішок. Для підтвердження специфічності розробленої методики ВЕРХ ми порівнювали отримані хроматограми. Так, не спостерігалось виникнення непотрібних піків чи зміни відносної ретенції. Тому цей метод є специфічним [21]. Крім того, отримані нами результати дослідження кількісного вмісту еналаприл малеату відповідають наведеній масі основної речовини в інструкції до медичного застосування, дана методика може вважатись специфічною.

#### **Дослідження правильності**

Визначили відтворюваність результатів за допомогою повторних вимірювань на різних рівнях концентрації (див.рис 2.3.2 та 2.3.3).

#### **Лінійність**

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



**Рис. 3.2.1** Залежність площі піку від концентрації еналаприл малеату в зразку

Рівняння лінійної функції  $y = 19661x + 100379$

$R^2 = 0,9992$  коефіцієнт кореляції відповідає вимогам ДФУ

#### **Робочий діапазон**

Визначили робочий діапазон для нових умов аналізу (див.табл. 2.4.1). Дослідили точність, з якою час утримування піку еналаприлу на хроматограмі випробуваного розчину відповідає часу утримування піку еналаприлу на хроматограмі стандартного розчину

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

## ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано дані літературних джерел застосування еналаприлу малеату, його фармакологічні властивості та механізм дії, метаболізм.
2. Проведено повний аналіз таблеток з діючою речовиною еналаприлу малеату відповідно до вимог ДФУ. Встановлено, що досліджуваний нами препарат повністю відповідає вимогам ДФУ.
3. Запропоновано новий склад рухомої фази для ідентифікації та кількісного визначення еналаприлу малеату в таблетках методом ВЕРХ. Так, на відміну від фармакопейного методу нами було використано рухому фазу складу: буферний розчин рН=2 Р - метанол Р у співвідношенні 50:50. Запропонована нами методика є менш дорогою. Так, на сьогоднішній день ціна за 1 л ацетонітрилу для ВЕРХ становить від 516 грн, а ціна на 1 л метанолу для ВЕРХ – 240 грн.
4. Методика валідована за показниками «специфічність», «правильність», «лінійність» та «робочий діапазон» відповідно до рекомендованих критеріїв.
5. Запропанована нами методика може бути використана для ідентифікації та кількісного визначення еналаприлу малеату в таблетках методом ВЕРХ.
6. Результати проведеної 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

## Еналаприлу таблетки

крізь фільтр зі скловолокна. До 50 мл одержаного фільтрату додають 1 мл 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти і доводять водою Р до об'єму 100 мл.

**Розчин порівняння.** Готують розчин ФСЗ домперидону maleату або domperidone maleate ВРСРС у суміші рівних об'ємів 0,002 М розчину хлористоводневої кислоти Р<sup>0</sup> і метанолу Р із концентрацією 0,127 мг/мл домперидону maleату.

Розраховують вміст  $C_{22}H_{24}ClN_2O_2$  в таблетці виходячи із заявленого вмісту  $C_{22}H_{24}ClN_2O_2$  у ФСЗ домперидону maleату або domperidone maleate ВРСРС.

## ДОМІШКИ

Домішки, що нормуються цією монографією, описані в монографії Domperidone Maleate Європейської Фармакопеї.

Монографію розроблено на основі монографії Domperidone Tablets Британської Фармакопеї.

## ЕНАЛАПРИЛУ ТАБЛЕТКИ

## Enalapril tabulettae

## ENALAPRIL TABLETS

Еналаприлу таблетки містять еналаприлу maleат.

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

Вміст еналаприлу maleату ( $C_{20}H_{28}N_2O_5$ ,  $C_4H_4O_4$ ) в таблетці. Не менше 90,0 % і не більше 110,0 % від номінального вмісту.

## ДЕНТИФІКАЦІЯ

## А. Тонкошарова хроматографія (2.2.27).

**Випробовуваний розчин.** До навески порошку таблеток, еквівалентної 20 мг еналаприлу maleату, додають 10 мл етанолу (90 %, об/об) Р, струшують протягом 10 хв, центрифугують і використовують прозору надосадову рідину, якщо необхідно, фільтрують крізь мембранний фільтр з діаметром пор 1,45 мкм.

**Розчин порівняння.** Готують розчин ФСЗ еналаприлу maleату або enalapril maleate ВРСРС у етанолі (90 %, об/об) Р з концентрацією 2,0 мг/мл еналаприлу maleату.

**Пластика:** ТШХ-пластика із шаром силікагелю Р.

**Рухама фаза:** оцтова кислота льодяна Р – вода Р – гутанол Р (15:25:60).

**Нанесення:** 5 мкл.

**Відстань, що має пройти рухама фаза:** 3/4 довжини пластинки.

**Висушування:** на повітрі.

**Виміщення:** обприскують реактивом, приготованим змішуванням рівних об'ємів розчину 400 г/л калію йодиду Р і розчину, одержаного при розчиненні 0,85 г вісмуту нітрату основного Р у 40 мл води Р і 10 мл оцтової кислоти льодяної Р, до 10 мл приготованої суміші, безпосередньо перед використанням, додають 20 мл оцтової кислоти льодяної Р і 70 мл води Р. Потім пластинку обприскують водою пероксиду розчином розведенням Р.

**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:** вода Р, 900 мл.

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

**Час розчинення:** 45 хв.

**Випробовуваний розчин.** Використовують фільтрат або готують розведенням аліквоти фільтрату водою Р до одержання розчину з очікуваною концентрацією близькою до концентрації розчину порівняння.

**Розчин порівняння.** Готують розчин ФСЗ еналаприлу maleату або enalapril maleate ВРСРС у воді Р з концентрацією 0,028 мг/мл еналаприлу maleату.

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

**Нормування:** не менше 70 % (Q) від номінального вмісту  $C_{20}H_{28}N_2O_5$ ,  $C_4H_4O_4$ .

**Однорідність дозованих одиниць (2.9.40).** Витримують вимоги.

**Супровідні домішки.** Рідинна хроматографія (2.2.29).

**Розчини готують безпосередньо перед використанням.**

## Еналаприлу таблетки

**Розчинник:** 0.136 г *калію дигідрофосфату Р* розчиняють у 800 мл *води Р*, встановлюють рН 2.0 за допомогою *фосфорної кислоти Р*, доводять об'єм розчину *водою Р* до 1000.0 мл і фільтрують крізь мембранний фільтр з діаметром пор 0.45 мкм.

**Випробовуваний розчин.** До навочки порошку таблеток, еквівалентної 50 мг еналаприлу maleate, додають 50 мл розчинника, струшують протягом 15 хв, центрифугують і використовують прозору надосадочну рідину, якщо необхідно фільтрують крізь мембранний фільтр з діаметром пор 0.45 мкм.

**Розчин порівняння (а).** 1.0 мл випробовуваного розчину доводять розчинником до об'єму 100.0 мл. 2.0 мл одержаного розчину доводять розчинником до об'єму 10.0 мл.

**Розчин порівняння (b).** Готують розчин еналаприлат ВРСРС у розчиннику з концентрацією 0.1 мг/мл еналаприлату.

**Розчин порівняння (с).** 3.0 мл розчину порівняння (b) доводять розчинником до об'єму 20.0 мл.

**Розчин порівняння (d).** Готують розчин еналаприл diketopiperazine ВРСРС у розчиннику з концентрацією 0.1 мг/мл еналаприлу diketopiperazine.

**Розчин порівняння (e).** 1.0 мл розчину порівняння (d) доводять розчинником до об'єму 20.0 мл.

**Розчин порівняння (f).** До 1.0 мл розчину порівняння (b) додають 1 мл розчину порівняння (d) і доводять випробовуваним розчином до об'єму 20.0 мл.

### Колонка:

- розмір: 0.25 м × 4.0 мм;
- нерухома фаза: силікагель для хроматографії октадецилсилільний Р (5 мкм);
- температура: 70 °С.

**Рухома фаза:** ацетонітрил Р — розчинник (40:60). Якщо необхідно, корегують співвідношення компонентів у рухомій фазі.

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

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

**Інжекція:** 10 мкл.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (f):

- ступінь розділення: не менше 3.0 між піками еналаприлату та еналаприлу diketopiperazine;
- ступінь розділення: не менше 2.0 між піками еналаприлу diketopiperazine та еналаприлу.

### Нормування:

- еналаприлат: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка еналаприлату не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (с) (1.5 %);
- еналаприлу diketopiperazine: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка еналаприлу diketopiperazine не має перевищувати площу

основного піка на хроматограмі розчину порівняння (e) (0.5 %);

- будь-яка інша домішка: на хроматограмі випробовуваного розчину площа піка будь-якої іншої домішки не має перевищувати 1.5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (0.3 %);
- сума будь-яких інших домішок: на хроматограмі випробовуваного розчину сума площ піків будь-яких інших домішок не має перевищувати 5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (а) (1.0 %).

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

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

**Розчинник:** Готують, як зазначено у випробуванні «Супровідні домішки».

**Випробовуваний розчин.** До точної навочки порошку таблеток, еквівалентної 10 мг еналаприлу maleate, додають 50 мл розчинника, струшують протягом 15 хв, центрифугують і використовують прозору надосадочну рідину, якщо необхідно, фільтрують крізь мембранний фільтр з діаметром пор 0.45 мкм.

**Розчин порівняння (а).** Готують розчин ФСЗ еналаприлату maleate або еналаприл maleate ВРСРС у розчиннику з концентрацією 2 мг/мл еналаприлату maleate.

**Розчин порівняння (b).** Готують розчин ФСЗ еналаприлату або еналаприлат ВРСРС у розчиннику з концентрацією 1 мг/мл еналаприлату.

**Розчин порівняння (с).** Готують розчин ФСЗ еналаприлу diketopiperazine або еналаприл diketopiperazine ВРСРС у розчиннику з концентрацією 1 мг/мл еналаприлу diketopiperazine.

**Розчин порівняння (d).** До 1.0 мл розчину порівняння (b) додають 1.0 мл розчину порівняння (с) і доводять випробовуваним розчином до об'єму 20.0 мл.

**Придатність хроматографічної системи:** розчин порівняння (d):

- ступінь розділення: не менше 3.0 між піками еналаприлату та еналаприлу diketopiperazine;
- ступінь розділення: не менше 2.0 між піками еналаприлу diketopiperazine та еналаприлу.

Розраховують вміст  $C_{23}H_{28}N_2O_5$ ,  $C_8H_8O_4$  в таблетці, у перерахунку на середню масу таблетки, виходячи із зазначеного вмісту  $C_{23}H_{28}N_2O_5$ ,  $C_8H_8O_4$  у ФСЗ еналаприлу maleate або еналаприл maleate ВРСРС.

## ДОМІШКИ

Домішки еналаприлат та еналаприлу diketopiperazine, що нормуються цією монографією, описані в

## Додаток 2.





## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. <https://www.unhcr.org/>
2. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>
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-IVрівнів акредитації / 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. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Діюче вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2014.
10. European Pharmacopoeia 7.0 Vol. 1 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www.uapf.com.ua](http://www.uapf.com.ua)

11. 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.
12. 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.
13. [www.pharma-center.com.ua](http://www.pharma-center.com.ua).веб-сайт ДЦФ МОЗ України [web-page] URL
14. Буссі Хуан. (2007). Високопродуктивна рідинна хроматографія. [PDF]. Отримано з: [fing.edu.uv](http://fing.edu.uv).
15. Вікіпедія. (2019). Високоєфективна рідинна хроматографія. Відновлено з: [en.wikipedia.org](http://en.wikipedia.org)
16. Кларк Джим. (2007). Високоєфективна рідинна хроматографія. Отримано з: [chemguide.co.uk](http://chemguide.co.uk)
17. Матвій Баркович. (05 грудня 2019 р.). Високоєфективна рідинна хроматографія. Хімія LibreTexts. Відновлено з: [chem.libretexts.org](http://chem.libretexts.org)
18. Г.П. Томас. (15 квітня 2013 р.). Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) - методи, переваги та застосування. Отримано з: [azom.com](http://azom.com)
19. 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.
20. Георгіянци В.А. Валідація аналітичних методик у фармації : теорія, нормативні аспекти, проблеми практики. В.А. Георгіянци. О.А. Євтіфєєва. *Фармацевтичний часопис*. 2007. №2. С.13 – 18.
21. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1662/validaciya-analitichnix-metodik-i-viprobuvan>

## SUMMARY

**Valeria Yova**

**Topic:** “Modification of the method of identification and quantitation of enalapril maleate in tablets”

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

**Scientific supervisor:** Olena Kostyrko

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

**Introduction.** Ukraine has one of the highest mortality rates from cardiovascular diseases in Europe. According to a WHO fact sheet, one of the 10 leading causes of death in the world is hypertension and this number is increasing every year. Medicinal products, which include enalapril maleate, are widely distributed in pharmaceutical and medical practice as drugs that are effectively used in the treatment of hypertension, symptomatic arterial hypertension. Antihypertensive drugs lower blood pressure. The value of blood pressure depends on the elasticity of the vascular wall, the general peripheral resistance of the vessels and the work of the heart and kidneys. Enalapril belongs to peripheral vasodilators. Namely, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and angiotensin II receptor antagonist. Medicinal products with the active substance enalapril maleate are ACE inhibitors, which are prodrugs, since pharmacological activity is manifested only by metabolites of enalapril maleate, that is, products of biotransformation. Enalapril has mild side effects and a low price, which gives it an advantage over other drugs of this group in the treatment of arterial hypertension and hypertensive disease.

**Materials and methods.** The object of the study was the finished dosage form, tablets with the active ingredient enalapril maleate. The content and amount of enalapril maleate were identified by thin-layer chromatography and high-performance liquid chromatography with a spectrophotometric detector.

**Results.** The test solution, comparison solutions and placebo solution were prepared by us in accordance with the requirements of the DFU. According to the requirements of the DFU, the mobile phase for HPLC should consist of acetonitrile

R and solvent (buffer solution with pH 2) in a ratio of 40:60. We performed the preparation of the buffer solution in accordance with the requirements of the DFU. 136 mg of monosubstituted potassium phosphate P is dissolved in 800 ml of water P, the pH is set to  $2.3 \pm 0.1$  with orthophosphoric acid P. The resulting solution is transferred to a volumetric flask with a capacity of 1000 ml, the volume of the solution is brought up to the mark with water P and mixed. But we replaced acetonitrile with methanol. At the stage of developing the methodology for quantitative determination, the solvent was selected based on data on the solubility of the active substance, so we chose methanol. Preparation of mobile phase. Add 50 ml of methanol P to 50 ml of the buffer solution and mix. Before use, the solution is filtered through a glass filter with a pore size of no more than  $0.45 \mu\text{m}$ . The experimentally selected high-performance liquid chromatography method is suitable for the identification and quantification of enalapril maleate and can be used for testing finished medicinal products with a similar content of active substances and excipients. The HPLC method makes it possible to identify and quantify enalapril maleate, as well as to determine impurities.

**Conclusion.** Developed a method for determining enalapril maleate by the HPLC method with a spectrophotometric detector using a mobile phase: a mixture of equal volumes of methanol P and a buffer solution pH 2.0 P. The method was validated.